

UJMD
07 MED
H 868e
s.f.
Ej. 1

1031250

UNIVERSIDAD "DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO"

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
"DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ"**

ESCUELA DE MEDICINA



U. J.M.D. BIBLIOTECA



**"EVALUACIÓN DE UN MODELO PORCINO DE
OXIGENACION PERITONEAL (PEROX)"**

**TESIS DOCTORAL
PARA OPTAR AL TITULO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

PRESENTADO POR:

**WILLIAM ANDRÉS HOYOS ARANGO
JOSÉ ERNESTO LÓPEZ TABLAS
MANUEL GERARDO PAZ SALAZAR**

ASESOR:

DR. VÍCTOR EDGARDO SEGURA LEMUS



DEDICATORIA

A Dios,

A Mis padres José Guillermo y Luz Elena quienes en todo momento acompañaron y apoyaron mi caminar durante la carrera a quienes debo mi vida y lo que soy.

A mi Abuela Ligia quien con su amor y consejos siempre levanto mis ánimos y me estimulo.

A mi Hermana Angélica quien con su dedicación, independencia y entrega se ha convertido en un ejemplo.

A mi Novia, Carolina Cardoza quien ha estado a mi lado apoyándome y motivándome.

William Andrés Hoyos Arango

Dedicado a Dios,

A mi familia con su apoyo,

A Maria José quien es una de las personas más importantes en mi vida,

Manuel Gerardo Paz Salazar

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios Padre la oportunidad de compartir y culminar esta carrera, el permitirme estar vivo para conseguir la meta y la oportunidad de vivir para ser testimonio de su bondad y amor.

Deseo dejar constancia de mí mas profundo y sincero agradecimiento al Doctor Víctor Edgardo Segura Lemus, asesor de esta tesis, maestro y ejemplo a seguir, ya que sin su ayuda, su comprensión y desinteresada colaboración, todo este trabajo habría sido imposible de realizar.

Además resulto invaluable la ayuda brindada por los Doctores Juan Manuel Paz y Luís Berganza quienes además de ser pieza fundamental en la fase experimental, fueron quienes con total y desinteresada bondad colaboraron en todo momento con el Equipo investigador.

Un especial agradecimiento a mis compañeros de tesis José Ernesto y Manuel Gerardo quienes a pesar de las dificultades siguieron trabajando hasta alcanzar la meta trazada.

Sin ánimo de olvidar a nadie en particular y a todas aquellas personas que de una u otra manera han compartido mi carrera durante el transcurso de estos últimos años mi más sincero agradecimiento a su comprensión, estímulo y ayuda, ya que todos son parte de mi vida.

William Andrés Hoyos Arango.

Agradezco a Dios y a la Virgen Maria por haberme brindado la fuerza y el apoyo necesario para culminar con éxito este estudio y carrera.

Agradezco también, a mis Padres, por haber estado siempre a mi lado en los buenos y malos tiempos, por nunca haber dejado de creer en mí a lo largo de toda la carrera, y por ser ambos el mejor ejemplo a seguir en mi vida. Todos mis éxitos son por ustedes, se los agradezco.

Además, agradecer al Dr. Víctor Segura Lemus por su apoyo incondicional y desinteresado a lo largo del estudio, mostrando su gran humanidad y profesionalismo, convirtiéndose así en un gran ejemplo para el futuro.

Quiero agradecer al Dr. Luís Berganza, por su invaluable colaboración y su muy desinteresada ayuda a lo largo de todo este estudio, sin la cual éste no hubiera sido posible.

Agradecer también muy especialmente a la Dra. Maria José López, por ser mi mano derecha, el apoyo de mi vida y por haberme ayudado a ser quien soy hoy.

También quiero agradecer a William Andrés Hoyos y a José Ernesto López, por haber confiado en el estudio a lo largo de este año de trabajo, y por nunca haber dudado en el éxito que tendríamos.

Y a todas las personas que estuvieron a lo largo de toda mi carrera, brindando su amistad y apoyo. Gracias.

Manuel Gerardo Paz Salazar

Agradezco a mi tía Dinora tablas y Horst Kruger por todo el apoyo y cariño que me han dado durante toda mi vida.

También al Doctor Víctor Segura por la paciencia otorgada y la ayuda que nos ha dado en momentos difíciles de la tesis.

A mis compañeros que se portaron como excelentes personas a lo largo de nuestra educación y especialmente en la realización de este proyecto. Gracias.

José Ernesto López Tablas

Índice.....	i
I. Problema.....	1
II. Delimitación del problema.....	3
III. Antecedentes.....	6
IV. Justificación.....	9
V. Objetivos.....	10
a. Objetivos Generales.....	10
b. Objetivos Específicos.....	10
VI. Marco Teórico.....	11
VII. Sistema de Hipótesis.....	36
a. Hipótesis Generales.....	36
b. Hipótesis Específica.....	36
VIII. Metodología.....	37
a. Tipo de Estudio.....	37
b. Muestra.....	37
c. Normas Éticas.....	37
d. Procedimiento Experimental.....	37
d.1. Preparación de la Unidad Experimental.....	38
d.2. Anestesia de la Unidad Experimental.....	38
d.3. Ventilación Mecánica.....	39
d.4. Medicación de Mantenimiento.....	39
d.5. Monitoreo Hemodinámico.....	39
d.6. Cateterización Vesical.....	40

d.7. Ventilación Peritoneal.....	40
d.8. Mediciones Directas.....	41
d.8.1. Calibración de los Transductores de Presión.....	41
d.8.2. Medición de la Presión Arterial Invasiva.....	41
d.8.3. Mediciones con el Catéter de Arteria Pulmonar.....	41
d.8.4. Medición del Gasto Cardíaco.....	42
d.8.5. Medición de las Variables de Mecánica Pulmonar.....	42
d.8.6. Medición de la Presión Intraabdominal.....	42
d.8.7. Gasometría Arterial y Venosa.....	43
d.8.8. Monitoreo y Control de la Temperatura Interna.....	43
d.9. Mediciones Derivadas.....	43
d.9.1. Hemodinamia Cardiovascular.....	43
d.9.2. Mecánica Pulmonar.....	44
d.9.3. Gasometría Arterial.....	44
d.9.4. Gasometría Venosa.....	44
d.9.5. Gasometría Derivada.....	45
d.10. Eutanasia.....	45
e. Criterios de Inclusión.....	45
f. Criterios de Exclusión.....	46

g.	Operacionalización de Variables.....	46
1.	Variables Independientes.....	46
2.	Variables Intervinientes.....	46
3.	Variables Dependientes.....	47
h.	Análisis de Datos.....	59
IX.	Resultados.....	60
X.	Análisis de Datos.....	70
XI.	Conclusiones.....	81
XII.	Recomendaciones.....	83
XIII.	Referencias Bibliográficas.....	84
XIV.	Anexos.....	92

I. PROBLEMA:

La mortalidad asociada a hipoxemia derivada del fracaso del intercambio gaseoso a nivel alvéolo-capilar en algunas patologías pulmonares y expresamente durante un Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (ARDS) oscila entre el 40% y el 66% (1-4). El desafío terapéutico de mejorar la oxigenación en estos pacientes una vez fracasada la ventilación mecánica ha obligado a múltiples investigadores a buscar formas alternativas de ventilación extrapulmonar como la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), el oxigenador endovenoso (IVOX), la membrana oxigenadora intravenosa (MOI), el oxigenador intraluminal intestinal (IMO) entre otras; algunas de ellas ya implementadas en humanos, otras en fase de experimentación y perfeccionamiento.

Los sistemas extrapulmonares de oxigenación sanguínea mencionados anteriormente optimizan el contenido arterial de oxígeno, buscan ser fáciles de usar, inocuos sobre la sangre, seguros y costo/eficientes. Conseguir todos estos objetivos para cada dispositivo al momento ha resultado sumamente difícil, además de que su implementación en unidades de cuidados intensivos de sistemas de salud en países en vía de desarrollo significa un coste elevado.

El lograr que el oxígeno difunda de manera significativa e inocua a través del peritoneo, incrementando el contenido arterial de oxígeno, plantea el uso del oxígeno humidificado en flujo libre para obtener las debidas diferencias de concentración y presión necesarias para que exista una difusión adecuada de oxígeno hacia el torrente sanguíneo. Para esto es necesario comprender el comportamiento del oxígeno y otros factores determinantes para modificar favorablemente un modelo experimental elaborado en el año 2002, en la Facultad de Ciencias de la Salud Dr. Luis Edmundo Vásquez. En esa oportunidad se trabajó con un modelo canino insuflando oxígeno al 100% en la cavidad peritoneal sin considerar ningún control de las variables dependientes e intervinientes, por lo que el incremento logrado en el contenido arterial de oxígeno no podía ser completamente asociado a la aplicación del flujo de oxígeno (5).

Es en base a lo anterior que se pretende replantear el modelo de ventilación peritoneal (PEROX) intentando cumplir con las expectativas de bajo costo, fácil implementación, seguridad e inocuidad y representar una técnica innovadora. Así también se busca controlar las variables dependientes e intervinientes que no fueron controladas en el estudio anterior.

Es por ello que con el proceso experimental se quiere dar respuesta a la siguiente pregunta:
¿Tendrá la aplicación de ventilación peritoneal, un efecto benéfico sobre los índices de oxigenación, la hemodinámica y la mecánica pulmonar en un modelo experimental en cerdos?

II. DELIMITACION DEL PROBLEMA

El presente trabajo experimental pretende evaluar un sistema de oxigenación peritoneal en un modelo porcino mediante el análisis del comportamiento de las variables de oxigenación en tomas de gases arteriales, y del comportamiento de la unidad experimental mediante la medición de:

a) Variables gasométricas de oxigenación y equilibrio acido-base medidas:

- pH,
- Bicarbonato (HCO_3),
- Presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2),
- Presión arterial de oxígeno (PaO_2),
- Presión venosa de dióxido de carbono (PvCO_2),
- Presión venosa de oxígeno (PvO_2),
- Saturación arterial de oxígeno (SATa O_2),
- Saturación venosa de oxígeno (SATv O_2).

b) Variables gasométricas de oxigenación calculadas:

- Contenido arterial de oxígeno (CaO_2),
- Contenido venoso de oxígeno (CvO_2),
- Diferencia arteriovenosa de la concentración de oxígeno ($\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$),
- Diferencia alveolo-arterial de oxígeno (A-aDO_2),
- Relación de presión de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (Índice de Kirby),
- Tasa de aporte de oxígeno (DO_2),
- Tasa de consumo de oxígeno (VO_2),
- Cociente de extracción de oxígeno (ERO_2).

c) Variables hemodinámicas cardiovasculares medidas:

- Frecuencia cardíaca (FC),
- Presión arterial diastólica (PAD), sistólica (PAS) y media (PAM),
- Presión capilar pulmonar cuña (PCWP),
- Presión arterial pulmonar sistólica (PAPS), diastólica (PAPD) y media (PAPM),
- Presión venosa central (PVC),
- Presión capilar cuña (PCWP),
- Gasto cardíaco (GC).

d) Variables hemodinámicas cardiovasculares calculadas:

- Índice cardíaco (IC),
- Resistencia vascular sistémica (RVS),
- Índice de resistencia vascular sistémica (IRVS),
- Resistencia vascular pulmonar (RVP),
- Índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP),
- Volumen sistólico (VS),
- Índice del trabajo ventricular sistólico izquierdo (LVSWI),
- Índice de trabajo ventricular sistólico derecho (RVSWI).

e) Variables de la mecánica pulmonar:

- Frecuencia respiratoria (FR),
- Volumen tidal (VT),
- Fracción inspirada de oxígeno (F_{iO_2}),
- Volumen minuto (VM),
- Presión positiva al final de la espiración (PEEP),
- Presión pico, meseta y media de la vía aérea,
- Distensibilidad pulmonar,
- AutoPEEP.

f) otras variables:

- Temperatura central (T^0),
- Presión intra-abdominal (PIA),
- Hemoglobina (Hb)
- Hematocrito (Ht)

Con eso se pretende dar respuesta a la pregunta de investigación planteada en el capítulo anterior.

III. ANTECEDENTES:

En 1774 surge la primera publicación escrita derivada de de la búsqueda de vías alternas para la administración de oxígeno durante la reanimación, denominada teoría del “Dutch Model” la cual planteaba la administración de ventilación transrectal durante la aplicación de maniobras de resucitación cardio-pulmonar como posible vía de oxigenación sanguínea. En 1927 Bourne G. publica en el “American Journal of Physiology” una investigación que pretendía evaluar la administración de oxígeno intravascular e intraperitoneal al igual que Singh I y Shah MJ con su trabajo “Intravenous injection of oxygen under normal atmospheric pressure” en el año 1940 (57). En 1951, Cole F. publica “Intravenous oxygenation”(58); trabajos en los que aparentemente se obtuvo resultados desalentadores(6) pero que hacían énfasis en la búsqueda de mecanismos extrapulmonares que darían posteriormente la idea básica para la creación de la tecnología extracorpórea con dispositivos como la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) y el oxigenador endovenoso (IVOX).

La atención de los investigadores continuaba centrada en la membrana peritoneal. Sus cualidades de permeabilidad, irrigación, y superficie la convertían en un sustituto autólogo posible para llegar a sustituir a la membrana alvéolo-capilar en situaciones donde el daño pulmonar era severo.

Awad JA, et al. en sus trabajos “Intraperitoneal oxygenation. An experimental study in dogs” (59); “Intraperitoneal oxygenation with hydrogen peroxide”(60); “Pulmonary support by intravenous oxygenation through capillary silicone rubber tubing” (61) experimentó con animales sanos a los cuales les administró ventilación peritoneal tanto de flujo directo como por medio de vehículos líquidos, los resultados obtenidos no fueron alentadores; posteriormente se hipotetizó que la integridad de la membrana alvéolo-capilar en dichos sujetos dejaba “escapar” el oxígeno del torrente sanguíneo hacia el alvéolo hipóxico como se observo en el trabajo realizado por Schmidt JA, et al. “Peritoneal oxygenation of normoxic and hypoxic dogs”. (62)

En 1989 Bilge FB en su estudio “Peritoneal oxygenation: A feasibility análisis”(7) encontró que la administración de ventilación peritoneal por un sistema abierto de flujo continuo y de recambio de dos soluciones, la primera una solución levemente hipertónica de cloruro de sodio más dextrosa y la segunda de perflourodecalin proporcionaba una entrega aceptable de oxígeno en animales hipóxicos; pero no así en animales con una función pulmonar normal.

En 1996 Barr, Joseph MD, inicia sus investigaciones con un modelo de ventilación peritoneal en donde se demuestra que la ventilación peritoneal es efectiva, al evidenciarse un incremento del oxígeno arterial y una disminución significativa del dióxido de carbono (CO₂) en conejos con ARDS. En 1998, el mismo investigador prueba su modelo de oxigenación peritoneal al 100% en ratas a las que les indujo un shock hemorrágico, obteniendo resultados que además de mostrar cambios gasométricos lograba un efecto protector de la víscera ante la isquemia derivada del shock hipovolémico.

En el año 2000, Gross, BD et al, con su trabajo “Supplemental Systemic Oxygen Support Using an Intestinal Intraluminal Membrana Oxygenator” (80), logró con éxito la oxigenación venosa por un método de ventilación intraluminal en el intestino, siendo utilizado principalmente para isquemia intestinal.

Para el año 2002 se desarrolla en la Facultad de Ciencias de la Salud “Dr. Luis Edmundo Vásquez” de la Universidad “Dr. José Matías Delgado” un modelo experimental de ventilación peritoneal de sistema abierto y flujo continuo que a pesar de mostrar incrementos del Contenido Arterial de Oxígeno (CaO₂) del 15.9% denotaba ciertas debilidades en cuanto a inocuidad, ya que producía efectos adversos en el animal como la hipotermia, daño en la membrana peritoneal y efectos hemodinámicos, como la presencia de síndrome compartimental, al insuflar la cavidad con el oxígeno.

Esta serie de trabajos demuestran que la cavidad abdominal y el peritoneo pueden ser una alternativa viable para mejorar el intercambio gaseoso en modelos experimentales animales

y que la búsqueda e investigación de rutas alternas para la oxigenación sanguínea de bajo costo y alto impacto es posible.

IV. JUSTIFICACIÓN:

El estudio realizado en la Facultad de Ciencias de la Salud “Dr. Luís Edmundo Vásquez” de la Universidad “Dr. José Matías Delgado” titulado “Eficacia de un sistema de ventilación peritoneal de flujo continuo en la PO₂ arterial utilizando un modelo canino de experimentación” (5) mostró un incremento del CaO₂ significativo y establece un punto de partida para este trabajo. Dicho estudio surge ante la problemática terapéutica observada en pacientes con falla pulmonar donde el intercambio gaseoso a nivel de la membrana alvéolo-capilar es deficiente y por ende su oxigenación tisular no cumple con los requerimientos mínimos. Todo esto acarrea mayores problemas, futuras complicaciones y patologías específicas de este tipo como el Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (ARDS) y muestra una tasa de mortalidad que oscila entre el 40% y el 66% (1-4), donde la ventilación mecánica es inefectiva y medidas correctoras desde el punto de vista ventilatorio pueden ocasionar daños y repercusiones sobre la vía aérea (barotrauma, bolotrauma) y la hemodinámica del paciente crítico. El crear nuevos métodos que sean innovadores, de bajo costo, inocuos y de fácil implementación se ha convertido en un reto, puesto que los dispositivos actuales, como el ECMO y el IVOX, no existen en países en vías de desarrollo como el nuestro.

Además de mostrar resultados esperanzadores, la primera fase de experimentación animal muestra algunos aspectos que pueden ser perfeccionados desde el punto de vista técnico y metodológico para poder incrementar el contenido arterial de oxígeno, y por ende, optimizar su entrega a los tejidos por medio del modelo de oxigenación peritoneal de flujo continuo.

V. OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL:

1. Evaluar el comportamiento de las variables de oxigenación y equilibrio acido-base, en un modelo experimental de oxigenación peritoneal en cerdos, en condiciones pulmonares normales.
2. Analizar el comportamiento de la mecánica pulmonar en la unidad experimental sometida a ventilación peritoneal (PEROX).
3. Analizar el comportamiento de la hemodinamia cardiovascular en la unidad experimental sometida a ventilación peritoneal (PEROX).

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Analizar las variables de oxigenación y equilibrio acido-base en la unidad de experimentación, con pulmón sano ventilado con PEROX a las 0 horas, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 4 horas.
2. Analizar el comportamiento de las variables de la mecánica pulmonar en la unidad de experimentación, con pulmón sano ventilado con PEROX a las 0 horas, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 4 horas.
3. Analizar el comportamiento de las variables hemodinámicas cardiovasculares en la unidad de experimentación, con pulmón sano ventilado con PEROX, a las 0 horas, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 4 horas.

VI. MARCO TEORICO

Uno de los aspectos más importantes en el mantenimiento de la vitalidad celular es el adecuado suministro de oxígeno a los tejidos, dicho suministro se logra gracias a la irrigación sanguínea y a un adecuado intercambio gaseoso en la membrana alvéolo-capilar, sin embargo dentro de estos dos últimos aspectos se encuentran una serie de parámetros fisiológicos intervinientes de los cuales depende la consecución de una adecuada oxigenación y por ende del mantenimiento de la homeostasis.

