

## Circulación extracorpórea y Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto

C. Abad

### RESUMEN

El Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto aparece en alrededor del 2% de los postoperados de cirugía cardíaca extracorpórea. Se exponen conceptos de fisiopatología y anatomía patológica, revisando la bibliografía al respecto. Parece ser que el hecho fundamental es que la circulación extracorpórea produce un secuestro de polimorfonucleares en el pulmón y éstos inducen alteración pulmonar y edema lesional. El estudio de ciertas sustancias tóxicas producidas por los polimorfonucleares en estadios tempranos de la operación, podría ser un factor predictivo de Distress Respiratorio del Adulto postoperatorio.

A pesar de los avances en tecnología aplicada a la circulación extracorpórea (CEC), adelantos en técnicas quirúrgicas y de protección miocárdica, anestesia y manejo per y postoperatorio, las complicaciones pulmonares tras la CEC son frecuentes y causan una morbilidad y mortalidad significativa.

Aproximadamente, alrededor del 2% de los enfermos que son intervenidos de cirugía cardíaca con CEC desarrollan un Síndrome de Distress

Respiratorio del Adulto (SDRA). Vamos a describir este Síndrome desde el punto de vista del cirujano cardiovascular y de los distintos especialistas que intervienen en procedimientos de cirugía cardíaca con CEC.

### Conceptos Fisiopatológicos

El SDRA es una alteración nueva de la estructura y función pulmonar que se caracteriza especialmente por cursar con hipoxemia, pulmones poco distensibles y rígidos, y presencia de unos infiltrados pulmonares característicos debidos al aumento de la permeabilidad capilar pulmonar.

El SDRA es una situación de insuficiencia respiratoria aguda a la que se llega por una multitud de etiologías. Su diagnóstico incluye la presencia de ciertos criterios clínicos<sup>1,2</sup> que son: 1) hipoxemia grave por shunt intrapulmonar:  $PaO_2 < \text{de } 50-75 \text{ mm de Hg}$ , con una  $FiO_2 \geq \text{de } 0,5$ ;  $PaO_2/PAO_2 < \text{de } 0,2$  o relación  $PaO_2/FiO_2 < \text{de } 150$ ; 2) clínica de taquipnea, disnea y cianosis; 3) presencia de infiltrados difusos bilaterales en la Rx de tórax; 4) disminución de la distensibilidad o compliance pulmonar: compliance total torácica  $< \text{de } 50 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$ ; 5) aumento del espacio muerto; 6) ausencia de insuficiencia ventricular izquierda: PCP  $< \text{de } 12-18 \text{ mm de Hg}$  y 7) ausencia de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Ashbaugh y cols<sup>3</sup> fueron los primeros en denominar al Síndrome de esta

forma y Petty<sup>4</sup> acuñó el nombre de forma definitiva.

Se puede llegar a un SDRA por múltiples causas (tabla I), siendo las más frecuentes las sepsis, neumonía y politraumatismos; tras la CEC se ha descrito desde los primeros tiempos<sup>5,6</sup> y más recientemente por Llamas y cols<sup>7</sup>.

El SDRA evoluciona generalmente en tres fases: a) fase inicial de edema lesional pulmonar bilateral, b) fase intermedia de formación de membranas bialinas y c) fase tardía de fibrosis pulmonar.

a) *Fase de edema pulmonar*: el pulmón se halla en un estado de equilibrio dinámico en el que el líquido pasa, normalmente, de los capilares al intersticio donde es drenado por los linfáticos. En un pulmón normal, el intersticio es una estructura laxa y distensible, habiendo unos espacios estrechos, donde la membrana alveolar está en contacto directo con la membrana capilar, siendo aquí donde se realiza el intercambio gaseoso y espacios más laxos que llegan hasta el nivel de los bronquiolos, y que es donde se encuentran la mayoría de los vasos linfáticos. El líquido filtrado a nivel de los vasos pasa por estos espacios antes de ser reabsorbido por los canales linfáticos. La membrana alveolar está formada por un epitelio cerrado e impermeable, presentado uniones intercelulares estrechas. El endotelio vascular pulmonar es una membrana semipermeable que presenta espacios intercelulares relativamente amplios (80 y 200 Å), que pueden ser atravesados eventualmente por las proteínas.