El aparato respiratorio proporciona oxígeno a los tejidos y elimina el dióxido de carbono. Los principales aspectos funcionales de la respiración son: 1. La ventilación pulmonar, es decir el flujo de aire de entrada y salida entre la atmosfera y los alvéolos; 2. La difusión de oxígeno y el dióxido de carbono entre la sangre y los alvéolos; 3. El transporte de oxígeno y el dióxido de carbono a los tejidos periféricos y a los pulmones, respectivamente; y 4. La regulación de la respiración. (25)

El reto terapéutico de oxigenar al paciente con daño de la membrana de intercambio es el que ha generado diversas modalidades terapéuticas para el manejo de tan difícil situación clínica y la comprensión de su entidad más representativa: el síndrome de distres respiratorio agudo (ARDS). (26)

La ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP), la implementación de dispositivos de oxigenación extrapulmonar como la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), el oxigenador endovenoso (IVOX), el oxigenador intraluminal (IMO), son ejemplos de modalidades terapéuticas que muestran algunas debilidades como sus elevados costos y, en general, una situación poco factible en países en vías de desarrollo como el nuestro, aspecto que nos impulsa a desarrollar una nueva estrategia utilizando el peritoneo como una membrana de intercambio gaseoso.

El peritoneo es una membrana que se encarga de cubrir y proteger los órganos abdominales y evitar la fricción entre ellos secretando una sustancia serosa que mantiene lisa y lubricada su superficie.

La cavidad peritoneal es el mayor espacio virtual del organismo; tiene una superficie de 1.72 m^2 , equivalente a la superficie corporal de un adulto y constituye la membrana serosa más grande del cuerpo humano (28), como toda membrana serosa esta compuesta de tejido conectivo areolar cuyas principales características son su rica vascularización y la presencia de abundantes células cebadas las cuales son responsables de la liberación de histamina y la consiguiente vasodilatación vascular peritoneal, dicho tejido conectivo se encuentra revestido por mesotelio (epitelio escamoso simple) compuesto por una sola capa de células planas con funciones como filtración, difusión, osmosis y secreción en las serosas.

El peritoneo es una membrana semipermeable con una estructura muy compleja, formada por abundantes células, matriz extracelular y microcirculación. En condiciones normales encontramos aproximadamente 50 mL de un líquido citrino con una densidad aproximada de 1.016, su contenido proteico es inferior a 3 g/dL dentro de los que predomina la albúmina, este líquido no contiene fibrinógeno y su capacidad para coagular en forma espontánea es nula. La concentración de sus solutos es similar a la del plasma sanguíneo, su celularidad es baja, contiene alrededor de 3.000 células por mL, el 50% representado por macrófagos, el 40% por linfocitos, algunos eosinófilos, mastocitos y células mesoteliales. (28)

Después de la introducción de la diálisis peritoneal como herramienta efectiva en la terapéutica del paciente nefrótico muchos modelos matemáticos se han elaborado tratando de explicar el intercambio de fluidos y solutos por el peritoneo, estos modelos frecuentemente describen el flujo del fluido y el soluto entre dos compartimientos bien diferenciados (cavidad peritoneal y compartimiento intravascular) a través de la “membrana peritoneal” ahora reconocida como un sistema complejo de membranas dispuestas en capas cada una de ellas con poros heterogéneos y poco uniforme desde el punto de vista topográfico. (29) El concepto de esta membrana ha evolucionado desde una caja negra

descrita desde constantes cinéticas (30) a un concepto de membrana de heteroporos correlacionados con estructuras anatómicas específicas que permiten el flujo del soluto de una manera heterogénea debido a su topografía desigual. En definitiva el modelo de esta membrana se explica como una capa de mesotelio que recubre una distribución uniforme de vasculatura responsable del flujo sanguíneo como modelo planar que permite el intercambio entre ambos compartimientos. Sin embargo estos mecanismos aun no están del todo claros y se apoyan en algunas teorías.

La teoría del intercambio peritoneal a través de poros concibe a la membrana como una barrera atravesada por poros de diferente radio distribuidos en la superficie, lo que permite restringir o no el paso de solutos de un compartimiento a otro (cavidad peritoneal, espacio intravascular). Según la teoría de los tres poros el peritoneo posee tres diferentes categorías de poros clasificados por su radio; grandes, pequeños y transcelulares, el radio de los poros pequeños es de ($r' 45 \text{ \AA}$) estos son responsables de cerca del 90% la conductancia hidráulica y representan la ruta principal para el paso de solutos pequeños, los poros grandes tienen un radio de ($r' 250 \text{ \AA}$) permiten el paso de macromoléculas y son los responsables de un 8% de la conductancia hidráulica, los poros transcelulares son responsables únicamente del paso de agua y son responsables del 2% de la conductancia hidráulica. Esta teoría surge de la paradoja de una membrana abierta selectiva a algunos solutos lo que en la actualidad se ha identificado con el nombre de aquaporinas (estructuras responsables de dicha selección).

El modelo de los tres poros ha sido aplicado a numerosos estudios experimentales sobre el intercambio de fluidos y solutos en la diálisis peritoneal, (31) esta aplicación resulta problemática a la hora de la observación experimental en donde se evidencia que el paso moléculas a través del peritoneo no es simétrico. De hecho, si un soluto se mueve desde el espacio intravascular hacia la cavidad peritoneal tiene que atravesar el endotelio capilar, el intersticio y el mesotelio el cual podría ser realizado por el drenaje linfático.

Fisiología del transporte peritoneal

Los modelos clínicos de transporte a través del peritoneo se han enfocado en una idea de membrana peritoneal, la cual no existe como estructura anatómica tangible. El transporte en

el peritoneo ocurre entre la cavidad peritoneal y la sangre que esta contenida en los capilares distribuidos en el intersticio. El modelo distributivo incorpora las propiedades de los capilares y el intersticio con la teoría de los poros, el cual simula un transporte transendotelial, siendo la difusión (proceso por el cual las moléculas se mueven de áreas de mayor concentración a áreas de menor concentración) y la convección (proceso en el cual una molécula es “arrastrada” con el movimiento de agua) los métodos de transporte. La ultrafiltración durante diálisis resulta de la presión osmótica alta y por una presión hidrostática. (32)

El modelo de membrana peritoneal ha sido cuestionado, ya que la sangre no está en contacto directo con la membrana de intercambio ó en contacto con el contenido de la cavidad abdominal, sino, esta dentro de pequeños vasos a lo largo del peritoneo, variando la distancia entre la sangre y el contenido abdominal. (33, 34)

El modelo distribuido de Flessner(35), toma en cuenta las diversas barreras que tiene que atravesar una molécula para alcanzar la sangre. Esta pasa del fluido peritoneal, a través del mesotelio y luego al espacio tisular en donde llegará a los vasos en el intersticio, donde se encuentra la sangre. Se han definido resistencias anatómicas para el transporte entre la cavidad peritoneal y la sangre. Estos son, el capilar sanguíneo, el intersticio y el mesotelio. Se ha definido al sistema linfático como el transportador de proteínas, el cual tiene poca utilidad en el transporte de gases. (32).

La estimación del flujo sanguíneo efectivo al peritoneo se ha estudiado utilizando la difusión de gases de la cavidad peritoneal hacia los capilares, y se ha encontrado que la evacuación de gases de la cavidad peritoneal puede ser igual al flujo sanguíneo efectivo. Luego se demostró que la evacuación del gas peritoneal es igual a la raíz cuadrada de la difusividad de un gas en el tejido multiplicado por el flujo sanguíneo, el resultado multiplicado por el área peritoneal.(32) Siendo el limitante de la difusión la membrana, y no el propio flujo sanguíneo. Este ha sido calculado entre 25 y 45 mL/min. (36)

La forma como los solutos atraviesan el capilar ha sido descrita por Rippe y Stelin (37, 38, 39), como una serie de poros que permite el paso de moléculas pequeñas de menos de 1.3 nm, a la vez poros de mayor tamaño permiten el paso de moléculas de hasta 10 nm. Otro tipo de poros llamados Transcelulares, de un radio menor a 0.8 nm, permiten únicamente el paso de agua. Esta teoría permite explicar la selección de solutos que ocurre en la diálisis peritoneal.

En el estudio realizado por Venturoli D. y Rippe B. (29) se realizó un análisis de los modelos matemáticos que intentan explicar el transporte selectivo a través del peritoneo, los datos obtenidos son compatibles con la presencia de dos membranas, la primera de ellas acorde a la teoría de los tres poros la cual representa la barrera endotelial, y una segunda membrana transversa con una gran cantidad de poros grandes y una menor cantidad de poros pequeños y líneas de poros transcelulares la cual recubre la cavidad peritoneal. Un canal linfático unidireccional que conecta directamente la cavidad peritoneal y la sangre. Podemos identificar la segunda membrana con el intersticio extracelular con una capa de células mesoteliales recubriendo la cavidad peritoneal.

Es de interés notar que, aunque hay grandes diferencias en estructura de las dos membranas, los coeficientes básicos de permeabilidad resultantes no son muy diferentes de los que hay en membranas menos permeables. Aun así, la diferencia entre las estructuras de las dos membranas da como resultado un transporte asimétrico entre dos direcciones de flujo. La importancia de este fenómeno incrementa con el tamaño molecular del soluto. Por otro lado, la asimetría no es importante para solutos pequeños pero es un componente importante para la selectividad y depuración de la albúmina.

Se observó que el transporte del peritoneo estaba determinado por el tamaño de la molécula del soluto en el sistema de dos membranas, separadas por una fase intermedia, en donde se moléculas menores de 15 armstrong pasaban libremente entre ambas membranas, sin embargo con moléculas de 42 armstrong la concentración de dicho soluto en la interfase entre ambas membranas se incrementaba, esto demuestra que la primera membrana es más permeable que la segunda, la cual es más selectiva para moléculas de mayor tamaño. Esto

lleva como consecuencia a la acumulación de moléculas en la capa intermedia y al fenómeno de concentración hiperpolarización. Ese fenómeno, lleva al equilibrio de la concentración de la solución en la cavidad peritoneal, lo que determinará el cese del transporte de moléculas de gran tamaño desde la cavidad peritoneal hacia el flujo sanguíneo. Sin embargo, permite el flujo de solutos pequeños fácilmente por difusión. (29)

La siguiente barrera a pasar, es el intersticio. Wiederheilm (40) describió el intersticio como un sistema de dos fases, una rica en coloides y pobre en agua, y otra pobre en coloides y rica en agua. Siendo la segunda la que permite el paso de solutos, la cual comprende solamente del 10 al 30% de todo el intersticio. El paso por el intersticio es a predominio de difusión, pero esta disminuida dos a tres veces comparada con la difusión en el agua. Esto da como resultado un acumulo de soluto en el tejido intersticial, disminuyendo el gradiente de concentración con el soluto en cavidad peritoneal y el gradiente de difusión. Esto cambia con el tipo de tejidos al cual pertenezca el intersticio, así en la pared parietal del peritoneo, al estar adosado a músculo esquelético el transporte es dominado por la convección y no por difusión como lo es en el peritoneo visceral.(31)

El mesotelio presenta una resistencia mínima al transporte de pequeños y grandes solutos, ya que no hay caída aparente en la concentración en la superficie en contacto con el fluido y es una capa doble con mínimo de intersticio con vasculatura en medio. Estudios demuestran que la absorción de proteínas tiene el mismo grado que en el agua, y que la absorción es proporcional a la presión hidrostática. (31)

En el estudio por Nolph et al. (41) se determinó que el transporte de proteínas es principalmente por convección, y se concluyó que la absorción de proteínas ocurría directamente en los linfáticos.

Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (ARDS)

El Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (ARDS, por sus siglas en ingles) fue primeramente descrito en 1967 por Ashbaugh et al. mientras realizaban un estudio con 300 casos en pacientes con falla respiratoria, encontrando 12 pacientes que presentaron disnea severa, taquipnea, cianosis refractaria al oxígeno, disminución de la distensibilidad pulmonar, e infiltrados difusos en sus radiografías. Cuatro años después Petty y Ashbaugh designaron a esta constelación de anormalidades “Síndrome de Distres Respiratorio del Adulto”. En el año 1994 el “Comité del Consenso Americano Europeo sobre ARDS” (AECC), lo llamo “Síndrome de Distres respiratorio Agudo” ya que el desorden no esta limitado a adultos, también puede ocurrir en niños, y lo definió como la presencia de hipoxémia severa, una disminución de la distensibilidad pulmonar e infiltrados pulmonares difusos bilaterales, y por acuerdo generalizado se consideró como una forma de Injuria Pulmonar Aguda (42, 43). Además, durante el AECC, ese mismo año, fue introducido el termino Injuria Pulmonar Aguda (ALI, por sus siglas en ingles) el cual se definió como “un síndrome de inflamación e incremento de la permeabilidad que está asociado con una constelación de anormalidades clínicas, radiológicas y fisiológicas que no pueden ser explicadas con la presencia de hipertensión atrial izquierda o hipertensión capilar pulmonar, pero que puede coexistir con estas.”(43) La diferencia entre ALI y ARDS está dada por la diferencia entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2); también conocida como Índice de Kirby. Cuando se encuentra un índice de Kirby de 300 o menos se definió como un ALI, cuando se encuentra un valor de 200 o menos, entonces hablaremos de un ARDS, siendo el ARDS una forma más severa de ALI. (43)

Es de considerar, que el ARDS, es en realidad una manifestación pulmonar de Falla Multiorgánica (FMO), que puede asociarse a sepsis y respuesta inflamatoria sistémica SIRS) que está mediada por el daño al endotelio vascular. (26)

La incidencia de ARDS es de aproximadamente 5 a 7 casos por cada 100,000 individuos en el mundo, y de aproximadamente 12.6 a 18 por cada 100,000 personas anualmente en los Estados Unidos, para ALI es de aproximadamente de 20 a 50 por 100,000; su prevalencia

es de aproximadamente entre 15 y 18 % en pacientes ventilados. Su mortalidad es entre el 32 y 45 % (44).

La media de edad de los pacientes es de 49 ± 2 años, a predominio masculino (3:2), blancos y no fumadores (26). En general la estadía en unidad de cuidados intensivos es de 12 días, y la hospitalización de 1 mes, lo que nos demuestra el alto costo de esta enfermedad para un sistema de salud en términos económicos y en fuerza de trabajo.

El ARDS tiene un inicio temprano y progresa rápidamente en pacientes con factores de riesgo conocidos como lo son Neumonía, Aspiración gástrica, Ahogamiento, Contusión pulmonar, Embolismo graso, Sepsis, Pancreatitis, Transfusiones masivas. Siendo los mas frecuentes Sepsis, trauma, neumonía, transfusiones masivas y pancreatitis. Los factores precipitantes se clasifican en primarios, los cuales producen injuria directa al pulmón y secundarios o factores de riesgo indirectos, que incluyen enfermedades extrapulmonares (45) que dañan el pulmón por la activación de inflamación sistémica. De estos, las infecciones severas son la causa más común, tomando un 50% de los casos de ARDS. (46)

La mortalidad del ARDS está marcadamente determinada por las características del paciente, así, en pacientes de 16 a 49 años es del 37%, en pacientes de 50 a 59 años es del 62%, y en pacientes arriba de 60 años es del 75%. La presencia de una enfermedad crónica, aumenta a un 90% la mortalidad. A la vez, la causa del ARDS, es un factor determinante de la evolución, así entre 20 y 40% de los pacientes con sepsis desarrollan ARDS, y de estos el 70 a 90% morirán. Las causas directas de la mortalidad en pacientes con ARDS, siguen siendo Sepsis con FMO. (26)

Se han identificado 3 variables que pueden predecir la mortalidad:

- Hipotensión sistémica
- Enfermedad Hepática crónica
- Falla multiorganica sistémica no pulmonar.

La injuria al tejido pulmonar puede ocurrir en un rango de enfermedades crónicas y agudas pulmonares y extrapulmonares. El ARDS representa solamente una manifestación extrema de injuria pulmonar, y representa una manifestación pulmonar de un insulto vascular sistémico, produciendo síndromes clínicos reconocibles. (26)

En la actualidad es conocido que mediadores inflamatorios crean una respuesta inflamatoria aguda en los microvasos del pulmón y que localmente liberan productos de células inflamatorias que dañan las células endoteliales y epiteliales de la membrana alvéolo-capilar. Esto lleva a un aumento de la permeabilidad por una pérdida estructural y funcional de la integridad vascular. Se ha observado que la quimiotaxis de los neutrófilos, la interacción endotelial y la secreción de enzimas muy temprano en el período de riesgo puede desarrollar ARDS en 24 a 48 horas. (26)

Los neutrófilos parecen ser los implicados en la patogénesis del ARDS, histológicamente se ha encontrado infiltrado inflamatorio a predominio neutrofilico, y en lavados bronco-alveolares se observa incremento de neutrófilos, y sus productos secretores como la elastasa y colagenasa. (26)

En los capilares pulmonares reside temporalmente un número de neutrófilos, los cuales se liberan a la circulación durante el ejercicio o adrenalina, y pueden ser hasta un 50% de los neutrófilos circulantes. Así, una respuesta inflamatoria sistémica activa primero a estos antes que a los neutrófilos circulantes. En el tejido pulmonar la interacción del neutrófilo, y los oxidantes y proteinazas de la célula endotelial, se da por dos mecanismos (a) el incremento de la interacción adhesiva entre neutrófilos y células endoteliales y (b) una reducción en la reología del neutrófilo. (26)

La injuria a la barrera alvéolo capilar causa el daño a neumocitos tipo I, y en menor grado al tipo II, llevando eso a la hipertrofia de neumocitos tipo II y proliferación de fibroblastos.

Estos procesos resultan en daño endotelial y epitelial, los cuales llevan a un intercambio gaseoso alterado, cociente ventilación – perfusión (V_a/Q) alterado, fuga de fluido rico en

proteína al espacio intra-alveolar, distensibilidad pulmonar reducida e hipertensión pulmonar. La dispersión del V_a/Q , aumenta con la edad y durante alguna enfermedad pulmonar, ya sea, por la dispersión de la ventilación o por el gasto cardiaco, o ambos. Áreas con un V_a/Q bajo causan ventilación ineficiente, y áreas con V_a/Q alto causan hipoxemia por la baja perfusión alveolar. Esta alteración del V_a/Q se ve compensada por una vasoconstricción pulmonar por hipoxia, que produce un aumento en la resistencia vascular pulmonar. (26)

La fisiopatología de la falla pulmonar aguda es relativamente uniforme, y se caracteriza por un incremento anormal en la permeabilidad endotelial y epitelial, esto da como resultado la acumulación de fluido pulmonar intersticial y en espacios alveolares, reduciendo el volumen del pulmón ventilado y una alteración en el intercambio de gases, también aumenta el shunt intrapulmonar y reduce la distensibilidad pulmonar.

La barrera que separa al lumen del vaso pulmonar del espacio alveolar está compuesto por la membrana basal del vaso y epitelio alveolar. El daño endotelial relacionado con el daño pulmonar agudo resulta en un incremento en la permeabilidad a las proteínas plasmáticas y pérdida del gradiente osmótico normal; a esto se suma la acumulación de fluido que ocurre cuando el drenaje linfático ha sido superado, lo que es aproximadamente 8 veces en flujo basal.

El ARDS causa un defecto restrictivo respiratorio severo, la capacidad vital (CV) está disminuida, así como la capacidad residual funcional (CRF), la cual está reducida a 1 litro en pacientes con ARDS, por el edema fluido y exudado inflamatorio y por alteración en las propiedades mecánicas de los pulmones. Estos se vuelven pesados debido a la infiltración generalizada con fluido y desechos de la inflamación. Una mejoría de la función pulmonar en el ARDS esta asociada a un incremento en el CRF.

A la vez hay una alteración en el intercambio gaseoso, y se caracteriza por hipoxemia refractaria a la terapia con oxígeno y disminución de la eliminación de dióxido de carbono con hipercarbia resultante. La hipoxemia se puede dar por una alteración en la difusión, un

alteración en el V_a/Q y por shunt. La eliminación alterada de dióxido de carbono se puede dar por un incremento en el espacio muerto fisiológico. A esto se suma una disminución del reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica, lo que resulta en una marcada alteración del intercambio gaseoso.