**Tabla I. SITUACIONES QUE  
PREDISPONEN AL SDRÁ  
(modificada de ref. 1)**

Shock (séptico, hemorrágico, anafiláctico).  
Infecciones graves (peritonitis).  
Sepsis (Gram negativos).  
Pancreatitis.  
Infarto intestinal.  
Politraumáticos.  
Quemaduras extensas.  
Cosgulación intravascular diseminada.  
Fármacos (barbitúricos, salicilatos, metadona, propoxifeno).  
Heroína.  
Hipertermia.  
Eclampsia.  
Politransfusiones.  
Leucoféresis, Plasmaféresis.  
Productos de contraste para radiografías.  
Cetoacidosis diabética.  
Circulación extracorpórea.  
Aspiración líquido gástrico.  
Embolia pulmonar de líquido amniótico.  
Embolia pulmonar grasa.  
Quemadura pulmonar.  
Radioterapia.  
Ahogamiento.  
Hiperoxia.  
Gases tóxicos.  
Intoxicación por Paraquat.  
Pulmón urémico.  
Fibrosis medicamentosa.  
Inyección subcutánea de silicona.  
Neumopatías víricas (citomegalovirus, gripe, varicela).  
Neumopatías bacterianas (Neumococo, Legionela).  
Neumopatías oportunistas (Neumocistis Carini).  
Tuberculosis miliar.  
Linfangitis carcinomatosa.  
Hemopatía por repercusión pulmonar.  
Vasculitis pulmonar.  
Síndrome de Goodpasture.  
Púrpura trombótica trombocitopénica.  
Hemodiálisis.  
Embolismo aéreo.  
Traumatismo craneo-cefálico.  
Traumatismo torácico.

En el SDRÁ se produce un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, con gran fuga de líquido hacia el intersticio, no pudiendo los vasos linfáticos reabsorberlo. El intersticio puede hincharse, comprimir y colapsar los alveolos pulmonares, produciéndose microatelectasias. Finalmente el edema intersticial rompe la membrana alveolar, pasando líquido al alveolo (edema alveolar). Las causas del aumento en la permeabilidad capilar pulmonar no se conocen pero,

actualmente, se acepta que lo más relevante e importante al respecto es el fenómeno de acúmulo de leucocitos en el pulmón<sup>1</sup>, este hecho se ha observado siempre y sea cual sea la causa del distress respiratorio. Los leucocitos (neutrófilos) son activados en el pulmón, tendiendo a la adhesión y agregación en el capilar pulmonar, la activación de los neutrófilos está mediada o depende de la fracción C5 del complemento activado.

Trabajos de Sacks<sup>8</sup> y Till<sup>9</sup> demuestran el papel quimiotáctico del C5a sobre el leucocito, así como el carácter citotóxico del conjunto C5a-leucocito. Publicaciones de Jacobs<sup>10</sup>, Craddock<sup>11</sup> y Lee<sup>12</sup>, también demuestran la activación del complemento en el SDRÁ.

Los leucocitos normalmente fabrican en el interior de su citoplasma una serie de productos tóxicos que les permiten destruir intracelularmente a las partículas fagocitadas. En ciertas circunstancias, como en el SDRÁ, los leucocitos podrían liberar estas sustancias tóxicas al medio extracelular, destruyendo estructuras orgánicas vecinas. Varios tipos de tóxicos o venenos se han aislado de los leucocitos como los radicales libres de oxígeno, las proteasas y ciertos derivados del ácido araquidónico.

Los radicales libres de oxígeno, especialmente el radical superóxido y el radical hidroxilo, son altamente tóxicos y se ha probado su presencia en pulmones de enfermos con SDRÁ<sup>8,13,14</sup>. Su mecanismo de toxicidad no está claro, podrían actuar a través de la producción de radicales hidroxil o por la formación de lípidos insaturados o radicales lipídicos peroxidados, destruyendo las membranas celulares. También podrían actuar modificando el metabolismo de las prostaglandinas.

Las proteasas o enzimas proteolíticas son liberadas igualmente por los leucocitos; estos productos tóxicos son capaces de destruir las proteínas estructurales como el colágeno, elastina y fibronectina; esta última sirve como cemento intercelular y entre células y membranas basales. La destrucción producida por la proteasa explica muy bien el edema lesional. La liberación de proteasas en el espacio intersticial está asociado a una inhibición de las antiproteasas como la  $\alpha_1$ -antitripsina, facilitando así su toxicidad.

La elastasa es una proteasa y se ha visto que está aumentada en el Lavado Broncoalveolar (LBA) de los pacientes con SDRÁ<sup>15</sup>.

Otras enzimas de origen lisosómico, se ha demostrado que se liberan en el espacio intersticial pero, su me-

canismo exacto no está claro<sup>16</sup>, parece ser que son más una consecuencia que una causa en el aumento de la permeabilidad vascular pulmonar. Podrían actuar además de forma indirecta, activando el complemento, plasmínogeno o las kininas. Los leucocitos también pueden liberar productos capaces de aumentar la agregación plaquetaria (tromboxano A<sub>2</sub>, factor plaquetario 4,  $\beta$ -tromboglobulina), liberar histamina o activar el factor VII de Hageman<sup>16</sup>. Por otro lado, se ha visto que los macrófagos podrían activar a los leucocitos<sup>17,18</sup>.

Los derivados del ácido araquidónico, por la vía de la lipooxigenasa, llamados leucotrienos, pueden tener un papel importante en la inducción de lesiones en la membrana<sup>19</sup>; a este grupo pertenece el "slow reacting substance" (SRS-A). Los leucotrienos se comportan como potentes factores quimiotácticos de los leucocitos; pueden estar liberados por los leucocitos, macrófagos activados y plaquetas.

Las plaquetas atrapadas en el pulmón juegan un papel importante en la activación de los leucocitos, sea por la vía de liberación de leucotrienos, liberación de factor plaquetario 4, activación del complemento o por activación de la fibrinólisis. En el SDRÁ suele haber una CID concomitante con atrapamiento de fibrina en el pulmón; esta fibrina o sus productos de degradación, en particular el antígeno D, podría tener un papel importante en la estimulación de los leucocitos.

Las prostaglandinas, especialmente la PGF<sub>2</sub> y el tromboxano A<sub>2</sub>, que son vasoconstrictoras y la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) juegan un papel en el tono vascular pulmonar y además pueden modificar el comportamiento de los leucocitos y las plaquetas<sup>1</sup>. La histamina, serotonina y catecolaminas también se ha visto que están aumentadas, teniendo un papel en la génesis del edema pulmonar lesional<sup>1</sup>.

En la actualidad, de las múltiples teorías y factores etiopatogénicos en el aumento de la permeabilidad de la membrana capilar pulmonar (edema lesional), parece ser que los leucocitos atrapados en el pulmón es el hecho fundamental<sup>1</sup>. Además hay una serie de reacciones o círculos viciosos, más o menos complejos, de interacción entre los leucocitos, plaquetas, complemento y prostaglandinas que se activan mutuamente.

Por otro lado se ha visto que el SDRÁ cursa con hipertensión pulmonar. Se ha observado que en estos enfermos hay microembolias pulmonares que pueden ser de grasa, restos tisulares y agregados de plaquetas, fibrina y leucocitos. Como en el SDRÁ hay una disminución de la fibronecti-

na y ésta es una glucoproteína opsonizante que facilita la fagocitosis de detritus celulares por el sistema retículo-endotelial, al haber pues una caída de la fibronectina, ésto favorecerá la acumulación en el pulmón de los microagregados celulares. De todas formas, actualmente se cree que la hipertensión pulmonar y el edema, en estos enfermos, tiene poco que ver con fenómenos trombóticos y parece más relacionada con la producción de tromboxano A<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub>.

Otra teoría del edema pulmonar es la disminución del surfactante ya que se ha visto a nivel experimental, que administrando inhibidores del surfactante se produce edema lesional. Otros autores han puesto en evidencia anomalías cuantitativas aisladas del surfactante, con pérdida de la capacidad tensoactiva por pérdida del ácido palmítico de la dipalmitoil-lectina, que es su principal componente. Es un hecho demostrado que hay alteraciones en el surfactante aunque no se sabe si son la causa o consecuencia del edema lesional, actualmente se acepta que las alteraciones a este nivel no son importantes o determinantes en la génesis del edema lesional.

Haynes<sup>20</sup> y otros investigadores, han estudiado el hecho frecuente de los DPF aumentados en el SDRA y este autor cree que actúan como mediadores (marcadores) de la lesión endotelial, siendo capaces de aumentar la permeabilidad capilar pulmonar.

Bone<sup>21</sup> y Schnider<sup>22</sup> han demostrado una trombopenia por disminución de la vida media de las plaquetas y atrapamiento de las plaquetas por el pulmón.

b) *Fase intermedia de formación de membranas hialinas:* es una fase de transición entre la fase exudativa o de edema y la proliferativa o de fibrosis. Se forman unos depósitos hialinos sobre la zona aérea de los alveolos, estos depósitos son el resultado de la unión de proteínas provenientes del exudado plasmático (albúmina, globulina y fibrina), proteínas alveolares procedentes de la destrucción de las células alveolares (neumocitos I y II) y proteínas resultantes de fragmentos del complemento.