En el ARDS, también observamos una disminución de la distensibilidad pulmonar, siendo este uno de los criterios diagnósticos más utilizados. La distensibilidad pulmonar normal es de 200 ml/cm de agua. Los factores contribuyentes a una disminución de esta incluyen la presencia de fluido intersticial y fibrosis, anormalidades en la estructura surfactante y su función y pérdida del volumen pulmonar.

La hipertensión pulmonar observada en el ARDS, ha demostrado tener implicaciones importantes en el pronóstico, y está asociada a cambios estructurales de la vasculatura. El endotelio vascular regula el tono mediante la producción de mediadores vasodilatadores y vasoconstrictores. La hipoxia, al contrario que en los vasos periféricos, en los vasos pulmonares produce vasoconstricción, este fenómeno es conocido como vasoconstricción pulmonar hipóxica (HPV), siendo su principal estímulo la hipoxia alveolar. Este minimiza las consecuencias regionales de hipo ventilación, cambiando el flujo de áreas de hipoxia alveolar, mejorando el V_a/Q y mejorando el intercambio gaseoso. Sin embargo, este lleva a aumento en la presión arterial pulmonar.

Sin embargo la hipertensión pulmonar se debe a una combinación de vasoconstricción y obstrucción mecánica. Se ha demostrado que esta responde a endotoxinas, siendo el Tromboxano A_2 ($Tx A_2$) el que media esta respuesta. Además, los leucotrienos juegan un papel importante en la elevación de fluido edematoso pulmonar.

Estas manifestaciones, hacen que el ARDS, tenga tres fases: a) *Exudativa*, el daño al epitelio alveolar o al endotelio vascular produce fuga de agua, proteínas y células inflamatorias y eritrocitos al intersticio o al lumen alveolar, su inicio es a las 48 horas de la injuria. Se caracterizan patológicamente, con congestión capilar, microtrombos ricos en fibrina, edema intersticial y alveolar, hemorragia intraalveolar y membrana hialina

producido por el daño irreversible a las células alveolares tipo I y el reemplazo de este espacio con proteínas, fibrina y desechos celulares. Clínicamente, se caracteriza por hipoxemia arterial refractaria, infiltrados bilaterales y efusión pleural. (45) b) *Proliferativa*, su inicio es al final de la primera semana, en esta las células tipo II productoras de surfactante, proliferan con regeneración de células epiteliales, reacción fibroblástica y remodelamiento. Existe obliteración de los capilares pulmonares que puede llevar a hipertensión pulmonar. Clínicamente se encuentra hipoxemia persistente, el incremento del espacio muerto alveolar y la disminución de la distensibilidad pulmonar se hacen evidentes. (45) Esto lleva a la fase c) *Fibrótica*, en la que hay deposición de colágeno en el alvéolo, vasculatura y tejido intersticial, con desarrollo de microquistes.

Los pacientes con ARDS inicialmente presentan taquipnea, disnea y auscultación pulmonar normal. Luego presentan taquicardia con cianosis moderada y posteriormente estertores. Progresan a distres respiratorio con roncus difusos y signos de consolidación, requiriendo soporte ventilatorio con presión positiva.

Las imágenes son el mejor recurso para el diagnóstico de ARDS, siendo la radiografía de tórax un estudio muy limitado en cualquier patología pulmonar difusa. Técnicas de imágenes de sección cruzada dan mayor precisión determinando la distribución de la enfermedad, y en particular, la tomografía computarizada de alta resolución (CT) muestra anormalidades morfológicas en el segundo lóbulo pulmonar.

La primera anomalía en la radiografía de tórax ocurre a las 24 horas, como una opacidad que define la enfermedad en los pulmones, y se extiende desde el íleo. Esto se llama Opacidad en vidrio esmerilado, oscurece la vasculatura pulmonar y puede ser indistinguible de un edema pulmonar intersticial. Los volúmenes pulmonares están reducidos, con microatelectasias. La opacificación en vidrio esmerilado progresa rápidamente a áreas de franca consolidación. Se ha observado que este tipo de edema tiende a tener una distribución periférica. A los 2 a 3 días, las áreas de consolidación forman una sombra en todo el espacio aéreo de ambos pulmones, con distribución difusa sin predilección por zonas superiores o inferiores. A los 4 a 7 días, ocurren pocos cambios en

pacientes con ARDS no complicado. Cualquier progresión demuestra infección o infarto pulmonar, una progresión generalizada puede indicar la posibilidad de sobrecarga líquida.

Hay que tener en cuenta el tipo de ventilación mecánica que se está utilizando, ya que con el uso de Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP), puede llevar a una apariencia difusa intersticial de enfisema. Una imagen característica del aire intersticial por ventilador son las líneas pequeñas transradiales que se observan cerca del hilio pulmonar. Es importante la identificación del enfisema intersticial relacionado con presiones intraalveolares generadas por la ventilación y el barotrauma o volotrauma que se puede generar.

Después de un período de 4 días, se puede observar mejoría radiográfica en la apariencia de la consolidación pulmonar generalizada. Esta aclaración de la consolidación pulmonar representa regresión del edema.

A los 7 días, los pulmones tienden a permanecer difusamente anormales y muestran patrones lineales, reticulares o de vidrio esmerilado. (26)

La tomografía computarizada de alta definición (CT) concuerda con la apariencia microscópica de los especímenes patológicos del pulmón insuflado. La sensibilidad y especificidad de la CT es superior a la de la radiografía de tórax, y en algunas condiciones el patrón del CT es patognomónico. (Alveolitis fibrosante)

Las imágenes axiales de la CT han demostrado que la distribución del ARDS no es homogénea, particularmente en pacientes en fases tempranas de la enfermedad. La distribución de la densidad del pulmón tiende a depender de la gravedad y se cree que se debe al aumento generalizado de la densidad del pulmón. En el paciente supino, el mayor volumen de opacificación del parénquima denso se ve en los segmentos posterobasales de los lóbulos inferiores. El peso del pulmón puede ser estimado mediante la medición de la densidad regional. Usando estimados del peso del pulmón y la frecuencia de distribución de

las mediciones de la densidad pulmonar se puede calcular las áreas de pulmón aireado y no aireado.

La Resonancia Magnética de Imágenes ha demostrado uso limitado en estos pacientes, debido al tiempo prolongado de examen, y las dificultades de monitorizar al paciente con equipo no magnético. Este es capaz de detectar la cantidad de agua en el pulmón, lo cual es de gran interés.

La Tomografía de Emisión de Positrones, está basada en la detección de radiación inhalada que resulta de la colisión de un positrón con un electrón. Este puede cuantificar la cantidad de agua extravascular, y puede crear un mapa de la distribución de agua en los pulmones.

En el tratamiento de ARDS, el objetivo primario es obtener un intercambio gaseoso efectivo con la fracción inspirada de oxígeno menor y con menor presión. Las estrategias tradicionales para el soporte ventilatorio son un Volumen Tidal de 10 a 15 ml/Kg., frecuencia respiratoria ajustada para normalizar pH y presión arterial de dióxido de carbono y PEEP suficiente para mantener un flujo de oxígeno aceptable que no sea tóxico. Cuanta PEEP utilizar es hoy en día controversial, pero se recomienda el uso de la menor presión posible para una oxigenación arterial aceptable

El soporte ventilatorio con presiones altas de inflación para mantener volúmenes tidales y para mantener las tensiones gaseosas en la sangre, ha sido cuestionado últimamente de tal forma que actualmente se recomienda un volumen tidal calculado a 6-8ml/Kg de peso. La nuevas terapias han centrado su esfuerzo en presión pico de la vía aérea donde la hipercapnia permisiva ha sido una de las terapias mas aceptadas,

El daño pulmonar inducido por ventilación mecánica se puede asumir que ocurre en todas las regiones del pulmón simultáneamente, y que la proliferación, organización, remodelación y fibrosis siguen a la fase inicial de edema y atelectasias en casos severos. Presiones que no producen ruptura alveolar temprana pueden producir neumotorax en etapas avanzadas. Una vez bien establecido el ARDS, los diversos estímulos pueden

resultar en disrupción alveolar a medida que las enzimas inflamatorias degradan la estructura de las proteínas y remodelan la arquitectura pulmonar. Esto puede explicar la tendencia de barotrauma en el curso de la enfermedad.

El manejo convencional puede colocar a algunas regiones del pulmón dañado en riesgo de recuperación retardada o mayor daño que no está manifiesto como gas extraalveolar. Las áreas dependientes de la fuerza de la gravedad, aparecen edematosas y atelectásicas, en áreas no dependientes de la gravedad tienden a airear mejor. Durante las etapas tempranas el 50% de los pacientes responden a la posición prona mejorando la concentración arterial de oxígeno, en casos severos no más de un tercio de los alvéolos se mantienen patentes.

Debido a que el compartimiento funcional del pulmón tiene una reducida capacidad de expandirse y debe recibir todo el volumen tidal, los volúmenes tidales altos pueden llevarlo a sobredistensión, hiperventilación local e inhibición o depleción de surfactante. Además, la rápida inflación a presiones transalveolares altas pueden provocar consolidación en las uniones de estructuras móviles con las no móviles. El daño parece estar acentuado por el incremento de la frecuencia y la duración de la exposición.

Se puede observar la formación de quistes, dilatación bronquial y microabscesos en la vía aérea de un alvéolo que no ha podido abrirse por la presión que se le coloca.

El daño provocado por la sobredistensión de la membrana alvéolo capilar, sobretodo cuando las presiones de los ciclos se aproximan a la capacidad pulmonar total (35 cm. de agua) provocando injuria difusa en alvéolos normales por un periodo de 15 a 60 minutos. Cuando se mantiene por días, aun mejores presiones pico pueden dañar el pulmón normal.

La sobredistensión no es el único factor de interés en esto, ya que si no se mantiene un volumen alveolar mínimo puede inducir o acentuar daño pulmonar. Cuando los volúmenes son bajos, cada ciclo puede mover el surfactante hacia las vías aéreas terminales, donde es inactivado o transportado hacia fuera. La alta tensión superficial predispone a los alvéolos pobres en surfactante a inundarse. Así mismo, existe otra teoría, que supone que



en los alvéolos sin soporte de PEEP, se produce estrés que daña los tejidos de unión al ser distendidos y colapsados en cada ciclo respiratorio.

Existen estrategias ventilatorias alternativas, como lo son la ventilación con presión controlada, ventilación de liberación de presión de la vía aérea y ventilación con un relación inversa. Estas toman solo 4 variables diferentes a la FiO_2 : presión de la vía aérea máxima, PEEP, frecuencia y tiempo de fracción inspiratoria.

Ha habido discusión sobre el mantener normocapnia a costa de una recuperación pulmonar disminuida y un aumento en el riesgo de barotrauma. Se ha observado un aumento en la supervivencia, limitando las presiones alveolares sin mantener los gases arteriales normales. Esta hipercapnia permisiva, permite una ventilación alveolar y presiones ventilatorias pico menores y una presión arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) alto. Las elevaciones agudas de $PaCO_2$ incrementan la actividad simpática, aumentan el gasto cardíaco, aumentan la resistencia vascular pulmonar, alteran el tono broncomotor, dilatan los vasos cerebrales y alteran funciones importantes del sistema nervioso central. Sin embargo debido a la influencia en estos mecanismos, no se ha demostrado si la hipercapnia altera la relación ventilación/ perfusión en un paciente ventilado.

El manejo de la ventilación en ARDS, debe de ir encaminado a evitar aplicar presiones transalveolares mayores de las normales (30 a 35 cms de agua), ya que pueden coexistir alvéolos normales con alvéolos con infiltrados. Segundo, se debe utilizar suficiente presión transalveolar espiratoria para evitar daño tisular resultante de la depleción de surfactante o estrés asociado con la apertura y cerrado repetitivo de los alvéolos durante el ciclo respiratorio. Tercero, bajo condiciones de inflación pasiva, se debe ajustar la presión de apertura media para lograr intercambio aceptable de oxígeno, extendiendo el ciclo o aumentando la PEEP. Cuarto, se debe utilizar hipercapnia, cuando no está contraindicada.

El manejo de fluidos y la hemodinámica es parte importante en el tratamiento del ARDS. Existen dos tendencias en el tratamiento, una, que busca mantener un aporte de oxígeno normal (DO_2) o supranormal, y la segunda, en la que se debate entre establecer un pulmón

húmedo o uno seco. Se acepta que se debe de mantener una DO_2 con un adecuado volumen intravascular.

En el tratamiento de ARDS, aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con ventilación mecánica mueren por daño pulmonar irreversible producido por la ventilación mecánica. Por lo que se estudia la manera de realizar oxigenación sanguínea con un método que permita el intercambio gaseoso sin el uso de los pulmones. Muchos equipos de investigación han estudiado una manera de hacerlo, como por ejemplo, el sistema IVOX de oxigenación venoso, el sistema IO, o el sistema ECMO, que utiliza una maquina corazón-pulmón. Sin embargo estos no han sido totalmente exitosos. (47)

La razón por la cual esto no ha sido posible, es por la incapacidad de reproducir la gran área de superficie de intercambio de los pulmones y el riesgo de coagulación al colocar la sangre fuera del sistema sanguíneo.

Membranas Artificiales de Oxigenación

Para lograr una buena oxigenación, el primer paso es crear una membrana artificial eficaz, que permita al libre paso del oxígeno hasta el flujo sanguíneo y la extracción de dióxido de carbono de este. Se ha propuesto que una membrana artificial debe de contener una línea celular endotelial, una línea celular epitelial y una membrana artificial con microporos. Las células endoteliales se refieren a células que se forma en la superficie externa del cuerpo, órganos, cavidades y mucosa, pueden ser pulmonares, vasculares, hepáticas o de cordón umbilical. La línea celular epitelial consiste en epitelio alveolar. Estas dos están en contacto con una membrana sintética con microporos con un ancho entre 10 y 200 micrones, siendo el ancho preferible de 15 a 30 micrones. Los microporos deben tener un diámetro entre 0.45 y 10 micrones, preferiblemente con un diámetro de 3 micrones. Esta debe de ser compuesta por material sintético como fluropolimeros, policarbonato, poliéster o celulosa. (47)

Esta matriz, sería colocada entre dos cámaras, una superior y otra inferior, con el lado epitelial hacia arriba y el endotelial hacia abajo. La cámara superior debe de contener

líquido alveolar en solución viscosa. En la cámara inferior se debe de colocar células sanguíneas de línea blanca para proporcionar un modelo más exacto al pulmón humano.

El sistema de pulmón debe permitir el movimiento del fluido en la cámara inferior, esto puede ser por una barra magnética o una cámara de flujo, permitiendo estudiar de una manera mas acertada las interacciones que existen en el pulmón, en un medio controlado.

(47)

Con este sistema básico se han creado varios modelos de oxigenación extrapulmonar con dos tipos de membranas: (a) Membrana de contacto directo, es empleada en la mayoría de procedimientos, los subtipos son de burbuja, de película y de disco. Los tipos de película y de disco forman una fina capa de sangre sobre si mismas y permiten el intercambio a través de ellas, y han sido sustituidas por el sistema de burbuja que es más fácil de operar. (b) Membrana de contacto indirecto, son fabricadas con polímeros homogéneos o con polímeros con microporo y son usadas en sistemas de flujo laminar.

Catéter respiratorio de Hattler

En pacientes con ARDS, en los cuales el tratamiento de soporte ventilatorio ha llegado a su límite y se tiene el riesgo de una lesión pulmonar permanente, se deben de utilizar métodos de ventilación extrapulmonar, hasta hoy, el mas utilizado ha sido el sistema de ventilación extracorporea (ECMO), el cual es de grandes dimensiones y costos altos, además de causar complicaciones en el 50% de los pacientes. Por lo que Hattler creó el oxigenador de membrana intravenoso (IMO), que oxigena la sangre antes de entrar a los pulmones, este consiste en 1000 membranas de fibra hueca de varios pies de largo. El oxígeno entra por un tubo externo y fluye a través de las fibras en vacia difundiendo a través de poros pequeños a la sangre. Al mismo tiempo, extrae dióxido de carbono por un segundo tubo. Un balón central pulsa 300 veces por minuto para mover las fibras y mezclar la sangre, y se implanta a través de una vena en la pierna, utilizando inserción percutanea, hasta la vena cava. Permitiendo que los pulmones realicen poco trabajo durante el tratamiento. (47) (Anexo 22)

Membrana Oxigenadora Intravenosa (IVOX)

Fué el primer sistema de ventilación extrapulmonar implantado en seres humanos, pero durante su tiempo de prueba sólo fue capaz de proveer un 30% de los requerimientos basales, siendo necesario un 50% para que sea utilizable clínicamente.

Sin embargo, una variación de esta, el IMO, el cual es un catéter que es insertado a través de la vena femoral y colocado en la vena cava. El final de catéter contiene un grupo de membranas de fibra perforada conectada a una fuente de oxígeno externo. El oxígeno difunde a través de las fibras perforadas hacia la sangre y el dióxido de carbono difunde de la sangre hacia el tubo recolector.

Este sistema al momento se encuentra en etapa experimental, pero estudios en animales demuestran que es prometedor. (47) (Anexo 23)

Pulmón Artificial Intratorácico (ITAL)

Es un sistema que se puede conectar directamente a los vasos del pulmón al corazón, ha tenido un buen desempeño por 24 horas en animales. Funciona con un grupo de fibras que realizan el intercambio gaseoso. Se conecta directamente a la arteria pulmonar, y puede ser ajustado para que una porción de la sangre continúe la circulación normal. El ITAL ha proporcionado los requerimientos completos a una persona en reposo. (47)

Membrana de Oxigenación Extracorporea (ECMO)

La membrana de oxigenación extracorporea (ECMO) es en la actualidad una estrategia terapéutica mas o menos aceptada en el algoritmo de terapia del síndrome de distress respiratorio avanzado en los pacientes adultos cuando todas las otras opciones del tratamiento convencional han fallado.

El uso de ECMO con aplicaciones clínicas se remonta desde hace más de 30 años, cuando Hill et al. (48) informó por primera vez resultados exitosos en un paciente adulto con hipoxemia aguda por falla respiratoria. En 1976, Bartlett (49) fue el primero en implementar el uso de ECMO en un paciente neonatal. Durante años, el uso de ECMO como terapia ha sufrido cambios sustanciales en sus indicaciones, técnicas y materiales usados, y sobre su utilidad en el algoritmo del tratamiento de síndrome de distress respiratorio agudo (ARDS). El uso de ECMO ha sido frecuentemente debatido desde su principio y en la actualidad tiene la capacidad para dividir la opinión médica.

No hay ninguna duda que el conocimiento actual sobre la causa y la fisiopatología del ARDS ha aumentado notablemente durante los años, y que este conocimiento ha tenido una influencia muy positiva en la incidencia, mortalidad y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas avanzadas encaminadas a disminuir la iatrogenia ocasionada por las mismas. El desarrollo de membranas y bombas artificiales cada vez más tecnificadas va disminuyendo los riesgos que existían implícitamente al utilizar ECMO y lo hacen en la actualidad una realidad cada vez más factible.

Hasta el momento, se han realizado dos ensayos controlados aleatorios en pacientes adultos en donde no se ha podido demostrar un beneficio con el uso de ECMO en el tratamiento de ARDS (50, 51). Sin embargo, la literatura expresa que dichos estudios están lejos de dar una evidencia sostenible sobre sus afirmaciones. En contraste, un estudio en neonatos realizado en el Reino Unido mostró claramente los beneficios del uso de ECMO, sobre todo en los casos severos (52). En la actualidad se lleva a cabo un estudio controlado aleatorizado sobre el uso de ECMO en pacientes adultos en el Reino Unido denominado CESAR; sin embargo, la obtención de la muestra planeada (240 pacientes) se ha logrado obtener lentamente y hasta octubre del 2004 se contaba con un registro de 108 pacientes (63). Hasta ahora la comunidad médica internacional se basa en el éxito de grupos experimentales neonatales, pediátricos y de pacientes adultos con una disminución notable de las complicaciones para tratar la hipoxemia severa (53). El uso de ECMO veno-veno se acepta hoy en el algoritmo terapéutico de ARDS principalmente como una intervención en pacientes en quienes todas las otras opciones del tratamiento no han mejorado la

oxigenación para asegurar el suministro de oxígeno basal y con amenaza potencial a la vida.

Básicamente la unidad de ECMO consiste en tres principales secciones el acceso vascular, la bomba, y una unidad o membrana de intercambio para gases.

Existen tres tipos de ECMO llamados veno-venoso, veno-arterial y mixto o veno-venoso veno-arterial cuyo uso dependerá de los propósitos que se persigan, la modalidad más aceptada hoy para ECMO es la variante veno - venosa en donde la salida y el retorno de la sangre se hace sobre una vía venosa percutánea (yugular-femoral, femoro-yugular, o dirección femoro-femoral) dependiendo de la anatomía individual del paciente. En general, la cánula debe permitir un flujo tan alto como 6 L/min sin causar presiones negativas demasiado altas, evitando así el daño adicional de las células sanguíneas, se trabaja en la actualidad en la implementación de cánulas de doble lumen que optimicen la extracción y retorno de sangre a la vía venosa y en la concepción de una bomba de rodillo también con el objetivo de minimizar la iatrogenia. En cuanto a la membrana utilizada por el intercambio se usa en la actualidad materiales como la silicona que permiten un intercambio efectivo pero se sigue investigando para la implementación de nuevos materiales que sean pequeños e igualmente o mas efectivos en el papel del intercambio. Cabe anotar que los esfuerzos para el mejoramiento de los dispositivos radican en la consecución de aparatos más pequeños que puedan ser colocados a la par del paciente y que de alguna manera sean accesibles a una cantidad mayor de la población.

Indicaciones y Limitaciones de ECMO

ECMO ha sufrido cambios sustanciales en sus indicaciones. El concepto original de mantener concentraciones arteriales de gas adecuadas se mantiene en los pacientes con falla respiratoria severa, pero intervenciones como ECMO arterio-venosa demostraron un alto índice iatrogénico y fracaso en los modelos respiratorios.

El concepto de oxigenar y extraer CO_2 de la sangre permite el “descanso” y recuperación de los pulmones mientras se evita el barotrauma y la toxicidad por oxígeno ocasionado por la ventilación mecánica con altas presiones. Acercándose más a la mecánica pulmonar normal en cuanto a presiones y flujos alveolares se refiere.

La terapia de ECMO se volvió una terapia de rescate para el fallo respiratorio en pacientes en quienes todas las otras opciones del tratamiento no aseguran la oxigenación tisular. Entretanto, la técnica se usa con éxito incluso en casos en que el fallo pulmonar se ha desarrollado después del trasplante pulmonar (54).

En una revisión recientemente publicada sobre la experiencia de un centro con 255 pacientes adultos tratados con ECMO bajo condiciones de ARDS la proporción de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inicial se identificó como un predictor significativo de supervivencia (55). con lo cual se podría deducir que al ser ECMO una medida terapéutica utilizada solo en los casos mas difíciles y de peor relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ la alta mortalidad o morbilidad no deben solo atribuírsele a membrana de oxigenación extracorpórea.

La terapia de ECMO todavía es procedimiento caro, que requiere una alta cantidad de recursos humanos adiestrados en su manejo, sin embargo para pacientes neonatos se ha mostrado la costo-efectividad claramente, y puede asumirse que basado en un ensayo comparable en los pacientes adultos, podrían esperarse los resultados similares (56). En años recientes se ha visto el progreso impresionante en la tecnología de la bomba, el desarrollo del oxigenador y la habilidad para cubrir las superficies artificiales de intercambio con anticoagulantes lo que acerca a esta estrategia a la escena clínica cada vez más. Simultáneamente, la aparición de complicaciones en centros experimentados que usan la terapia de ECMO es en la actualidad consistentemente baja y sigue mostrando disminución (55, 56). Este desarrollo nos hace plantear la pregunta si la terapia de ECMO como estrategia terapéutica asegurará la oxigenación suficiente y permitirá el descanso por parte del pulmón para convertirse en el actor principal del algoritmo del tratamiento de ARDS.

Todas estas formas de ventilación extrapulmonar están en etapas experimentales, su alto costo, el alto grado de capacitación necesaria para su manejo y la incapacidad de nuestro país de implementarlas, nos lleva a la necesidad de buscar una nueva manera de ventilación extrapulmonar que sea de bajo costo, fácil implementación y con resultados positivos.

Ventilación Peritoneal

En 1927 Bourne G. Publica en “American Journal of Physiology” una investigación que pretendía evaluar la administración de oxígeno intravascular e intraperitoneal al igual que Singh I, Shah MJ. con su trabajo “Intravenous injection of oxygen under normal atmospheric pressure” en el año 1940 (57) y En 1951, Cole F. publica “Intravenous oxygenation” trabajos de los que aparentemente se obtuvo resultados desalentadores(6) pero que hacían énfasis en la búsqueda de mecanismos extrapulmonares que darían posteriormente la idea básica para la creación de la tecnología extracorpórea con dispositivos como la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) y el oxigenador endovenoso (IVOX).

La atención de los investigadores continuaba centrada en la membrana peritoneal, sus cualidades de permeabilidad, irrigación, y superficie la convertían en un sustituto autólogo posible para llegar a sustituir a la membrana alvéolo capilar en situaciones donde el daño pulmonar era severo.

Awad JA, et al en su trabajo “Intraperitoneal oxygenation. An experimental study in dogs” (59), “Intraperitoneal oxygenation with hydrogen peroxide” (60) y “Pulmonary support by intravenous oxygenation through capillary silicone rubber tubing” (61), experimentó con animales sanos a los cuales les administro ventilación peritoneal tanto de flujo directo como por medio de vehículos líquidos, los resultados obtenidos no fueron alentadores; posteriormente se hipotetizó que la integridad de la membrana alvéolo-capilar en dichos sujetos dejaba “escapar” el oxígeno del torrente sanguíneo hacia el alvéolo hipoxico como se observo en el trabajo realizado por Schmidt JA, et al. En su trabajo “Peritoneal oxygenation of normoxic and hypoxic dogs”. ASAIO 35(1):35-9, 1989 Jan-Mar.

En 1989 Bilge FB en su estudio “Peritoneal oxygenation: A feasibility análisis”(7), encontró que la administración de ventilación peritoneal por un sistema abierto de flujo continuo y de recambio de dos soluciones, la primera una solución levemente hipertónica de cloruro de sodio mas dextrosa y la segunda de perflourodecalin; proporcionaba una entrega aceptable de oxígeno en animales hipóxicos, pero no así en animales con una función pulmonar normal.

En 1996 Barr, Joseph MD, inicia sus investigaciones con un modelo de ventilación peritoneal en donde se demuestra que la ventilación peritoneal es efectiva, al evidenciarse un incremento del oxígeno arterial y una disminución significativa del CO₂ en conejos con ARDS. En 1998 el mismo investigador prueba su modelo de oxigenación peritoneal al 100% en ratas a las que les indujo un shock hemorrágico, obteniendo resultados que además de mostrar cambios gasométricos lograba un efecto protector de la víscera ante la isquemia derivada del shock hipovolémico.

Para el año 2002 se realiza, en la Facultad de Ciencias de la Salud Dr. Luis Edmundo Vásquez de la Universidad Dr. José Matías Delgado, un modelo experimental de ventilación peritoneal de sistema abierto y flujo continuo que a pesar de mostrar incrementos del CaO₂ del 15.9% presentaba ciertas debilidades en cuanto a inocuidad, ya que producía efectos adversos en el animal de experimentación como la hipotermia, el daño a la membrana peritoneal y alteraciones hemodinámicas al insuflar la cavidad con el oxígeno.

Esta serie de trabajos demuestran que la cavidad abdominal y el peritoneo pueden ser una alternativa para mejorar el intercambio gaseoso en modelos experimentales animales y que la búsqueda e investigación de rutas alternas para la oxigenación sanguínea en la actualidad es posible.

El modelo desarrollado por Barr J. et al parece presentar algunas dificultades como el sistema cerrado Unidireccional elaborado con un tubo endotraqueal modificado que sirve

de entrada y salida dentro de la cavidad abdominal del animal de experimentación y el mantenimiento de una fase inspiratoria y espiratoria que impide se mantenga una presión prefijada de gas dentro del abdomen lo cual puede afectar negativamente la capacidad de difusión del oxígeno administrado.

Para la presente investigación se ha conceptualizado un sistema de ventilación peritoneal de flujo continuo y baja presión adaptando una fuente de oxígeno conectada a la cavidad abdominal por medio de un trocar de laparoscopia sería el puerto de entrada. Otro trocar serviría de puerto para la monitorización electrónica de la presión intra-abdominal y el ultimo de ellos, fusionado a un tubo endotraqueal de 8 Fr de diámetro, para la conexión directa hacia una trampa de agua que permitiría mantener dicha presión y flujo constantes (5 mmHg y 5 lts x minuto respectivamente) al funcionar como válvula de escape. (Anexo 25)

En base a esto el equipo de investigación pretende probar un sistema de ventilación peritoneal que tenga las siguientes características:

- 1- Flujo continuo de gas a baja presión (5 a 6 mm Hg)
- 2- Presión intra-abdominal dentro de rangos que eviten el desarrollo de un síndrome compartimental
- 3- Bajo costo y con tecnología accesible a cualquier centro de tercer nivel.

VII. HIPOTESIS

a. HIPOTESIS GENERAL:

1. “PEROX a flujo libre consigue la mejoría de las variables de oxigenación en un modelo experimental animal bajo condiciones pulmonares normales.”
2. “Los cambios de la mecánica pulmonar producidos por PEROX no comprometen en forma negativa la estabilidad de las variables de oxigenación y equilibrio acido-base y hemodinámicas cardiovasculares de la unidad experimental acorde al protocolo de implementación planteado en la investigación.”
3. “Los cambios hemodinámicas producidos por PEROX no comprometen en forma negativa la estabilidad de las variables de oxigenación y equilibrio acido-base y de mecánica pulmonar de la unidad experimental acorde al protocolo de implementación planteado en la investigación.”

b. HIPOTESIS ESPECÍFICAS:

1. “PEROX a flujo libre consigue la mejoría de las variables de oxigenación y equilibrio acido-base, en un modelo experimental animal en cerdos sin ARDS, evidenciado mediante el análisis de las variables de oxigenación y equilibrio acido-base arteriales y venosas a las 0 horas, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 4 horas.”
2. “El comportamiento de las variables de la mecánica pulmonar, en la unidad de experimentación sometida a PEROX, se mantienen estables a lo largo de las 0 horas, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 4 horas de instaurada la ventilación peritoneal.”
3. “El comportamiento de las variables hemodinámicas cardiovasculares, en la unidad de experimentación sometida a PEROX, se mantienen estables a lo largo de las 0 horas, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 4 horas de instaurada la ventilación peritoneal.”

VIII. METODOLOGIA

a. Tipo de estudio

Estudio de tipo Experimental, que pretende evaluar el efecto de la utilización de la oxigenación peritoneal a flujo libre sobre las variables de oxigenación y equilibrio acido-base, mecánica pulmonar y hemodinamia cardiovascular en un modelo porcino de ventilación peritoneal.

b. Muestra.

Cinco cerdos de raza Yorkshire, machos, sanos, con peso entre 18 y 22 Kgs, que fueron sometidos a ventilación peritoneal con oxígeno a flujo libre en condiciones pulmonares normales.

c. Normas Éticas

Durante el desarrollo del trabajo se usaron las normas establecidas en el “United Status Code” titulo 7 (“Animal Welfare Act” USC 7, 2131 – 2156) en lo referente a transporte y acomodación de animales de experimentación, y con el “Code of Federal Regulation” Titulo 9, parte 2, secciones 2.31(d)(1)(i,ii,iii,iv,v), 2.31(e)(4), 2.33(b)(4) y parte 3, secciones 3.136 en lo referente a normativas de los procedimientos dolorosos en animales. Y el “Public Health Service Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals” en “U.S. Government Principles for the utilization and care of vertebrate animals used in testing, research and training” enunciados I, II, III, IV, V VI, VIII y IX. (Anexo I).

d. Procedimiento Experimental.

Posterior a la preparación de la unidad experimental, se procedió a la inducción y mantenimiento de la anestesia de ésta. Luego, se inició la ventilación mecánica, la medicación de mantenimiento, el monitoreo hemodinámico y la cateterización vesical, se

realizaron las mediciones directas y derivadas cada 15 minutos en dos ocasiones, éstas se fueron tomadas como línea de base. Posteriormente, se instauró la ventilación peritoneal y se hicieron las mediciones directas y derivadas a las 0 horas, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 4 horas. Finalmente, se aplicó eutanasia a la unidad experimental.

d.1. Preparación de la Unidad Experimental.

Las unidades de experimentación tuvieron un régimen preparatorio, de alimentación líquida isotónica por un periodo de 36 a 48 horas, con el objetivo de lograr el vaciamiento intestinal antes del experimento de tal forma que esto eficientizó el intercambio gaseoso a nivel de la cavidad peritoneal, aumentando la superficie de contacto. Con el objetivo de disminuir el estrés de la sujeción, y así el riesgo de la aparición de hipotermia transitoria, se premedicaron con Midazolam 0.5 mg / Kg intramuscular y se esperó de 30 a 45 minutos antes de iniciar la inducción anestésica.

d.2. Anestesia de la Unidad Experimental.

Se administró Ketamina 30 mg / Kg intramuscular y una combinación de Midazolam 5 mg / Fentanil 0.1 mg por vía endovenosa en bolus, para la inducción de la anestesia. Para el mantenimiento de la sedo analgesia se iniciaron Fentanil 0.01 mg / Kg / hora, Ketamina de 20 a 25 mg / Kg / hora y Midazolam 0.3 mg / Kg / hora por vía endovenosa en infusión continua, utilizando una bomba de infusión Sigma 600+ (Sigma Internacional, NY, EUA). (Anexo 2). Se vigiló el grado de anestesia mediante la abolición del reflejo podal, el reflejo nasal y la relajación de los miembros. Se aplicó lidocaína al 2% en dosis de 5 a 10 cc en cada sitio de disección, sea para acceso venoso, arterial o cirugía abdominal.

La administración endovenosa de medicamentos y líquidos se realizó a través del acceso vascular de 2 venas marginales a nivel de las orejas, las cuales fueron puncionadas con un catéter endovenoso marca Nipro de 22G x 1 ¼" (Nipro Medical Ltda., Florida, EUA). (Anexo 3).

d.3. Ventilación Mecánica.

Previo a la intubación endotraqueal se administró Lidocaina 0.5 mg / Kg por vía endovenosa en bolus para la prevención del espasmo laríngeo, y luego se procedió a la introducción de un tubo endotraqueal de 5mm ID manteniendo a la unidad experimental en posición esternal (Anexo 4 y 5). Una vez confirmada la ventilación de ambos campos pulmonares, por medio de auscultación, se conectó a la unidad de experimentación por medio del tubo endotraqueal a un ventilador mecánico marca Servo 900C (Maquet, Rastatt, Alemania) (Anexo 5) programando inicialmente un volumen tidal calculado a 10 ml / Kg, frecuencia respiratoria a 20 respiraciones por minuto, relación inspiración-espирación de 1:2, presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 0 cm de H₂O y una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) al 21%(18). Treinta minutos previos a la instauración de la ventilación peritoneal se procedió a aumentar el volumen tidal en un 20% de su valor inicial y se programó un PEEP de 3 cm de H₂O con el fin de evitar la disminución de la capacidad funcional residual que provoca el neumoperitoneo.

d.4. Medicación de Mantenimiento.

Se administró Dobutamina a dosis de 2 a 6 mcg / Kg / minuto por vía endovenosa, y se calculó la administración total de líquidos (Solución salina al 0.9%) de 6 - 8 ml / Kg / hora por bomba de infusión Sigma 6000+ (Sigma Internacional, NY, EUA) (Anexo 2), con el fin de evitar la depresión miocárdica que pudo resultar de la administración de anestésicos, así como la disminución de la precarga y el flujo esplácnico a consecuencia del aumento de la presión intraabdominal que provoca el neumoperitoneo.

d.5. Monitoreo Hemodinámico.

Para la medición de las diferentes variables hemodinámicas cardiovasculares se utilizó un monitor marca Marquette modelo Solar 8000 & Tram 450 SL (General Electric Healthcare, Wisconsin, EUA) (anexo 6) y transductores de presión marca Baxter modelo PX272 (Baxter Healthcare Corporation, California, EUA), (anexo 7). Para la medición de la

presión venosa central (PVC), presión capilar pulmonar cuña (PCWP) y gasto cardiaco (GC) se utilizó un catéter de arteria pulmonar marca Arrow modelo AI-07027 7.0 Fr (Arrow International Inc., Pennsylvania, EUA) (anexo 8) utilizando como acceso vascular la vena yugular derecha por disección a nivel cervical. Para la medición de la presión arterial (PA) se utilizó un catéter marca Braun modelo Arteriofix set 22G/80mm (Braun, Melsungen, Alemania) (anexo 9) o un catéter de vaso umbilical marca Argyle modelo 160218 3.5 Fr (Sherwood Medical Company, Missouri, EUA) (anexo 10) utilizando como acceso vascular la arteria femoral por disección a nivel inguinal. Para la punción vascular y la introducción de los catéteres se empleó la técnica Seldinger. (Anexo 11).

Una vez introducido el catéter de la arteria pulmonar, se verificó la posición correcta en base al análisis de las curvas evidenciadas a través del monitor, tanto del ventrículo derecho y la arteria pulmonar hasta lograr enclavamiento. (Anexo 12).

d.6. Cateterización vesical.

Se procedió a la disección de la Uretra en la línea media de la región púbica, en donde se identificó y cateterizó la uretra con un catéter de vaso umbilical marca Argyle modelo 160218 5 Fr (Sherwood Medical Company, Missouri, EUA) (anexo 20) conectado a una bolsa colectora de orina, y se fijó a piel con Seda 2 – 0.

d.7. Ventilación Peritoneal.

Luego de realizar asepsia de la región abdominal se puncionó, con una aguja de Veress para insuflación abdominal marca Ethicon modelo Endopath PN150 (Ethicon Inc., Ohio, EUA) (anexo 13) a nivel epigástrico, y se insufló oxígeno hasta lograr una presión intraabdominal de 10 cms de agua. Posteriormente, se introdujo en el sitio de la punción un trocar de laparoscopia marca Ethicon modelo Endopath TriStar 355S (Ethicon Inc., Ohio, EUA) (Trocar #1) de 5 mm de luz (anexo 14). Luego, se realizó una incisión sobre piel de 2 cms. de longitud, a la derecha del Trocar #1, y se colocó un trocar de laparoscopia marca Ethicon modelo Endopath TriStar 511S (Ethicon Inc., Ohio, EUA) (Trocar #2) (anexo 15) de 11

mm de luz por el cual se introdujo un tubo endotraqueal de 8 Fr conectado por un tubo corrugado a una trampa de agua con 5 a 6 cms de agua (anexo 16), la cual sirvió como válvula de salida para la regulación del flujo y la presión intraabdominal. Posteriormente se colocó un tercer trocar marca Ethicon modelo Endopath TriStar 355S (Ethicon Inc., Ohio, EUA) (Trocar #3) de 5 mm de luz (anexo 14), a la izquierda del Trocar #1, conectado a un monitor de presión intraabdominal modelo Olympus CO₂ Insufflator (Olympus Surgical & Industrial America Inc, NY, EUA) (anexo 17) y se inició un flujo de oxígeno humidificado a 3 - 5 Lts / min dentro de la cavidad abdominal, el cual fue regulado hasta lograr una presión intraabdominal estable de 5 mm Hg.

d.8. Mediciones Directas.

d.8.1. Calibración de los transductores de presión.