La presencia de fragmentos de complemento hizo pensar en una patología ligada a los inmunocomplejos, pero ésto no se ha podido demostrar con estudios de inmunofluorescencia pulmonar. Las membranas hialinas impiden el normal intercambio gaseoso, contribuyendo a la hipoxemia y además, parece que ejercen una función en la puesta en marcha de la fibrosis pulmonar.

c) *Fase de fibrosis*<sup>1</sup>: se inicia en las

membranas hialinas y acaba invadiendo el intersticio aunque también en ocasiones puede empezar más a nivel vascular que alveolar. La fibrosis comporta un aumento del colágeno y de la elastina de las fibras musculares lisas y de las glucoproteínas. Da lugar a una reducción de la superficie alveolar y vascular, comportando esta última una hipertensión pulmonar fija que es característico de las fases finales del SDRA. La proliferación de colágeno se produce sobre todo sobre las fibras tipo I, más que sobre las tipo III. La fibrosis está producida por los fibroblastos y también por los leucocitos, macrófagos, linfocitos, miofibroblastos y células mesenquimatosas. Los fibroblastos son los principales responsables de la fabricación de células de colágeno, también se ha visto que las células epiteliales (neumocitos II) y endoteliales son capaces de producir colágeno a partir de las membranas basales sobre las que descansan. La elastina está fabricada predominantemente por el endotelio vascular mientras que los miofibroblastos son los responsables del aumento de miofibrillas que hay en el intersticio.

Los leucocitos, al liberar radicales libres de oxígeno, parece que facilitan la formación de fibrosis; por contra, las proteasas secretadas por ellos, con su acción de lisis sobre las fibras I, tendrá un cierto papel protector o beneficioso en el SDRA.

El que los radicales tóxicos de oxígeno inducen a la fibrosis, es un hecho demostrado y ocurre en el SDRA y en las fibrosis secundarias al ozono, bleomicina o paraquat. Su acción patógena está demostrada porque la administración de inhibidores de los radicales libres de oxígeno, frena o inhibe la producción de fibrosis.

El complemento tiene una gran importancia en la génesis de la fibrosis y parece que la fracción C5a, aumenta la producción de radicales libres de oxígeno por los leucocitos o inhibe las proteasas leucocitarias.

Los linfocitos aparecen en fases algo más tardías de la fibrosis pulmonar y activan los fibroblastos, secretando un factor quimiotáctico y otro de crecimiento; además los linfocitos tienen una acción estimulante sobre los macrófagos.

Los macrófagos, aparte de su acción fagocitaria, tienen un efecto de activación de los leucocitos y además de segregar un factor de crecimiento sobre los linfocitos, también segregar fibronectina, que tiene una acción quimiotáctica sobre los fibroblastos; por esta triple vía contribuyen pues a la fibrosis pulmonar.

Las plaquetas, fibrina y productos de degradación de las fibras de colá-

geno segregar un factor activador de los fibroblastos.

En resumen, la génesis de la fibrosis pulmonar es múltiple siendo fundamental el papel tóxico de los radicales libres de oxígeno; quizás hay factores genéticos que podrían intervenir ya que se ha visto que pacientes del grupo HLA-B27 están más expuestos que otros.

## Anatomía Patológica

Las tres fases de exudación (edema), proliferación y fibrosis, se acompañan de cambios estructurales en el pulmón<sup>23, 24</sup>. En las fases precoces de exudación y proliferación hay sobre todo edema pulmonar, localizado en el intersticio y dentro del alveolo.

Los neumocitos I presentan cambios degenerativos en forma de edema citoplasmático, fragmentación de la membrana y cambios en el núcleo.

Algunos neumocitos I muestran un retículo endoplasmático prominente, indicativo de aumento de su actividad metabólica. A partir de las 24-48 horas, los neumocitos I se van sustituyendo por neumocitos II.

Ya en las primeras fases se pueden ver membranas hialinas, compuestas de proteínas plasmáticas, fibrina y restos celulares, además se ven cambios en las fibras elásticas. Las paredes alveolares presentan fenómenos de congestión. Se aprecia proliferación capilar, con presencia de microtrombos en los capilares y arteriolas.

Al microscopio óptico se ve, a nivel del capilar pulmonar, edema y hemorragia con trombos en la microvasculatura. Al microscopio electrónico se aprecia evidencia de daño endotelial con edema de las células endoteliales, alteraciones en el citoplasma y retículo endoplasmático dilatado. Se ven células necróticas, leucocitos, plaquetas y fibrina. También se aprecia distorsión y alteración en la membrana basal del endotelio capilar.

En fases más avanzadas del SDRA y en la fase crónica hay gran cantidad de tejido fibroso, que distorsiona y oblitera los alveolos y bronquiolos. Se ve, al igual que en estadios precoces, edema intersticial y alveolar. Hay una acumulación de PMN, células plasmáticas, histiocitos y linfocitos. Se aprecia a nivel de epitelio pulmonar una sustitución de los neumocitos I por neumocitos II y éstos con unos cuerpos laminares pobremente desarrollados, lo que explica la presencia de menor surfactante.