Previo a la realización de las mediciones de presión intravascular se calibró el sistema de transducción tomando como punto de referencia la línea axilar media de la unidad de experimentación, luego se abrió el sistema hacia la atmósfera hasta que la presión dentro del mismo llegó a 0 milímetros de mercurio para luego verificar la distorsión de la morfología de la onda mediante una prueba de lavado de arrastre.

d.8.2. Medición de la presión arterial invasiva.

Previo a la medición, se efectuó un lavado del sistema con 2 a 3 ml de solución salina heparinizada, y se confirmó la ausencia de burbujas de aire en el sistema de medición.

d.8.3. Mediciones con el catéter de arteria pulmonar (CAP).

Previo a la medición, se lavó el sistema con 2 a 3 ml de solución salina heparinizada, y se confirmó la ausencia de burbujas de aire en el sistema de medición. Luego se midió la presión venosa central (PVC) a través del puerto proximal, y las presiones pulmonares utilizando el puerto distal del CAP. Para la medición de la presión capilar pulmonar cuña

(PCWP) se infló el balón distal del CAP con 1.5 ml de aire hasta observar que la curva de arteria pulmonar se transformara en curva auricular (esquema).

d.8.4. Medición del gasto cardíaco (GC).

Para la medición del gasto cardíaco (GC) se colocó un termistor de respuesta rápida dentro de la solución a inyectar (anexo 18) luego se inyectaron 10 ml de solución salina heparinizada a través del puerto proximal de CAP para que luego de unos segundos el termistor distal del CAP verificara la medición del gasto cardíaco por termodilución, graficando posteriormente la curva del mismo en el monitor.

d.8.5. Medición de variables de mecánica pulmonar.

Utilizando el sistema de medición de la mecánica pulmonar del ventilador mecánico Servo 900C, se procedió a anotar las mediciones de presión pico, meseta y media de la vía aérea. Para el cálculo de la distensibilidad estática, se generó una pausa inspiratoria durante la cual se midió el volumen tidal y la presión meseta registrada después de liberada la pausa a la cual se le restó el PEEP total. Para la medición del autoPEEP se generó una pausa espiratoria de 5 segundos hasta estabilizar el sistema, luego verificó la cantidad de autoPEEP registrada en el sistema de medición corrigiendo la misma restando el valor de PEEP programado dentro de la máquina.

d.8.6. Medición de la presión intraabdominal.

La medición de la presión intraabdominal se realizó a través del Trocar #3 conectado a un monitor de presión intraabdominal modelo Olympus CO₂ Insufflator (Olympus Surgical & Industrial America Inc, NY, EUA) (anexo 17) hasta que logró una presión intraabdominal estable de 5 mm Hg.

d.8.7. Gasometría arterial y venosa

Se extrajeron 0.5cc de sangre a través del puerto proximal del CAP para el análisis de sangre venosa mixta y 0.5cc de sangre a través del catéter arterial colocado en arteria femoral para el análisis de sangre arterial. Estas muestras se analizaron inmediatamente en un equipo marca NOVA modelo Stat Profile pHOx, (NOVA Biomedical Inc, Massachussets, EUA) (anexo 19).

Se procuró extraer la menor cantidad de sangre posible para disminuir el riesgo de hipotermia asociada a hipovolemia que puede ocurrir en los modelos porcinos.

d.8.8. Monitoreo y control de la temperatura interna.

Se midió la temperatura intravascular continua a través del termistor distal del CAP, procurando mantenerla dentro de los rangos de 38.5 – 39.2 °C, para lo cual se utilizó una manta térmica marca SoftHeat Plus modelo HP910 (Kaz Inc, New York, EUA) (anexo 21) la cual fue regulada con temperaturas externas entre 38 – 42 °C según requirió la unidad de experimentación.

d.9. Mediciones Derivadas.

Se utilizaron las siguientes formulas para el cálculo de las mediciones derivadas:

d.9.1. Hemodinamia cardiovascular.

- **Índice Cardíaco (IC):** Se calculó con la formula $\text{Gasto Cardíaco (GC)} / \text{Área de Superficie Corporal (ASC)}$.
- **Volumen Sistólico (VS):** Se calculó con la formula $\text{Índice Cardíaco (GC)} / \text{Frecuencia Cardíaca (FC)} \times 1000$.
- **Resistencia Vascular Sistémica (RVS):** Se calculó por la formula $[(\text{Presión Arterial Media (PAM)} - \text{Presión Venosa Central (PVC)}) \times 79.92] / \text{GC}$.

- **Índice de la Resistencia Vascular Sistémica (IRVS):** Se calculó por la formula $RVS \times ASC$.
- **Resistencia Vascular Pulmonar (RVP):** Se calculó con la formula $[(\text{Presión Arteria Pulmonar Media (PAPM)} - \text{Presión Capilar Pulmonar Cuña (PCWP)}) \times 79.92] / GC$.
- **Índice de la Resistencia Vascular Pulmonar (IRVP):** Se calculó con la formula $RVP \times ASC$.
- **Índice del Trabajo Ventricular Sistólico Izquierdo (LVSWI):** Se calculó con la formula $[VS * (\text{Presión Arterial Media} - PCWP) \times 0.0136] / ASC$.
- **Índice del Trabajo Ventricular Sistólico Derecho (RVSWI):** Se calculó con la formula $[VS * (PAPM - PVC) \times 0.0136] / ASC$

d.9.2. Mecánica Pulmonar.

- **Distensibilidad Estática:** Se calculó con la formula: $\text{Volumen Tidal (VT)} / (\text{Presión Meseta Pulmonar (PMP)} - \text{PEEP total})$.

d.9.3. Gasometría Arterial.

- **Contenido Arterial de Oxígeno (CaO₂):** Se calculó con la formula: $\text{Hemoglobina} \times 1.36 \times \text{Saturación Arterial de Oxígeno (SatO}_2) + \text{Presión Arterial de Oxígeno (PaO}_2) \times 0.0031$.

d.9.4. Gasometría Venosa.

- **Contenido Venoso de Oxígeno (CvO₂):** Se calculó con la formula: $\text{Hemoglobina} \times 1.36 \times \text{Saturación Venosa de Oxígeno (SatvO}_2) + \text{Presión Venosa de Oxígeno (PvO}_2) \times 0.0031$.

d.9.5 Gasometría Derivada.

- **Diferencial del Contenido Arteriovenoso de Oxígeno ($C_{(a-v)}O_2$):** Se calculó con la formula: $CaO_2 - CvO_2$.
- **Diferencia Alveolo – Arterial de Oxígeno (A-a DO_2):** Se calculó con la formula: Presión arterial de $O_2 -$ Fracción Inspirada de $O_2 \times (760 \times 47) - ($ Presión arterial de $CO_2 / 0.8)$.
- **Tasa de Transporte de Oxígeno (DO_2):** Se calculó con la formula: $GC \times CaO_2$.
- **Consumo de Oxígeno (VO_2):** Se calculará con la formula: $GC \times (CaO_2 - CvO_2)$.
- **Cociente PaO_2 / FiO_2 (Índice de Kirby):** Se calculó con la formula: PaO_2 / FiO_2 .
- **Cociente de Extracción de Oxígeno (ERO_2):** Se calculó con la formula: $VO_2 / DO_2 \times 100$.

d.10. Eutanasia.

Una vez terminado este tiempo, se suspendió la ventilación peritoneal, y se administró 10 ml de Cloruro de Potasio (2 meq / ml) por vía endovenosa hasta verificar la ausencia de ritmo cardiaco a través del monitor solar, momento en que se declaró la muerte de la unidad de experimentación y se procedió al retiro de todos los instrumentos de medición. .

e. Criterios de inclusión

- Cerdos de raza Yorkshire.
- Machos.
- Peso de 20Kg. \pm 2 kgs.
- En buen estado de salud.
- Que sobrevivieron al procedimiento experimental durante las 4 horas que dure el estudio.

f. Criterios de exclusión

- Cerdos que no sobrevivieron el procedimiento experimental.
- Cerdos que experimentaron un desbalance hemodinámico refractario a tratamiento.
- Cerdos que presentaron hipertermia maligna o hipotermia
- Cerdos que presentaron fasciculaciones o convulsiones refractarias a tratamiento.
- Hipotensión refractaria a tratamiento con líquidos o dobutamina.

g. Operacionalización de Variables.

1. Variables Independientes.

- Ventilación peritoneal con flujo libre de oxígeno.

Se definió como la administración de oxígeno en ventilación peritoneal de 3 a 5 lts/min, humidificada y a temperatura ambiente, con presión intraabdominal de 5 a 6 mm Hg.

2. Variables Intevinientes

- Ventilación pulmonar mecánica

Definida como el soporte respiratorio al sujeto de experimentación, por medio de un ventilador mecánico (Servo 900C, Maquet, Rastatt, Alemania), por intubación endotraqueal, con los siguientes parámetros ventilatorios previo al inicio de ventilación peritoneal: Volumen tidal de 10 ml/kg, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, relación inspiración-espriación de 1:2, una FiO₂ del 21% y una PEEP de cero cm de H₂O (18). Y posterior al inicio de ventilación peritoneal: Volumen Tidal 10 ml/kg mas un 20%, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, relación inspiración-espriación de 1:2, una FiO₂ de 21% y una PEEP de 3 cm de H₂O.

- Anestesia quirúrgica con Midazolam, Fentanil y Ketamina

Se definió como la inconsciencia, pérdida t \ddot{o} no muscular y analgesia posterior a la inducción con Midazolam a dosis de 0.5 mg/kg por vía intramuscular y 5 mg por vía endovenosa en bolo, Ketamina a dosis de 30 mg/kg por vía intramuscular, Lidocaina a dosis de 0.5 mg/kg por vía endovenosa y Fentanil 0.1 mg endovenoso en bolo, y el mantenimiento con Ketamina 20 - 30 mg/kg/hora, Fentanil con 0.01 mg/kg/hora y Midazolam 0.3 mg/kg/hora hasta alcanzar la abolición del reflejo podal, el reflejo nasal y disminución del tono de la mandíbula (64).

3. Variables Dependientes

- Variables gasométricas de oxigenación y equilibrio acido-base medidas:
 - Saturación arterial de oxígeno (SaTO₂): Porcentaje de saturación promedio de la hemoglobina arterial por oxígeno. Rangos deseados: arriba del 80% de saturación. (27)
 - Saturación Venosa de Oxígeno (SvO₂): Porcentaje de saturación promedio de la hemoglobina venosa por oxígeno (25, 27). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la SvO₂ normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
 - Presión Arterial de Oxígeno (PaO₂): Se definió como la presión, en milímetros de Mercurio (mm Hg), de oxígeno en sangre arterial. (25, 27) Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la PaO₂ normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

- Presión Venosa de Oxígeno (PvO₂): Se definió como la presión, en milímetros de Mercurio (mm Hg), de oxígeno en sangre venosa mixta (27). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la PvO₂ normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Presión Arterial de Dióxido de Carbono (PaCO₂): Se definió como la presión, en milímetros de Mercurio (mm Hg), de Dióxido de Carbono en sangre arterial (25,27). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la PaCO₂ normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Presión Venosa de Dióxido de Carbono (PvCO₂): Se definió como la presión, en milímetros de Mercurio (mm Hg), de Dióxido de Carbono en sangre venosa mixta (25, 27). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la PvCO₂ normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Bicarbonato Sérico (HCO₃): Se definió como la concentración, en miliequivalentes por litro (meq/Lt), de Bicarbonato en sangre tanto arterial como venoso (27). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la concentración normal de HCO₃, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- pH: Se definió como el logaritmo negativo de la Concentración de Hidrogeniones en sangre arterial (25). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren el pH normal,

esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

- Variables gasométricas de oxigenación calculadas:
 - Contenido arterial de oxígeno (CaO_2): Se definió como la suma del oxígeno unido a la hemoglobina más el oxígeno libre en sangre arterial. (27). Se utilizó la fórmula: $Hb \times 1.36 \times SAT O_2 + PaO_2 \times 0.0031$ para su obtención, dado en mililitros por decilitros (mLO_2/dL). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la CaO_2 normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
 - Contenido Venoso mixto de oxígeno (CvO_2): Se definió como la suma del oxígeno unido a la hemoglobina más el oxígeno libre en sangre venosa mixta (27). Se obtuvo mediante la fórmula $Hb \times 1.36 \times SvO_2 + PvO_2 \times 0.0031$, dado en mililitros por decilitros (mLO_2/dL). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la CvO_2 normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
 - Diferencial del contenido arterio-venoso de oxígeno ($C_{(a-v)}O_2$): Se definió como la diferencia entre el contenido arterial de oxígeno y el contenido venoso de oxígeno. Puede reflejar la extracción tisular de oxígeno. Se obtuvo mediante la fórmula $CaO_2 - CvO_2$, dado el resultado en mililitros de oxígeno por decilitro (mLO_2/dL) (78). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la $C_{(a-v)}O_2$ normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

- Diferencia Alveolo – Arterial de Oxígeno (A-aDO₂): Se definió como la diferencia en la presión parcial de oxígeno entre la sangre arterial y el alveolo. Se expresó en milímetros de mercurio (mm Hg). Se calculó con la formula $PaO_2 - FiO_2 \times (760 \times 47) - (PaCO_2 / 0.8)$. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la A-aDO₂ normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Tasa de Transporte de Oxígeno (DO₂): Se definió como el producto del gasto cardiaco por el contenido arterial de oxígeno. Se expresó en mililitros por minuto por metro cuadrado (ml / min / mt²). Se calculó con la formula $GC \times CaO_2$. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la DO₂ normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Consumo de Oxígeno (VO₂): Se definió como la tasa a la cual los tejidos usan el oxígeno. Se expresó en mililitros por minuto por metro cuadrado (ml / min / mt²). Se calculó con la formula $GC \times (CaO_2 - CvO_2)$. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la VO₂ normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Cociente de PaO₂/FiO₂ (Índice de Kirby): Se definió como la relación de la presión parcial de oxígeno arterial entre la fracción inspirada de oxígeno. Se calculó por la formula PaO_2/FiO_2 .(79). Rangos normales: Se mantuvo el índice de kirby por arriba del valor de 300.

- Cociente de Extracción de Oxígeno (ERO₂): Se definió como la fracción de oxígeno entregada a la micro circulación que es captada en el interior de los tejidos. Se expresó en porcentaje, indicando el porcentaje del oxígeno entregado a los capilares que llega al interior de los tejidos. Se calculó por la formula $VO_2 / DO_2 \times 100$. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la ERO₂ normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

- Variables Hemodinámicas Cardiovasculares Medidas:
 - Frecuencia Cardíaca (FC): Se definió como el número de latidos del corazón en un minuto (lpm). Rangos normales: 70 a 120 lpm. (27, 68)

 - Presión Arterial Sistólica (PS): Presión, en milímetros de mercurio (mm Hg), máxima de la sangre resultante de la contracción ventricular. (27) Rangos Normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la presión arterial sistólica normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

 - Presión Arterial Diastólica (PD): Presión, en milímetros de mercurio (mm Hg), mínima de la sangre, resultante de la relajación ventricular. (27) Rangos Normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la presión arterial diastólica normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

 - Presión Arterial (PA): Fuerza ejercida por la sangre contra cualquier unidad de área de la pared del vaso (25). Se definió como PS / PD ,

expresada en milímetros de mercurio. Rangos Normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la presión arterial normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

- Presión Arterial Media (PAM): La media de todas las presiones arteriales medidas milisegundo a milisegundo durante un periodo dado. Se calculó por la fórmula: $PD + [(PS - PD) / 3]$ (25). Rangos Normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la PAM normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Presión Venosa Central (PVC): Se definió como la presión, en centímetros de agua (cm de H₂O), en la aurícula derecha y esta determinada por la función del corazón derecho y la presión de la sangre venosa en la vena cava (70). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la PVC normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Presión de Capilar Pulmonar en Cuña (PCWP): Se definió como la presión, en milímetros de mercurio (mm Hg), en la aurícula izquierda (71, 72). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la PCWP normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Gasto Cardíaco (GC): Se definió como el volumen de eyección sistólica por la frecuencia cardíaca en un minuto. (27). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura que muestren el GC

normal, este se tomó como la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

- Presión Sistólica de Arteria Pulmonar (PAPS): Se definió como la presión, en milímetros de mercurio (mm Hg), ejercida por la sangre en a pared de la arteria pulmonar durante sístole. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la PAPS normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Presión Diastólica de Arteria Pulmonar (PAPD): Se definió como la presión, en milímetros de mercurio (mm Hg), ejercida por la sangre en a pared de la arteria pulmonar durante diástole. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la PAPD normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Presión Media de Arteria Pulmonar (PAPM): Se definió como la presión media, en milímetros de mercurio (mm Hg), de la PAPD y PAPS, y refleja la presión arterial en los vasos sanguíneos que profunden los órganos. Se calculó con la formula: $PAPD + 1/3 (PAPS - PAPD)$. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la PAPM normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Variables Hemodinámicas Cardiovasculares Calculadas:
 - Índice Cardíaco (IC): Se definió como el gasto cardíaco por unidad de tiempo dividido entre el área de superficie corporal (ASC). Se expresó en litros por minuto por metro cuadrado (Lts/min/mts²). Se calculó con

la formula GC / ASC . (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren el IC normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

- Volumen Sistólico (VS): Se definió como la cantidad de sangre bombeada por el ventrículo izquierdo del corazón en una contracción. Se expresó en mililitros por cada latido (mL/latido). Se calculó con la formula $GC / FC \times 1000$. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren el VS normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Resistencia Vascular Sistémica (RVS): Se definió como la resistencia que la vasculatura sistémica ofrece al flujo sanguíneo, excluyendo a la vasculatura pulmonar. Se expresó en dinas por segundo por centímetros elevados a la -5 potencia ($\text{dyn} \times \text{seg} \times \text{cm}^{-5}$). Se calculó por la formula $[(PAM - PVC) * 79.92] / GC$. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la RVS normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Índice de la Resistencia Vascular Sistémica (IRVS): Se definió como la resistencia vascular sistémica por cada centímetro cuadrado de área de superficie corporal. Se expresó en dinas por segundo por centímetros elevados ala -5 potencia por centímetro cuadrado ($\text{dyn} \times \text{seg} \times \text{cm}^{-5} \times \text{cm}^2$). Se calculó por la formula $RVS * ASC$. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la IRVS normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

- Resistencia Vascular Pulmonar (RVP): Se definió como la resistencia que la vasculatura pulmonar ofrece al flujo sanguíneo, excluyendo a la vasculatura sistémica. Se expresó en dinas por segundo por centímetros elevados a la -5 potencia ($\text{dyn} \times \text{seg} \times \text{cm}^{-5}$). Se calculó con la formula $[(\text{PAPM} - \text{PCWP}) \times 79.92] / \text{GC}$. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la RVS normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Índice de la Resistencia Vascular Pulmonar (IRVP). Se definió como la resistencia que la vasculatura pulmonar ofrece al flujo sanguíneo por centímetros cuadrados de área de superficie corporal. Se expresó en dinas por segundo por centímetros elevados ala -5 potencia por centímetro cuadrado ($\text{dyn} \times \text{seg} \times \text{cm}^{-5} \times \text{cm}^2$). Se calculó con la formula $\text{RVP} \times \text{ASC}$. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la RVS normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Índice del Trabajo Ventricular Sistólico Izquierdo (LVSWI): Se definió como el rendimiento del trabajo del ventrículo izquierdo para eyectar el volumen sistólico a la arteria aorta. Se expresó en gramos por masa entre metro cuadrado de área de superficie corporal ($\text{gm} \times \text{M} / \text{mt}^2$). Se calculó con la formula $[\text{VS} * (\text{PAM} - \text{PCWP}) \times 0.0136] / \text{ASC}$. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren el LVSWI normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Índice de Trabajo Ventricular Sistólico Derecho (RVSWI): Se definió como el rendimiento del trabajo del ventrículo derecho para eyectar el



volumen sistólico a la arteria pulmonar. Se expresó en gramos por masa entre metro cuadrado de área de superficie corporal ($\text{gm} \times \text{M} / \text{m}^2$). Se calculó con la fórmula $[\text{VS} * (\text{PAPM} - \text{PVC}) \times 0.0136] / \text{ASC}$. (79). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren el RVSWI normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

- *Variables de la Mecánica Pulmonar:*

- Frecuencia Respiratoria (FR): Se definió como el número de respiraciones en un minuto. Se mantuvo constante de 20 respiraciones por minuto.
- Volumen Tidal (VT): Se definió como el volumen de aire que inhala y exhala la unidad de experimentación en cada respiración. Se calculó a 10 ml / Kg de peso previo a la ventilación peritoneal, y treinta minutos previo a la instauración de la ventilación peritoneal, se aumentó en un 20%.
- Volumen Minuto (VM): Se definió como el volumen total de aire inhalado y exhalado en un minuto por la unidad de experimentación. Se calculó con la siguiente fórmula: $\text{VT} \times \text{FR}$.
- Fracción Inspirada de Oxígeno (FiO_2): Se definió como el porcentaje de oxígeno en el aire inhalado por la unidad de experimentación. Se mantuvo constante al 21%.
- Presión Pico al final de la inspiración (Ppico): Se definió como la presión más alta durante la fase inspiratoria. Siendo esta, la relación de la resistencia al flujo aéreo con la fuerza de retroceso elástico de los

pulmones y la pared torácica (elastancia). Se expresó en centímetros de agua (cm H₂O). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la Ppico normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

- Presión Meseta al final de la inspiración (Pmeseta): Se definió como el valor obtenido posterior a una pausa inspiratoria, en la cual no existe flujo aéreo, la presión es proporcional a la elastancia de los pulmones y la pared torácica. Se expresó en centímetros de agua (cm H₂O). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la Pmeseta normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Presión Media de la vía aérea (Pmedia): Se definió como la presión promedio en la vía respiratoria durante la ventilación. Es determinada por el flujo inspiratorio, el tiempo inspiratorio, PEEP y frecuencia respiratoria. Se expresó en centímetros de agua (cm H₂O). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la Pmediã normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.
- Distensibilidad Pulmonar: Se definió como la distensibilidad de los pulmones y de la pared torácica. Se calculó mediante el cociente entre el cambio de volumen tidal y el cambio de la presión de retroceso elástico (Pmeseta). Se expresó en mililitros por centímetro de agua (ml / cm H₂O). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la distensibilidad pulmonar normal, esta se

tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

- Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP): Se definió como la presión aplicada a la vía aérea y al circuito ventilatorio que estabiliza al alveolo durante la fase espiratoria del ciclo respiratorio. Se expresó en centímetros de agua (cm H₂O). Se mantuvo una PEEP de cero cm H₂O en la unidad de experimentación sin ventilación peritoneal, y se aumentó a 3 cm H₂O 30 minutos previos a instauración de ventilación peritoneal.
- AutoPEEP: Se definió como el atrapamiento de aire en el alveolo al final de la espiración, cuando se produce otro ciclo respiratorio. Puede ser producido por un tubo endotraqueal delgado, la presencia de agua en el sistema respiratorio, una válvula espiratoria arruinada o una frecuencia respiratoria alta. Se expresó en centímetros de agua (cm H₂O). Su valor normal debe de ser de cero cm H₂O.
- *Otras Variables:*
 - Temperatura central (T⁰): Temperatura en grados centígrados (°C) de la unidad de experimentación medida por un catéter Swan-Ganz en el ventrículo derecho. Los rangos normales que se tomaron son 39.2 ± 0.2 °C (68).
 - Presión Intra-abdominal (PIA): Presión en milímetros de mercurio (mm Hg) ejercida sobre el peritoneo. Valores normales fueron entre 5 y 6 mm Hg. (70)
 - Hemoglobina (Hb): Se definió como la proteína encontrada en los glóbulos rojos encargada del transporte de oxígeno. Se expresó en

gramos por decilitro (gm/dl). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren la hemoglobina normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

- Hematócrito (Ht): Se definió como el porcentaje del volumen de la sangre que ocupa la fracción de los glóbulos rojos. Se expresó en porcentaje (%). Rangos normales: En vista de la ausencia de datos fiables en la literatura, que muestren el hematocrito normal, esta se tomó con la cifra promedio de su medición en dos ocasiones, en intervalo de 15 minutos, previo al inicio del PEROX.

h. Análisis de Datos

Se utilizó el programa SPSS 12.0 para el análisis de ANOVA de las mediciones de las diferentes variables para el tiempo 0 horas, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 4 horas de instaurada la ventilación peritoneal.

IX. RESULTADOS

a. Variables Gasométricas de Oxigenación y Equilibrio Acido-Base Medidas

Horas Valor (Unidades)	Línea Base					Ventilación Peritoneal					P		95% IC	
	0	1	2	3	4	DS	DS	DS	DS	DS	4	DS	DS	<
PaO ₂ (mmHg)	73.09	76.54	74.74	76.14	70.84	8.17	8.68	8.74	8.74	13.67	0.762	70.37	78.16	
Paco ₂ (mmHg)	34.06	28.1	26.66	26.7	27.48	5.38	4.14	3.66	3.66	3.42	0.010*	26.32	30.87	
Pvo ₂ (mmHg)	32.17	32.62	33.58	32.88	34.62	3.46	1.97	2.91	2.91	3.59	0.430	31.89	34.45	
Pvco ₂ (mmHg)	39.34	31.06	30.46	31.08	31.04	6.50	5.76	4.32	4.32	4.40	0.011*	29.75	35.43	
Sao ₂ (% Sat)	94.25	96.14	95.8	95.7	93.76	2.01	2.08	2.36	2.36	3.90	0.453	93.94	96.31	
Svo ₂ (% Sat)	57.75	64.74	65.98	62.44	65.02	7.82	4.10	5.13	5.13	4.47	0.075	60.02	66.34	
HCO ₃ Arterial (mEq/Lt)	26.33	24.48	23.68	22.82	22.06	2.52	3.43	2.45	2.45	1.98	0.038*	22.63	25.11	
HCO ₃ Venoso (mEq/Lt)	27.01	24.96	24.74	24.14	22.98	4.18	3.55	3.35	3.35	3.29	0.01*	23.34	26.18	
pH (Unidad)	7.50	7.55	7.55	7.55	7.52	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.98	7.47	7.51	

n = 5. * P < 0.05. Los datos de la línea base y las horas de ventilación peritoneal corresponden a la media aritmética de n para esa hora.

DS: Desviación Estándar. 95% IC: 95% Intervalo de Confianza.

Dentro de las variables gasométricas medidas, se destaca una disminución considerable tanto de la presión arterial como la presión venosa de CO₂ (95% Intervalo de confianza (IC) 26.32 – 30.87 y 29.75 – 35.43. P = 0.01 y P = 0.011 respectivamente), y un cambio porcentual de 19.3% y 21.1%.

En cuanto a la concentración de HCO₃ arterial y venoso se observa un decremento significativamente estadístico (P = 0.038 y 0.01 respectivamente), con cambios porcentuales del 16.1% y del 14.9%. (95% IC 22.63 – 25.11 y 23.34 – 26.18 respectivamente)

En variables como la saturación arterial y venosa de oxígeno, no se observa ningún cambio con significancia estadística, aunque cabe resaltar que la SvO₂ tiene un incremento del 17.6% con respecto al valor basal. (95% IC 60.02 – 66.34)

La presión arterial de oxígeno no mostró cambio significativamente estadístico (P = 0.762, 95% IC 70.37 – 78.16) tampoco la saturación arterial de oxígeno (P = 0.453, 95% IC 93.94 – 96.31).

b. Variables Gasométricas de Oxigenación Calculadas

	Línea Base		Ventilación Peritoneal								P	95% IC	
	0	DS	1	DS	2	DS	3	DS	4	DS		<	>
Horas													
Valor (Unidades)													
AaDO ₂ (mmHg)	23.78	10.34	27.78	11.31	31.32	10.41	29.93	7.71	34.25	13.02	0.181	25.12	33.71
Pao ₂ /Fio ₂ (%)	348.05	47.82	364.48	38.92	355.90	41.34	362.57	41.64	337.3	65.12	0.762	335.12	372.2 1
Cao ₂ (mL/100mL)	11.67	1.55	12.46	2.08	12.08	2.31	11.74	2.06	11.64	2.02	0.749	11.14	12.69
Cvo ₂ (mL/100mL)	6.84	1.17	8.20	2.07	8.11	1.83	7.50	1.78	7.89	1.69	0.198	7.02	8.39
a-vo ₂ (mL/100mL)	4.83	1.66	4.26	1.07	3.97	0.76	4.25	0.68	3.75	0.82	0.138	3.78	4.64
Do ₂ (mL/min/m ²)	41.65	7.67	50.32	11.89	44.10	12.99	41.22	12.08	45.68	12.11	0.517	40.04	49.14
Vo ₂ (mL/min/m ²)	17.33	6.92	17.21	4.89	14.49	4.26	14.88	4.33	14.67	4.01	0.966	13.75	17.67
ERO ₂ (%)	0.41	0.40	0.35	0.08	0.33	0.04	0.37	0.05	0.32	0.05	0.069	0.35	0.38

n = 5, Los datos la línea base y las horas de ventilación peritoneal corresponden a la media aritmética de n para esa hora. DS:

Desviación Estándar. 95% IC: 95% Intervalo de Confidencia.

Para las variables gasométricas calculadas, la diferencia Alveolo – arterial de oxígeno, no revela significancia estadística ($P = 0.18$, 95% IC 25.12 – 33.71), sin embargo, muestra un aumento de un 44.1% con respecto a la medición basal.

En el índice de Kirby (PaO_2 / FiO_2) no se observó significancia estadística (95% IC 335.12 – 372.21), así como el CaO_2 , el CvO_2 y su diferencial ($C_{(a-v)}O_2$), sin embargo el contenido venoso de oxígeno mostró un incremento del 15.35% ($P = 0.198$, 95% IC 7.02 – 8.39) y el $C_{(a-v)}O_2$ una disminución del 22.84% ($P = 0.138$, 95% IC 3.78 – 4.64)

En lo que respecta al aporte de Oxígeno (DO_2), el consumo de oxígeno (VO_2) y el radio de extracción de oxígeno (ERO_2) no se encontró significancia estadística en ninguno de ellos. Sin embargo se observó un incremento del 9.7% del DO_2 (95% IC 40.04 – 49.14) y una disminución del VO_2 de 15.4% (95% IC 13.75 – 17.67) y 22% (95% IC 0.32 – 0.38) del ERO_2 .

c. Variables Hemodinámicas Cardiovasculares Medidas

	Línea Base		Ventilación Peritoneal								P	95% IC	
	0	DS	1	DS	2	DS	3	DS	4	DS		<	>
Horas													
Valor (Unidades)													
FC (lpm)	134.40	28.83	126	15.18	122	13.17	120.4	13.27	131.8	16.73	0.3	119.62	134.21
PAS (mmHg)	100.1	6.87	105.8	14.39	102.6	11.01	98.6	12.89	100.8	18.86	0.774	96.42	106.73
PAD (mmHg)	58.60	8.10	60.6	16.45	57.4	10.01	53	12.74	54.2	14.34	0.708	51.83	61.68
PAM (mmHg)	73.70	6.88	76	15.28	73.4	10.57	68.8	13.27	71.4	17.47	0.838	67.57	77.74
PVC (cm de H ₂ O)	8.30	2.16	8.8	2.38	7.8	1.78	7.6	1.81	8.4	1.51	0.875	7.41	8.94
PCWP (mmHg)	9.70	1.64	10.2	2.48	10.4	2.88	9.4	2.07	10.2	2.48	0.756	9.07	10.88
GC (Lt)	3.58	0.53	4.04	0.72	3.6	0.67	3.46	0.68	3.9	0.63	0.181	3.45	3.97
PAPS (mmHg)	26.70	3.38	25.8	1.78	25.6	3.13	25.8	1.78	31.2	8.52	0.867	25.10	28.93
PAPD (mmHg)	19.90	4.68	16.4	5.12	17.6	4.33	17.2	2.94	21.6	9.71	0.560	16.19	20.88
PAPM (mmHg)	23.10	3.79	21.2	3.70	20.8	3.56	21	2.23	26.2	8.97	0.604	20.38	24.53

n = 5. Los datos la línea base y las horas de ventilación peritoneal corresponden a la media aritmética de n para esa hora. DS: Desviación estándar. 95% IC: 95% Intervalo de confianza

En cuanto a las variables hemodinámicas medidas, ninguna de ellas mostró cambios con significancia estadística.

o

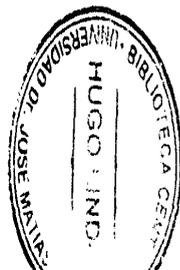
Cabe destacar que el gasto cardiaco aumento un 8.9% con respecto a la medición basal. (95% IC 3.45 – 3.97).

d. Variables Hemodinámicas Cardiovasculares Calculadas

Horas	Línea Base		Ventilación Peritoneal								P	95% IC	
	0	DS	1	DS	2	DS	3	DS	4	DS		<	>
Valor (Unidades)													
VS (ml/latido)	28.26	9.53	32.6	6.75	30.14	5.50	28.4	3.36	32.04	4.08	0.405	27.83	32.73
IC (Lt/min/m ²)	4.83	0.48	5.54	0.80	4.72	0.78	4.4	0.50	4.98	0.50	0.823	4.60	5.18
RVS (din x seg x cm ⁻⁵)	1514	276.34	1318	298.40	1495	382.05	1422	99.18	1137	235.46	0.246	1257.97	1497.18
IRVS (din x seg x cm ⁻⁵)	1123	228.99	987	279.67	1148	214.43	1109	98.97	887	191.14	0.418	961.36	1140.95
RVP (din x seg x cm ⁻⁵)	327.3	80.09	226.2	51.36	233.4	64.96	279.2	58.60	265.2	58.62	0.023	237.88	294.63
IRVP (din x seg x cm ⁻⁵)	228.8	48.60	165.4	22.36	179.4	35.64	217.4	43.95	201.6	55.97	0.10	179.58	217.45
LVSWI (gm x M / mt ²)	33.46	7.97	38.88	10.34	33.9	8.23	29.54	6.98	29.54	6.34	0.907	29.68	36.44
RVSWI (gm x M / mt ²)	7.48	1.67	6.8	1.90	6.76	0.42	6.74	1.96	8.08	1.42	0.628	6.53	7.80

n = 5. Los datos la línea base y las horas de ventilación peritoneal corresponden a la media aritmética de n para esa hora. DS:

Desviación Estándar. 95% IC: 95% Intervalo de Confidencia.



El volumen sistólico y el índice cardiaco no mostraron cambios con significancia estadística, así como la resistencia vascular periférica y su índice. Estos últimos mostraron una disminución del 24.9% (95% IC 1257.97 – 1497.18) y 21% (95% IC 961.36 – 1140.95) respectivamente.

La resistencia vascular pulmonar y su índice mostraron una disminución del 18.9% (95% IC 237.88 – 294.63) y del 11.8% (95% IC 179.58 – 179.58) respectivamente, siendo solo la primera significativa estadísticamente ($P = 0.023$).

Los índices de trabajo ventriculares derecho e izquierdo no mostraron variación estadística.

e. Variables de la Mecánica Pulmonar

	Línea Base		Ventilación Peritoneal								P	95% IC	
	Horas											<	>
Valor (Unidades)	0	DS	1	DS	2	DS	3	DS	4	DS			
VT (ml)	304.80	43.82	306.00	45.50	305.40	44.90	305.40	44.12	306.00	45.03	0.966	288.68	322.35
VM (Lt x min)	6.11	0.79	6.06	0.84	6.06	0.84	6.02	0.79	6.02	0.79	0.855	5.74	6.36
Ppico (cm H ₂ O)	24.5	3.82	23.9	3.49	24.64	3.44	25.3	3.42	25.62	3.19	0.827	23.45	26.12
Pmeseta (cm H ₂ O)	24.03	3.68	23.34	3.59	24.1	3.47	24.62	3.37	25.24	3.30	0.861	21.71	25.22
Pmedia (cm H ₂ O)	6.93	1.18	6.96	1.07	6.86	1.10	7.18	1.01	7.26	1.05	0.795	6.62	7.45
Distensibilidad (ml x cm H ₂ O)	21.37	4.67	22.85	4.02	22.10	5.13	21.00	4.26	20.41	3.64	0.966	18.47	21.83

n = 5. Los datos la línea base y las horas de ventilación peritoneal corresponden a la media aritmética de n para esa hora. DS:

Desviación Estándar. 95% IC: 95% Intervalo de Confidencia.

Ninguna de las variables ventilatorias mostró un cambio con significancia estadística.

f. Otras Variables

	Línea Base		Ventilación Peritoneal								P	95% IC			
	Horas		0	DS	1	DS	2	DS	3	DS		4	DS	<	>
Valor (Unidades)															
Temperatura (°C)			38.39	0.93	38.46	0.61	38.54	0.35	38.72	0.35	38.64	0.30	0.461	38.3	38.7
Hemoglobina (gm / dl)			8.77	1.39	9.16	1.61	8.9	1.74	8.66	1.58	8.76	1.50	0.894	8.2	9.4
Hematócrito (%)			26.4	4.05	27.2	4.91	26.8	5.44	25.8	4.86	26.8	4.96	0.914	24.7	28.4

n = 5. Los datos la línea base y las horas de ventilación peritoneal corresponden a la media aritmética de n para esa hora. DS:

Desviación Estándar. 95% IC: 95% Intervalo de Confidencia.

La temperatura, hemoglobina y hematocrito, no mostraron cambios significativos estadísticamente.

X. ANÁLISIS DE DATOS

a. Análisis de las Variables Hemodinámicas Cardiovasculares

La hemodinamia, en general mostró un comportamiento sin mayor variabilidad estadística ($p > 0.05$) esto demuestra que el sistema PEROX no altera la hemodinamia de la unidad experimental.