Conforme el proceso va desarrollándose, los capilares muestran al microscopio electrónico engrosamiento

de la membrana basal. Las arteriolas y venas intraacinares presentan fenómenos de obstrucción, debidos a la comprensión extrínseca de las fibrosis. Los linfáticos presentan dilatación canalicular, con obstrucción de la luz por fibrina y material edematoso. Si hay infección concomitante, pueden aparecer fenómenos de vasculitis necrotizante.

En las fases tardías del Síndrome, se observa un engrosamiento de las arteriolas y vénulas, con menor cantidad de capilares; las arterias sufren un proceso de muscularización, que es típico de la fase final del SDRA.

En el SDRA hay trombopenia con acúmulo de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF)<sup>20, 21, 22</sup> y éstos, se ha visto de forma experimental, que pueden inducir a aumento de la permeabilidad capilar pulmonar y edema<sup>23</sup>. Se pueden encontrar agregados de plaquetas secuestradas en el pulmón y éstas pueden producir serotonina, que causa vasoconstricción arterial y venosa pulmonar. Se ha constatado una disfunción o bloqueo del sistema retículo-endotelial, con una menor capacidad para eliminar prostaglandinas del tipo PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> y tromboxano A<sub>2</sub>, que son vasoconstrictores a nivel vascular y bronquial, además de tener un efecto en la agregación plaquetaria. También se ha visto una liberación de histamina por los mastocitos, que produce vasoconstricción en las vénulas pulmonares y aumento de la permeabilidad venular.

Se ha demostrado que la CEC produce un secuestro de PMN en el pulmón<sup>27-38</sup>, estos PMN se pueden activar por el complemento, plaquetas, prostaglandinas o por la propia CEC<sup>37</sup>. Además, se sabe que la CEC activa el complemento<sup>32, 39-47</sup>.

En el SDRA hay un acúmulo o secuestro de PMN en el pulmón<sup>1, 12, 48-54</sup> y una activación del complemento<sup>10-12</sup>. De estos hechos demostrados se puede deducir que en la alteración del capilar pulmonar, en la situación post-CEC y en el SDRA, hay ciertos mecanismos fisiopatológicos comunes y, esto hizo pensar a Tate<sup>55</sup>, Norwood<sup>56</sup>, Jacob<sup>57</sup>, Westaby<sup>58</sup> y Tennernberg<sup>59</sup> que las dos situaciones clínicas podían corresponder a mecanismos etiopatogénicos comunes.

Partiendo del hecho de que los PMN secuestrados en el pulmón se activan y producen aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, lo que no se sabe es por qué, en unos enfermos se producen alteraciones ligeras con discreto edema pulmonar post-CEC y en otros SDRA.

El mecanismo íntimo del daño y alteración pulmonar por parte de los

PMN se piensa que es el siguiente: los PMN, activados y atrapados en el interior del capilar pulmonar, en la situación post-CEC, fabrican en su interior una serie de sustancias tóxicas para neutralizar las partículas que fagocitan. En determinadas situaciones (CEC), estas sustancias tóxicas (radicales libres de oxígeno, enzimas proteolíticas y ciertos derivados del ácido araquidónico del tipo de los leucotrienos) podrían liberarse, alterando y dañando el capilar y tejido pulmonar. El estudio en las fases precoces de las intervenciones cardíacas con CEC de estas sustancias tóxicas, podría ser un factor predictivo de SDRA post-CEC<sup>60</sup>.