La resistencia vascular pulmonar fue la única excepción, puesto que se observó una disminución a lo largo del procedimiento experimental ($p = 0.023$)(graf.1). Este comportamiento puede explicarse por cuatro condiciones, la primera de ellas y la más probable se deriva del razonamiento de que la resistencia vascular pulmonar es la resultante de la interacción de tres variables vistas en la siguiente formula:

$$\frac{(\textit{Presión Media de Arteria Pulmonar} - \textit{Presión Capilar Pulmonar Cuña}) \times 79.96}{\textit{Gasto Cardíaco}}$$

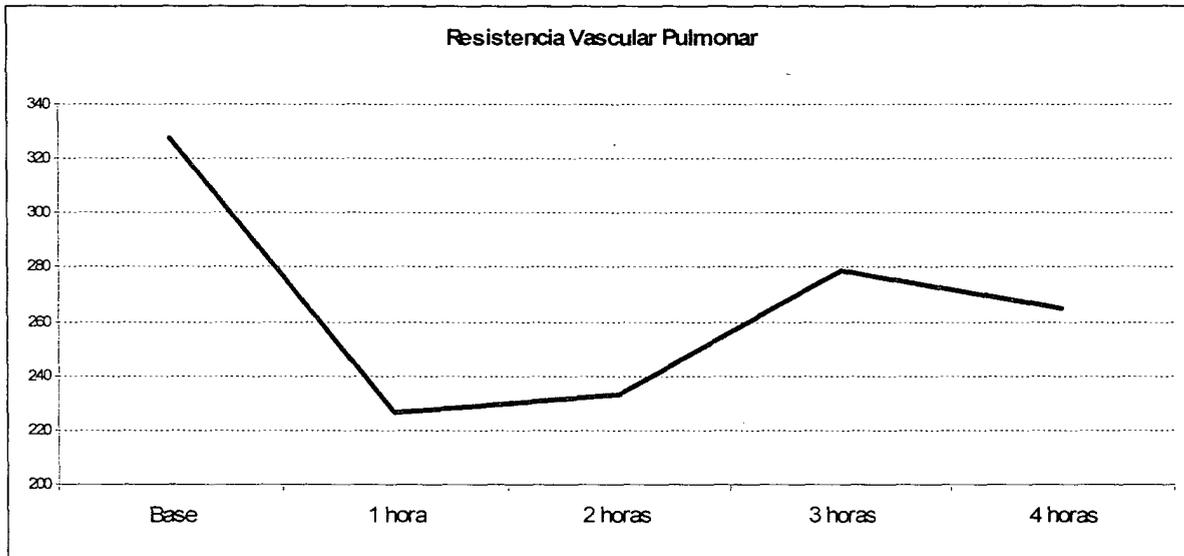
En esta formula se pueden identificar las variables que determinan la resistencia vascular pulmonar, la presión media de la arteria pulmonar no mostró un cambio significativo durante el estudio, al igual que la PCWP. Sin embargo al observar las graficas del comportamiento del gasto cardiaco (graf.2) y la resistencia vascular pulmonar (graf.1) vemos que correlacionan de forma inversa acorde a la respuesta fisiológica normal ante el aumento o disminución del gasto cardiaco (26).

El aumento del gasto cardiaco observado en la primera hora posterior a la insuflación abdominal puede ser debido al aumento del retorno venoso resultante del vaciamiento visceral de la circulación esplacnica (81).

Otra alternativa menos probable que la anterior es la derivada de la respuesta adrenérgica, ante la descarga de catecolaminas por el aumento de la presión intra abdominal (81), lo cual genera un aumento en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial.

El efecto de la hipocapnia provocada sobre la vasculatura pulmonar es la inhibición del reflejo de la vasoconstricción hipóxica (82, 86) lo que podría generar una apertura vascular y la disminución resultante de la resistencia vascular pulmonar.

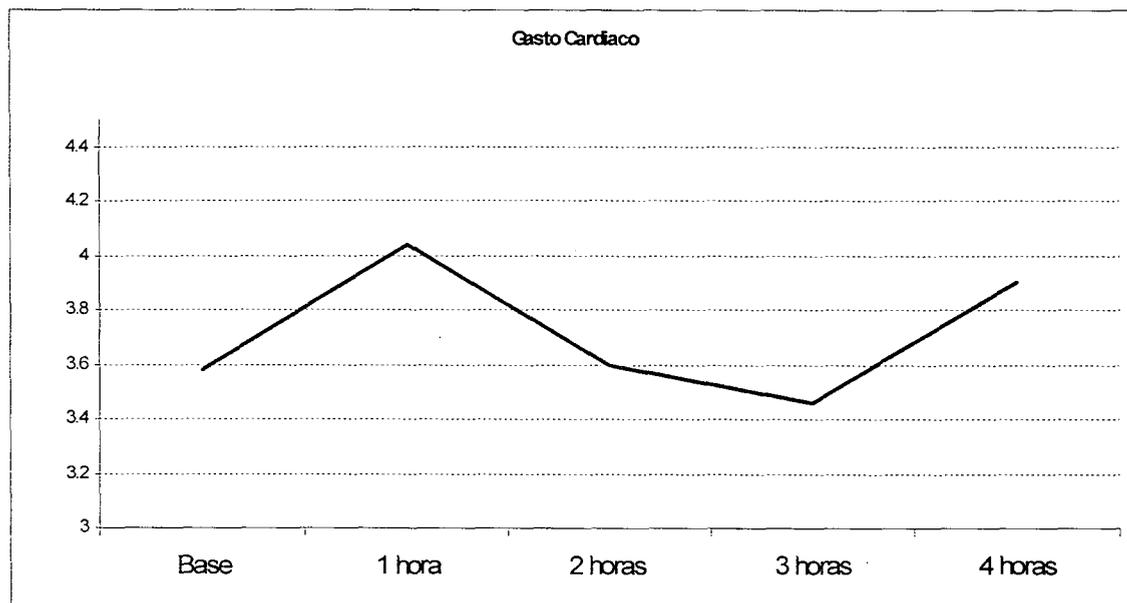
Gráfica 1



La última y menos probable de las situaciones que podrían generar la disminución de la resistencia vascular esta fundamentada en la probable etiología del síndrome hepatopulmonar en el que se plantea como protagonista a la sustancia P, un neuropéptido que actúa como un potente vasodilatador y está ampliamente distribuido a través del sistema nervioso entérico. La sustancia P produce vasodilatación por medio de la estimulación de la enzima endotelial sintetasa del óxido nítrico (NO) (83) causante de la disminución de la resistencia vascular pulmonar y sistémica.

Sin embargo de las cuatro probabilidades planteadas, solo las dos primeras pueden ser sostenidas en base a las variables medidas y resultados obtenidos.

Gráfica 2



b. Análisis de las Variables de la Mecánica Pulmonar

El comportamiento de las variables ventilatorias fue estable durante todo el estudio. El volumen tidal se mantuvo controlado a 12 ml / kg.

El volumen minuto depende del volumen tidal y de la frecuencia respiratoria, estas dos variables fueron controladas durante el estudio, motivo por el cual el volumen minuto no mostró diferencia con significancia estadística. Al igual que las presiones de la vía aérea (Pico, Meseta y Media) y de distensibilidad pulmonar.

Todo lo anterior demuestra que el sistema PEROX no altera las variables ventilatorias en la unidad experimental.

c. Análisis de Otras Variables

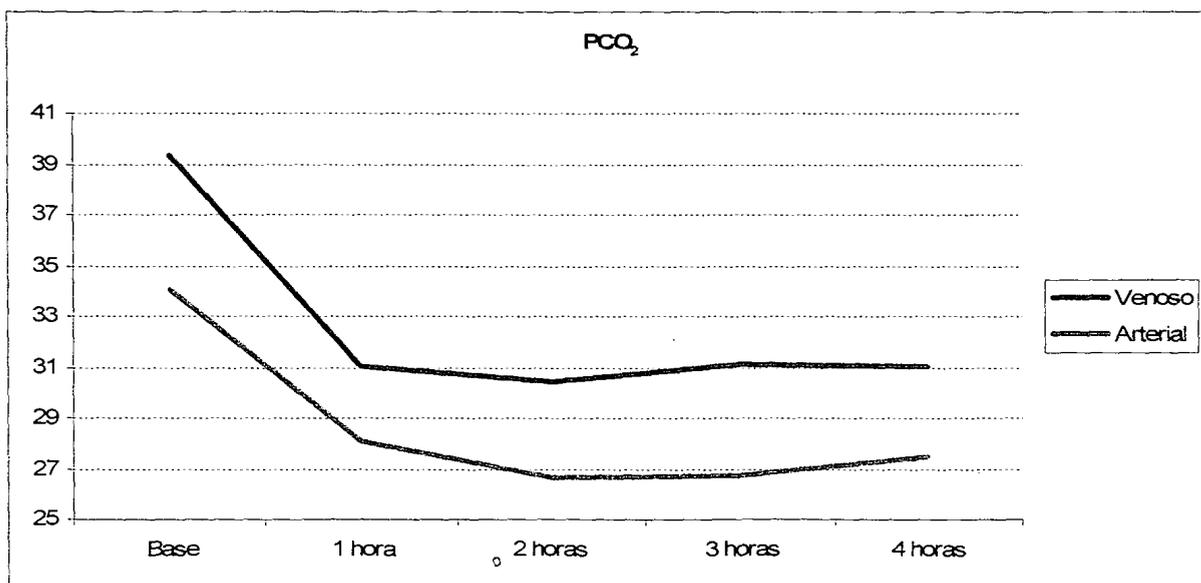
La variable de temperatura se mantuvo controlada por el grupo investigador durante todo el proceso experimental, con una temperatura media de 38.5 ± 0.18 . debido a la importancia que reviste para la entrega y captación del oxígeno por parte de la hemoglobina.

Con respecto a variables de hemoglobina y hematócrito, al inicio del experimento hay una disminución de valores normales debido probablemente a la hemodilución causada por la administración de soluciones cristaloides ya que la pérdida sanguínea al momento de realizar las incisiones en cuello, muslo y región perineal son escasas, pero luego durante el transcurso de todo el experimento no hubo cambios importantes en el comportamiento de ambas variables, con respecto a la línea base.

d. Análisis de las Variables Gasométricas de Oxigenación y Equilibrio Acido-Base

Algunas variables gasométricas mostraron significancia estadística. Una de estas variables fue la presión parcial de CO_2 tanto venoso como arterial con PEROX. (Grafica 3)

Gráfica 3



El balance fisiológico del CO_2 esta determinado por su producción, su eliminación y la cantidad inspirada del mismo. (84)

En cuanto a la fracción inspirada de CO_2 esta se mantuvo controlada y estable durante todo el estudio, descartando cualquier cambio generado por esta.

La hipocapnia observada, puede ser producida también, por una disminución en la producción de CO_2 , la cual esta determinada por la tasa metabólica que expresa el consumo de oxígeno en el organismo. Esta está influenciada por la frecuencia cardiaca y la temperatura, ya que el aumento de ambos podría reflejar un aumento de la tasa metabólica (90, 91, 92). Sin embargo durante todo el estudio estas dos variables se mantuvieron casi constantes y sin diferencia significativamente estadística.

Otro mecanismo de producción de hipocapnia es por la eliminación aumentada de CO_2 , principalmente por vía pulmonar. Esta eliminación depende de la ventilación alveolar, la cual depende del volumen tidal, espacio muerto y frecuencia respiratoria. Durante todo el estudio, estas variables (Frecuencia respiratoria de 20 rpm y volumen tidal de 12 ml/kg) fueron controladas por los investigadores y por lo tanto no mostraron diferencia estadística.

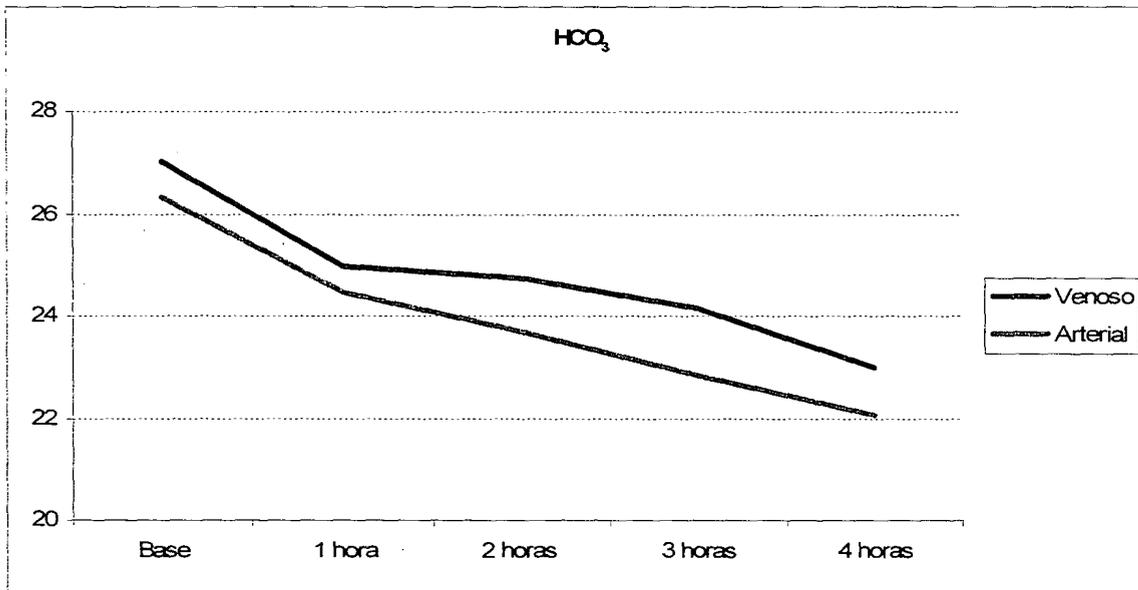
Debido a que los parámetros ventilatorios se mantuvieron constantes y controlados, puede afirmarse que la hipocapnia observada durante el estudio pudo haber sido provocada por el sistema PEROX. Debido a que la difusión del CO_2 es 20 veces mayor que la del oxígeno se facilita su eliminación a través de membranas o cavidades como el peritoneo. Se ha demostrado que la diálisis peritoneal y el pneumoperitoneo generado con gases diferentes al CO_2 (84) causan hipocapnia; así también se ha demostrado difusión del CO_2 a cavidades como el estomago o la vejiga urinaria lo que ha dado paso al uso de tonometría gástrica y vesical como métodos de monitoreo de perfusión tisular. (93, 94)

Otra de las variables que mostró cambio estadísticamente significativo, fue el HCO_3 (Grafica 4). Este fenómeno probablemente se encuentra directamente relacionado con la hipocapnia generada por el sistema, pues ante la disminución de CO_2 , el acido carbónico



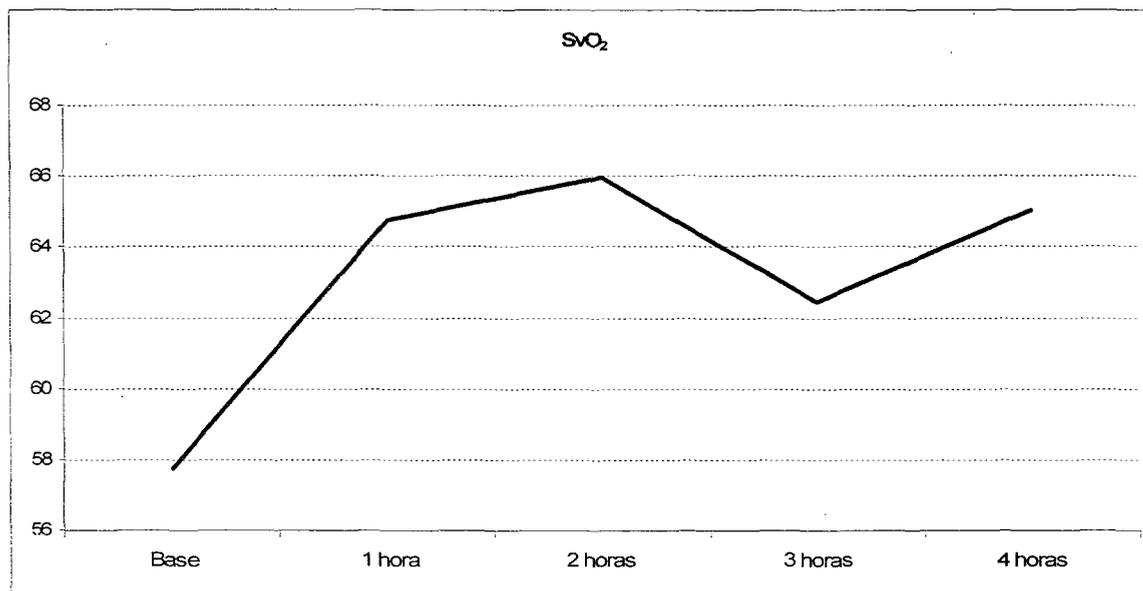
necesario para la formación de bicarbonato se encuentra deficiente (79). En base a lo anterior se puede afirmar que el efecto sobre el nivel de bicarbonato se ejerce en forma indirecta a través del efecto de PEROX sobre el CO_2 .

Gráfica 4

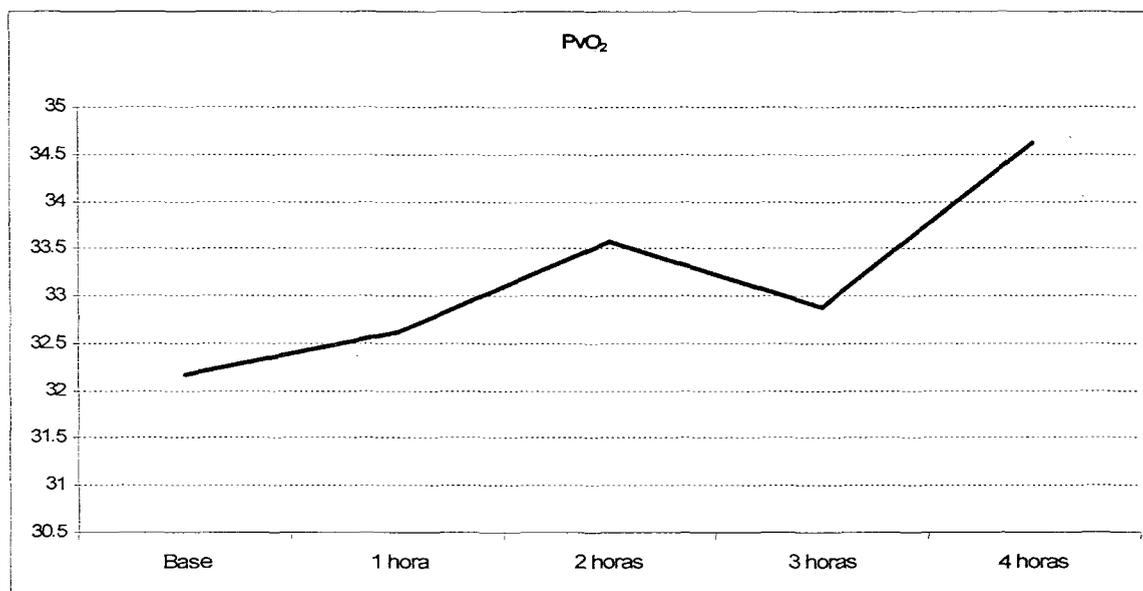


Es importante destacar que otras variables como la saturación y la presión venosa de oxígeno, no mostraron diferencia con significancia estadística, sin embargo se observa una clara tendencia al aumento luego de aplicado PEROX (Grafica 5 y 6).

Gráfica 5



Gráfica 6



Analizando las posibles causas del aumento de la Saturación venosa debe de partirse del hecho de que el valor de esta se encuentra íntimamente relacionado con el gasto cardiaco, aporte de oxígeno, consumo de oxígeno y el valor de la hemoglobina.

El aporte y consumo de oxígeno no mostraron cambio importante durante las 4 horas de duración del estudio. (85, 86)

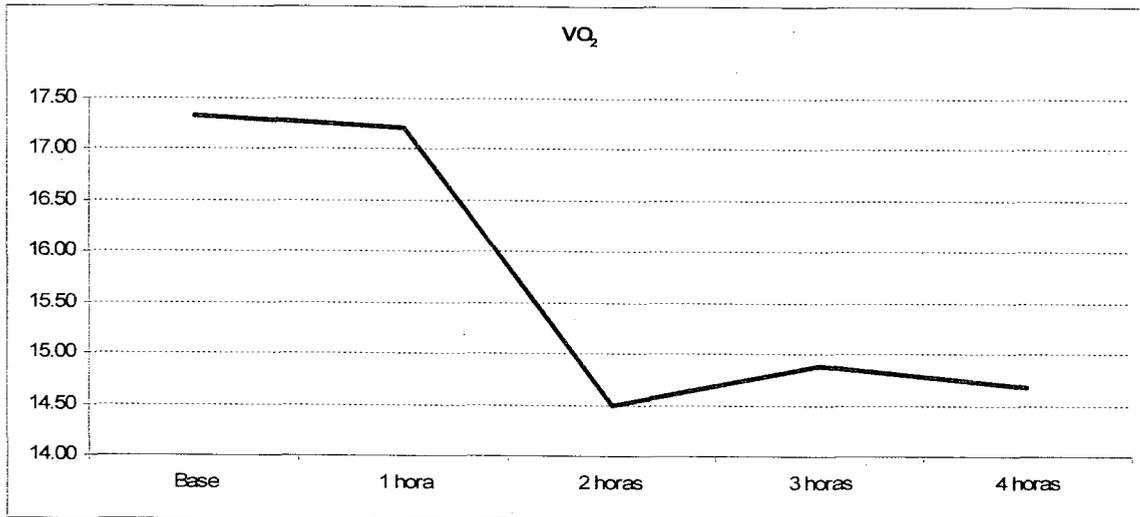
El aporte de oxígeno es alterado por variables como la presión parcial de oxígeno arterial, el valor de hemoglobina y el gasto cardiaco (86), de las cuales ninguna evidencio algún cambio que tuviese significancia estadística, por lo que se puede concluir que el aumento de la saturación venosa no pudo haber sido generada por un cambio en el aporte de oxígeno.