## Bibliografía

1. Lemaire F y Artigas A. *El síndrome de distress respiratorio del adulto*. París, Masson, 1-37, 1985.
2. Artigas A. *Definición y pronóstico del síndrome de distress respiratorio del adulto*. Med Clin 87: 850-852, 1986.
3. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty LT y Levine BE. *Acute respiratory distress syndrome in adults*. Lancet 2: 319-323, 1967.
4. Petty TL. *The adult respiratory distress syndrome (Confessions of a "lumper")*. Am J Resp Dis 111: 713-715, 1975.
5. Nahas RA, Melrose DG, Sykes MK y Rbinson B. *Post-perfusion lung syndrome: role of circulatory exclusion*. Lancet 1: 251-254, 1965.
6. Awad JA, Lemieux JV y Lou W. *Pulmonary complications following perfusion of the lungs*. J Thorac Cardiovasc Surg 51: 767-772, 1966.
7. Llamas R y Forthman HJ. *Respiratory distress syndrome in the adult after cardiopulmonary bypass*. JAMA 225: 1.183-1.186, 1973.
8. Sacks T, Moldow C y Craddock PR. *Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes: an in vivo model of immune vascular damage*. J Clin Invest 61: 1.161-1.166, 1978.
9. Till GO, Johnson KL, Kunkel R y Ward PA. *Intravascular activation of complement and acute lung injury. Dependency on neutrophils and toxic oxygen metabolites*. J Clin Invest 69: 1.126-1.135, 1982.
10. Jacobs HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE y Meldow CF. *Complement induced granulocyte-aggregation: an unsuspected mechanism of disease*. N Engl J Med 302: 789-794, 1980.
11. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS y Jacob HS. *Complement and leucocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis*. N Engl J Med 296: 769-774, 1977.
12. Lee CT, Fein AM, Lipmann M, Holtzman H, Kimbel P y Weinbaum G. *Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patient with adult respiratory distress syndrome*. N Engl J Med 304: 192-196, 1981.
13. Shasby DM, Shasby SS y Peach MJ. *Granulocytes and phorbol myristate acetate increase permeability to albumin of cultured endothelial monolayer and isolated perfused lungs: role of oxygen radicals and granulocyte*

# ADMON

Calcioantagonista cerebroselectivo

**Composición:** Un comprimido lacado contiene 30 mg de Nimodipino (D.C.I.), excipiente, c.s.

**Propiedades:** Nimodipino tiene, especialmente, un efecto antivasoconstrictor y antiisquémico cerebral. Vasoconstricciones como las provocadas por varias sustancias vasoactivas (serotonina, prostaglandina, histamina) y por la sangre o productos de degradación de la sangre, pueden ser prevenidas o eliminadas por Nimodipino. Investigaciones en pacientes con alteraciones circulatorias cerebrales agudas han demostrado que Nimodipino dilata los vasos cerebrales y aumenta la circulación cerebral; el incremento de la perfusión es generalmente más pronunciado en áreas del cerebro con lesión preliminar y circulación restringida que en las áreas sanas. La mayoría es particularmente notable en pacientes con vasoespasmos cerebrales después de una hemorragia subaracnoidea. Nimodipino produce una reducción significativa del déficit neurológico isquémico causado por vasoespasmos y de la mortalidad.

**Indicaciones:** Prevención del deterioro neurológico ocasionado por vasospasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea. Tratamiento precoz del infarto cerebral isquémico agudo.

**Posología:** Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de un comprimido de Nimodipino 4 veces al día (cada seis horas) en pacientes afectados de ictus isquémico. No existe evidencia de la utilidad de prolongar el tratamiento más allá de un mes. Para la prevención de deficiencias neurológicas isquémicas a consecuencia de vasoespasmos cerebrales tras hemorragia subaracnoidea debería emplearse, después de una infusión previa de Nimodipino solución durante 5 hasta 14 días, una dosis diaria de 2 comprimidos lacados de Nimodipino 6 veces al día (6 veces, 60 mg), por espacio de 7 días. En general los comprimidos se ingieren sin masticación con un poco de líquido, independientemente de las comidas. El intervalo entre las administraciones correspondientes no debería ser inferior a 4 horas. En caso de insuficiencia renal o hepática severa especialmente en cirrosis hepática, la acción y efectos secundarios de Nimodipino, por ejemplo la reducción de la presión sanguínea, pueden ser más pronunciados. En estos casos debe reducirse la dosis en concordancia con la presión sanguínea y el E.C.G.

**Contraindicaciones:** Nimodipino debe emplearse con precauciones en casos de edema cerebral generalizado y en la hipertensión intracraneal grave. De acuerdo con las normas generales de empleo de medicamentos durante el embarazo, la indicación de Nimodipino sólo prodrá establecerse con un criterio muy riguroso.

**Interacciones:** En pacientes hipertensos que reciben medicamentos antihipertensivos. Nimodipino puede potenciar el efecto hipotensor. La administración intravenosa simultánea de  $\beta$ -bloqueadores debe evitarse, ya que puede conducir a una marcada reducción de la presión sanguínea.

**Efectos secundarios:** Pueden presentarse los siguientes dolor de cabeza, molestias gastrointestinales, náuseas, rubefacción facial (flush), sensación de calor y descenso de la presión sanguínea, particularmente cuando el valor inicial es elevado.

**Intoxicación y su tratamiento:** No se han descrito. No obstante, en casos de sobredosificación deberá establecerse el tratamiento sintomático oportuno.

**Presentación y P.V.P.:**  
Envase con 30 comprimidos. P.V.P. IVA: 2.273 ptas.  
Envase con 100 comprimidos. P.V.P. IVA: 7.559 ptas.

 **Dexter Farmacéutica**  
 **Laboratorios Dr. ESTEVE, S. A.**  
Avda. Virgen de Montserrat, 221  
08026 Barcelona

- te adherence. *Am Rev Respir Dis* 127: 72-76, 1983.
14. Tate R, Shasby D, Vanbenthuyzen K, McMurtry I y Repine J. *Hydroxyl radical scavengers dimethylsulfoxide (DMSO) or dimethylthiourea (DMTU), block oxygen radical induced acute edematous lung injury in an isolated perfused lung.* *Chest* 81 (suppl): 415-435, 1982.
  15. Demling RH, Proctor R, Grossman J, Duy N y Starling JR. *Comparison of the systemic and pulmonary vascular response to endotoxin with plasma and lymph lysosomal enzyme release: effect of steroid pretreatment.* *Circulatory Shock* 7: 317-331, 1980.
  16. Repine JE, Bowman LM y Tate RM. *Neutrophils and lung edema. State of the art.* *Chest* 81 (suppl): 47-50, 1982.
  17. Harada RN, Bowman CM, Fox RB y Repine JE. *Alveolar macrophage secretions: initiators of inflammation in pulmonary oxygen toxicity.* *Chest* 81 (suppl): 52-54, 1982.
  18. Henson PM. *Mechanisms of exocytosis in phagocytic inflammatory cells.* *Am J Pathol* 101: 494-514, 1980.
  19. Bjork J, Hedquist P y Arfors KE. *Increase in vascular permeability induced by leukotriene B4 and the role of polymorphonuclear leucocytes.* *Inflammation* 6: 189-200, 1982.
  20. Haynes JB, Hyers TM, Giclas PC, Franks JJ y Petty TL. *Elevate fibrin (ogen) degradation products in the adults respiratory distress syndrome.* *Am Rev Respir Dis* 122: 841-847, 1980.
  21. Bone RC. *Adult respiratory distress syndrome.* *Clin Chest Med* 3: 1-8, 1982.
  22. Schneider RC, Zapol W y Carvalho A. *Platelet consumption and sequestration in severe acute respiratory failure.* *Am Rev Respir Dis* 112: 445-451, 1980.
  23. Hasleton PS. *Adult respiratory distress syndrome: a review.* *Histopathology* 7: 307-332, 1983.
  24. Tomaszefski JF, Davies P, Boggis C, Greene R, Zapol WM y Reid LM. *The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome.* *Am J Path* 112: 112-126, 1983.
  25. Laterman A, Manwaring D y Curreri PW. *The role of fibrinogen degradation products in the pathogenesis of the respiratory distress syndrome.* *Surgery* 82: 703-709, 1977.
  26. Simpson SQ y Casey LC. *Role of tumor necrosis factor in sepsis and acute lung injury.* *Critical Care Clinics* 5(1): 27-47, 1989.
  27. Utley JR. *Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass.* Baltimore, Williams-Wilkins, 164-174, 1983.
  28. Ionescu MI. *Techniques in extracorporeal circulation.* Londres, Butterworths, 1981.
  29. Hagl S, Klovekorn WP, Mayr N y Sebening F. *Thirty years of extracorporeal circulation.* Munich. Deutsches Herzzentrum München, 113-154, 1984.
  30. Kirklin JW y Barratt-Boyes BG. *Cardiac Surgery. Morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results and indications.* Nueva York, John-Wiler, 3-118, 1986.
  31. Ratliff NB, Young WG, Hackel DB, Mikat E y Wilson JW. *Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An ultrastructural study.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 65: 425-432, 1973.
  32. Stimler NP, Hugli TE y Bloor CM. *Pulmonary injury induced by C3a and C5a anaphylatoxins.* *Am J Pathol* 100: 327-331, 1980.
  33. O'Flaherty JT, Kreutzer DL y Ward PA. *Neutrophil aggregation and swelling induced by chemotactic agents.* *J Immunol*, 119: 232-239, 1977.
  34. Craddock PR, Hammerschmidt D, White JG, et al. *Complement-induced granulocyte aggregation in vitro: A possible mechanism of complement mediated leukostasis and leukopenia.* *J Clin Invest* 60: 260-264, 1977.
  35. McDonald JWD, Ali M, Morgan E, et al. *Thromboxane synthesis by sources other than platelets in association with complement-induced pulmonary leukostasis and pulmonary hypertension in sheep.* *Circ Res* 52: 1-8, 1983.
  36. Wilson JW. *Pulmonary morphologic changes due to extracorporeal circulation: A model for the shock lung at cellular level in humans.* Augusta, Michigan, Excerpta Medica 30-40, 1972.
  37. Fleming JS, Royston D, Westaby S, Desai JB y Taylor KM. *Short communication: Neutrophil malonaldehyde content as an indicator of activation during cardiopulmonary bypass.* *Life Supp Syst* 4: 257-261, 1986.
  38. Rabelo RC, Oliveira SA, Tanaka H, Weigl DR, Verginelli G y Zerbini EJ. *The influence of the nature of the prime on postperfusion changes.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 66: 782-793, 1973.
  39. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH y Kirklin JW. *Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins.* *N Engl J Med* 304: 497-503, 1981.
  40. Jones HM, Matthews N, Vaughan RS y Stark JM. *Cardiopulmonary bypass and complement activation.* *Anaesthesia* 37: 629-633, 1982.
  41. Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Bowers TK, et al. *Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass.* *Jo Thorac Cardiovasc Surg* 8: 370-377, 1981.
  42. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE y Pacifico AD. *Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 86: 845-857, 1983.
  43. Covarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 91: 252-258, 1986.
  44. Gewurz H, McLeod B, Baron J y Yachnin S. *Nonimmune activation of complement. Two new phenomena (abstr)* *Clin Res* 20: 794, 1972.
  45. Müller-Eberhard HJ. *Complement.* *Ann Rev Biochem* 44: 697-700, 1975.
  46. Chiu RC y Samsom R. *Complement (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>) consumption in cardiopulmonary bypass, cardioplegia and protamine administration.* *Ann Thorac Surg* 37: 229-332, 1984.
  47. Casillas JA, Fernández J, Llorens R, Herreros J y Arcas R. *Activación de la vía clásica del complemento durante circulación extracorpórea. Estudio cuantitativo.* *Rev Esp Cir CTV* 2: 317-323, 1984.
  48. McGuire WW, Spragg RG, Cohen AB y Cochrane CG. *Studies on the pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome.* *J Clin Invest* 69: 543-553, 1982.
  49. Parsons PE, Fowlerr AA, Hyers TM y Henson PM. *Chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid from patients with adult respiratory distress syndrome.* *Am Rev Respir Dis* 132: 490-493, 1985.
  50. Rinaldo JE y Rogers RM. *Adult respiratory distress syndrome: changing concepts of lung injury and repair.* *N Engl J Med* 306: 900-909, 1982.
  51. Petty TL, Reiss OK, Paul GW, Silvers GW y Elkins ND. *Characteristics of pulmonary surfactant in adult respiratory distress syndrome associated with trauma and shock.* *Am Rev Respir Dis* 115: 531-536, 1977.
  52. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD y Johanson WG. *Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute diffuse lung injury.* *Chest* 80: 254-258, 1981.
  53. Demarest GB, Hudson LM y Altman LC. *Impaired alveolar macrophage chemotaxis in patient with acute smoke inhalation.* *Am Rev Respir Dis* 119: 278-286, 1979.
  54. Idell S, Keich V, Fein A, et al. *Neutrophil elastase-releasing factors in bronchoalveolar lavage from patients with adult respiratory distress syndrome.* *Am Rev Respir Dis* 132: 1.098-1.105, 1985.
  55. Tate RM y Repine JE. *Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome.* *Am Rev Respir Dis* 128: 552-559, 1983.
  56. Norwood SH y Civetta JM. *The adult respiratory distress syndrome.* *Surg Gynecol Obstet* 161: 497-508, 1985.
  57. Jacob HS. *Complement mediated leucoembolization: a mechanism of tissue damage during extracorporeal perfusions, myocardial infarction and shock.* *A Review Q J Med* 207: 289-296, 1983.
  58. Westaby S. *Editorial: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass.* *Thorax* 38: 321-325, 1983.
  59. Tennenberg SD, Bailey WW, Cotta LA, Brodt JK y Solomkin JS. *The effects of methylprednisone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass.* *Surgery* 100: 134-142, 1986.
  60. Abad C. *Contribución al estudio de la función pulmonar en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca extracorpórea. Biopsia pulmonar y lavado broncoalveolar.* Barcelona, Tesis Doctoral, 1988.

## ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND CARDIOPULMONARY BYPASS

### Summary

Adult Respiratory Distress Syndrome account in about 2 % of open heart operated patients. Pathophysiologic and pathologic concepts are commented and the three stages of the syndrome are exposed. Cardiopulmonary bypass induces a sequestration of polymorphonuclear granulocytes into the pulmonary capillary membrane, and this cells in special situations, can produce pulmonary edema. The study, in early stages of the cardiac operations, of certain granulocyte-produced mediators could be a predictor of postoperative pulmonary distress syndrome.