La otra determinante de la saturación venosa de oxígeno, es el consumo de oxígeno, que esta relacionado con la tasa metabólica, estimada a partir de la frecuencia cardiaca y la temperatura (90, 91, 92), que se mantuvieron estables y sin cambio, por lo que se podría también descartar esta posibilidad. (86)

El consumo de oxígeno también puede disminuir por la anestesia. Se ha demostrado que la ketamina (87, 88), produce un aumento del consumo de oxígeno, lo que debería de generar una disminución de la saturación venosa de oxígeno y no su aumento. Por otro lado, el midazolam (89) y el fentanil (88), causan una disminución en el consumo de oxígeno, pero la literatura consultada sostiene que estos cambios no son significativos sin importar la dosis y tiempo de anestesia.

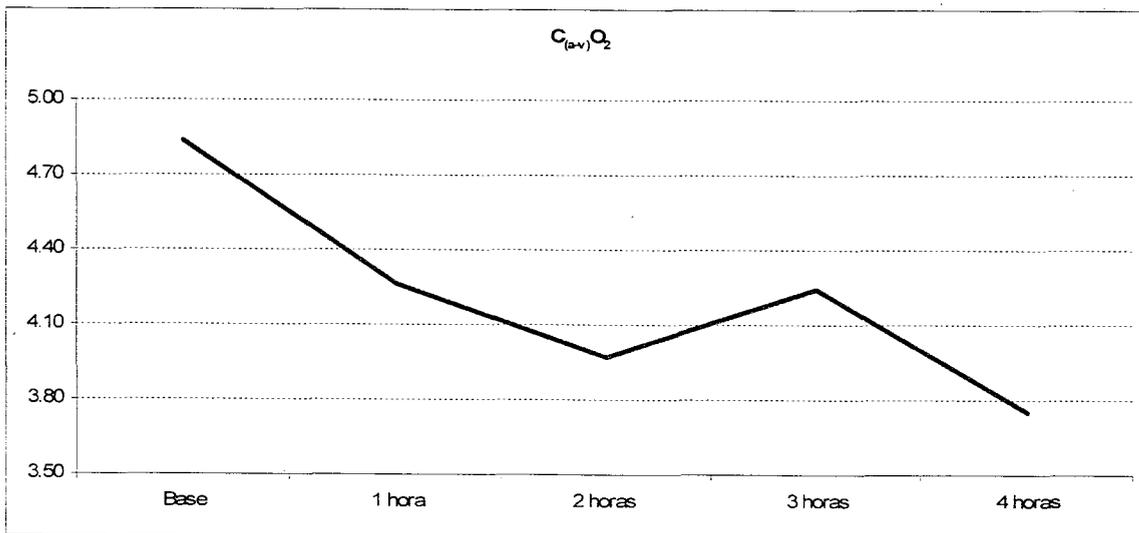
La disminución observada en el consumo de oxígeno (grafica 7) se puede invalidar, primero por las razones ya mencionadas (tasa metabólica y anestesia), y segundo, porque este es un cálculo que se deriva del gasto cardiaco y la diferencia arterio-venosa de concentración de oxígeno, esta última mostrando un comportamiento similar al de la saturación venosa de oxígeno.

Gráfica 7

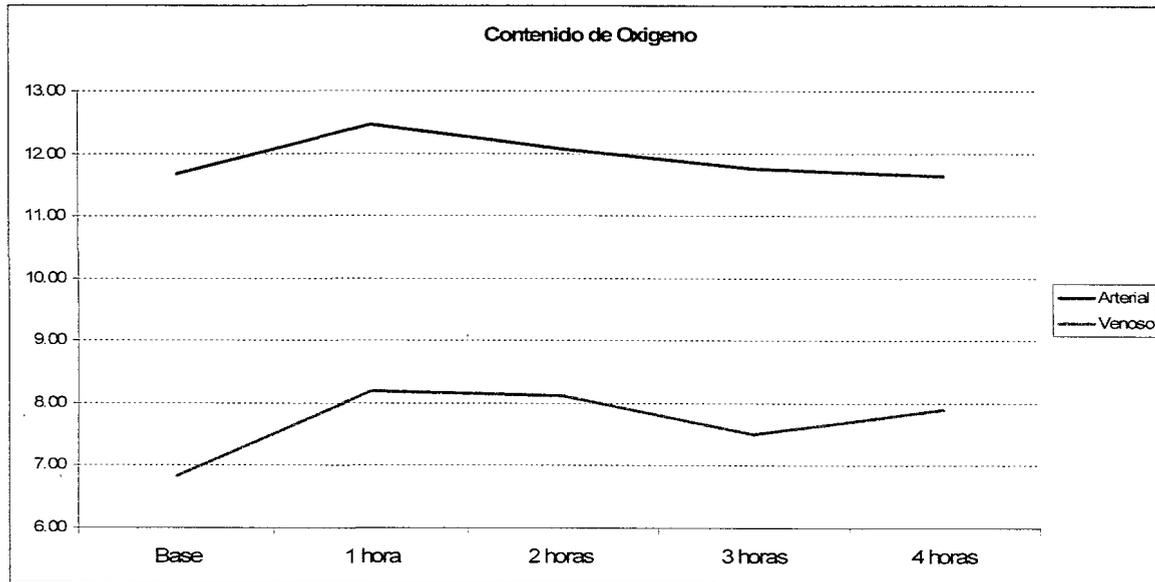


El aumento de la concentración venosa de oxígeno y el mantenimiento de la concentración arterial de oxígeno, resultaron en una disminución de su diferencia (Gráfica 8 y 9). La concentración venosa de oxígeno mostró aumento ya que la saturación y presión venosa de oxígeno aumentaron.

Gráfica 8



Gráfica 9



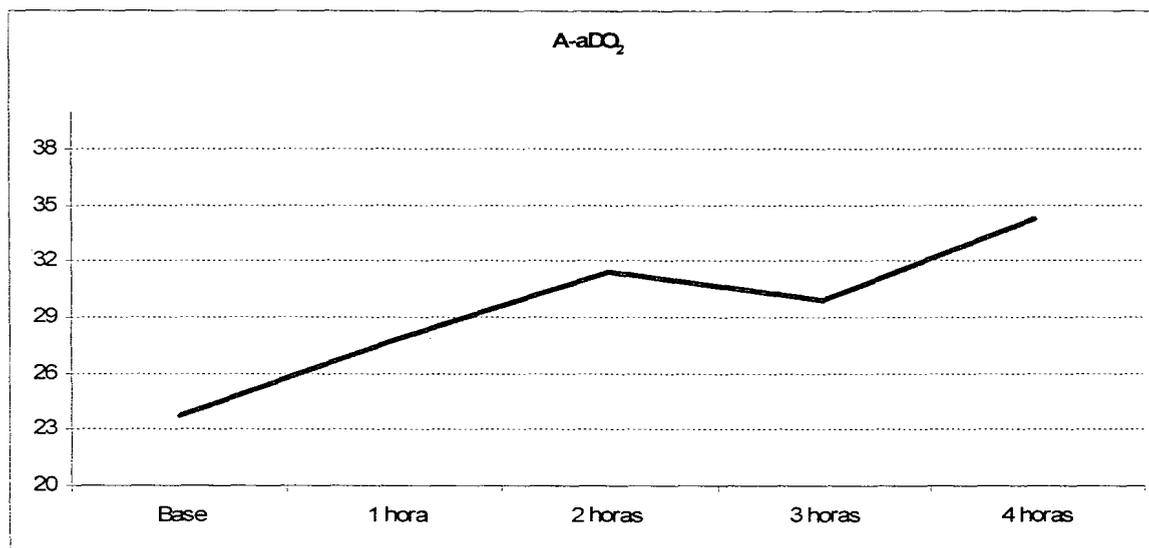
Dados los resultados anteriores, la tasa de extracción de oxígeno, también esta invalidada dado que solo es una relación matemática de otras variables calculadas como el aporte y consumo de oxígeno, principalmente por que esta ultima pudo haber sido afectada por la implementación de PEROX.

En base a los argumentos anteriormente expuestos se puede afirmar que el aumento de la saturación y presión parcial venosa de oxígeno pudo haber sido provocada por la implementación de PEROX.

El indice de Kirby no tuvo ninguna variación, demostrando que los alvéolos no sufrieron daño dado que este índice tiende a afectarse ante fenómenos ocupativos a ese nivel.

La diferencia alveolo-arterial resulta de la diferencia de las presiones parciales de oxígeno en el alveolo y en el capilar. (79). Esta variable mostró una marcada elevación a lo largo del periodo de duración del estudio (grafica 10).

Gráfica 10



Los elementos que podrían haber estado involucrados en este cambio son la presión inspirada de oxígeno (PIO₂) y la PaCO₂.

La FIO₂ depende a su vez de la presión barométrica y la presión del vapor de agua las cuales se mantuvieron constantes a lo largo del estudio ya que estas dependen de la altitud y de que los sistemas de aplicación de ventilación mecánica mantengan estable la humedad de la vía respiratoria. Esto último se logró utilizando el ventilador SERVO 900C

La PAO₂ depende de la fracción inspirada de oxígeno, la presión barométrica, la presión de agua y la presión de CO₂ en el alveolo. Las primeras 3 se mantuvieron estables y controladas, a diferencia de la presión de CO₂ que disminuyó, lo cual resultó en un aumento de la diferencia alveolo-arterial de la presión de oxígeno. (79)

Concluimos, que el sistema PEROX no tiene efectos negativos sobre la hemodinámica, pero sí, un efecto marcado en la presión sanguínea de CO₂ y en la saturación y presión venosa de oxígeno. También se observa una disminución en el bicarbonato, que está íntimamente relacionado con la disminución de la presión sanguínea de CO₂.

XI. CONCLUSIONES

- El sistema PEROX demostró la permeabilidad de la membrana peritoneal a la libre difusión de oxígeno y CO_2 , sus efectos mas visibles se evidenciaron en la circulación venosa, observando una tendencia al incremento del oxígeno y una disminución significativa del CO_2 . Ambos resultados son beneficiosos en la terapia del ARDS sin llegar a comprometer la estabilidad hemodinámica y pulmonar del sujeto siempre y cuando se utilicen las presiones intraabdominales que no superen los 7 mm Hg.
- Se observó una disminución de la presión parcial de CO_2 a nivel arterial y venoso, la cual no parece haber sido influenciada por cualquier otra variable dentro del estudio. Existe evidencia en estudios hechos en diálisis y tonometría gástrica que el CO_2 puede difundir a través del peritoneo o la mucosa intestinal, lo cual apoya que lo evidenciado en los resultados puede ser un efecto provocado por el sistema PEROX.
- Se observa una tendencia al incremento del contenido, la saturación y la presión venosa de oxígeno luego de la aplicación del sistema PEROX, este fenómeno no parece haber sido generado por alteraciones del aporte y consumo de oxígeno, gasto cardiaco y valor de la hemoglobina y que se mantuvieron estables a lo largo del estudio, por lo que se considera que estos cambios pueden haber estado condicionados a la aplicación del sistema PEROX.
- No se observó un aumento del contenido, la saturación y la presión arterial de oxígeno, lo que evidencia que el sistema PEROX no tiene impacto en el aumento de la oxigenación en el lado arterial en un modelo de experimentación con pulmón sano. Es importante resaltar, que no puede hacerse esta misma inferencia para un pulmón con ARDS puesto que el aumento de la saturación venosa de oxígeno podría tener un impacto en la saturación arterial de oxígeno

en casos de insuficiencia respiratoria con mecanismo de hipoxemia relacionado al cortocircuito venoso-arterial.

- No se observaron cambios en las variables de la mecánica pulmonar (presión pico, meseta, media; distensibilidad pulmonar estática; volumen tidal; frecuencia respiratoria y volumen minuto), lo cual demuestra que las variaciones observadas en $PvCO_2$, $PaCO_2$, SvO_2 , HCO_3 arterial y venoso, no pudieron ser influenciadas por cambios en la fisiología y la mecánica pulmonar.
- No se observaron cambios en las variables hemodinámicas luego de la aplicación de PEROX, lo que demuestra que los cambios gasométricos observados no dependieron de alteraciones hemodinámicas durante el estudio.
- El mantenimiento de una presión intra-abdominal menor a 7 mmHg, no produjo alteraciones hemodinámicas ni de la mecánica ventilatoria de la unidad experimental, por lo que parece ser un nivel de presión intra-abdominal ideal al momento de aplicar PEROX.
- Se logró mantener una estabilidad de la temperatura corporal durante el tiempo de duración del estudio, por lo que esta variable no pudo haber influenciado ninguno de los resultados obtenidos.
- El aumento de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno parece estar ligada a la disminución de la presión parcial de CO_2 sanguíneo, que a su vez fue condicionada por la aplicación de PEROX.

XII. RECOMENDACIONES

- Es necesario que en futuras investigaciones, donde el protocolo lo permita, se utilice un segundo sitio de toma de muestras sanguíneas para análisis gasométrico, como lo son los vasos mesentéricos y vena porta, para hacer una relación entre la oxigenación general y la lograda inmediatamente después de la influencia del PEROX (circulación esplácnica) y así evaluar de una mejor manera el efecto de PEROX sobre el contenido, saturación y presión venosa de oxígeno.
- Se recomienda la elaboración de un modelo con Distres Respiratorio Agudo, para evaluar en estas condiciones la efectividad de la oxigenación peritoneal.
- Se considera que en futuras investigaciones sería ideal la medición de oxígeno y CO₂ espirado para conocer los cambios que ocurren al interior del alveolo y así tener mayor control y mejor análisis sobre las variables ventilatorias.
- Debido a las tendencias al aumento mostradas por la presión y saturación venosa de oxígeno, se recomienda considerar en futuros estudios, prolongar el tiempo de mantenimiento del sistema PEROX de tal forma que pueda evaluarse si el efecto sobre los gases sanguíneos es dependiente del tiempo de aplicación.
- Al demostrar la permeabilidad de la membrana peritoneal con el aumento del contenido venoso de oxígeno y la disminución del CO₂ venoso, se plantea la necesidad de continuar depurando este modelo de ventilación peritoneal, con el objetivo de ser implementado en un futuro en seres humanos.



XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Barie PS. Organ-specific support in múltiple organ failure: pulmonary support. *World J Surg* 1995; 19:581-91.
2. Lee J, et al. "Adult respiratory distress syndrome: has there been a change in outcome predictive measures?" *Thorax* 1994; 49(6): 596-7.
3. Marinelli WA, Ingbar DH.: Diagnosis and management of acute lung injury. *Clin Chest Med* 1994; 15(3):517-46.
4. Milberg J, et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) 1983-1993. *JAMA* 1995; 273(4):306-9.
5. Hoyos A, Valencia D, et al. Eficacia de un sistema de ventilación peritoneal de flujo continuo en la PO₂ arterial utilizando un modelo canino de experimentación 2002 Universidad Dr. José Matías Delgado Facultad de Ciencias de la Salud Dr. Luis Edmundo Vásquez, Escuela de Medicina. Inédito.
6. Barr, J. et al. Peritoneal ventilation in rabbits: augmentation of gas exchange with cisapride. *Thorax* 1996;51(1) 82-86
7. Bilge FB. Bedenbaugh PH 3rd. von Recum AF. Peritoneal oxygenation. A feasibility analysis. *Biomaterials, Artificial Cells, & Artificial Organs.* 17(4):413-27, 1989.
8. Stuart IF. , *Human Physiology*, pag 114-15, Wm. C. Brown Publishers 1993.
9. Franz HE. , *Dialyse Fur Krankenflegeberufe*, pag 118 – 21, Thieme verlag 1992.
10. Wanic-Kossowska M. , Veltilation and gas exchange in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis(HD) and intermittent peritoneal dialysis (IPD), *Pol Arch Med Wewn* 1996; 96(5): 442-50.
11. Bailey R., *Laparoscopic Surgery*, Pag 26-57, Quality Medical Publishing 1995.
12. Reinoso-Barbero F., Physiopathologic implications of the anesthesiologic managment of pediatric laparoscopic surgery, *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1995; 42 (7):277-82.
13. Oikkonen M., Tallgren M. , Changes in respiratory distensibilidad at laparoscopy: measurements using side stream spirometry, *Can J Anaesth* 1995 Jun; 42(6):495-7.
14. Casati A et al., Respiratory exchange during laparoscopic and laparotomic cholecystectomy, *Minerva Anesthesiol* 1994; 60(3): 81-5.

15. Gueugniaud PY et al. , The hemodynamic effects of pneumoperitoneum during laparoscopic surgery in health infants: assessment by continuous esophageal aortic blood flow Echo-Doppler . *Anesth Analg* 1998; 86(2): 290-3
16. Couture P et al. , Haemodynamic effects of mechanical peritoneal retraction during laparoscopic cholecystectomy . *Can J Anaesth* 1997; 44(5 Pt 1): 467-72.
17. Dhoste K. et al. , Haemodynamic and ventilatory changes during laparoscopic cholecystectomy in elderly ASA III patients. *Can J Anaesth* 1996; 43(8):783-8.
18. Giffin DM. Et al . , Oxygen uptake during peritoneal ventilation in a porcine model of hypoxemia. *Crit Care Med* 1998; 26: 1564-68.
19. Barr J. et al. , Peritoneal ventilation: an animal model of extrapulmonary ventilation in experimental adult respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1994; 35(6):682-4.
20. Barr J et al. , Peritoneal ventilation with oxygen improves outcome after hemorrhagic shock in rats. *Crit Care Med* 2000; 28(12): 3896-901.
21. Declaración de Helsinki de la asociación medica mundial. Revisión en la 52 asamblea general; Edimburgo, Escocia, Octubre de 2000. URL: www.uchile.cl/bioetica/doc/helsinkrev.htm. Fecha de consulta: 10 marzo de 2005.
22. The University of Iowa. , institutional animal care and use committee – animal research university of Iowa. URL: <http://research.uiowa.edu/animal/index.php?get=home>. Fecha de consulta: 17 de Marzo de 2005.
23. The University of Iowa. , institutional animal care and use committee – animal research university of Iowa, Anesthesia and Analgesia of Rabbits. URL: http://research.uiowa.edu/animal/index.php?get=aa_regimens_rabbits, fecha de consulta: 17 de Marzo e 2005
24. Laboratory Animals, A method of endoscopic endotracheal intubation in rabbits, *Laboratory animals* 2001, 35, 249-252.
25. Guyton A. y Hall, John. “Tratado de Fisiologia Medica” Decima edicion. McGraw-Hill Interamericana. 2001.
26. Evans T. y Haslett C., “ARDS, Acute Respiratory Distress in Adults”, Chapman & Hall Medical. 1996.

27. Tortora G. y Grabowski S., "Principios de Anatomía y Fisiología", Novena edición. Oxford University Press. 2002.
28. Nieto J.A., "Sepsis Abdominal" Universidad Militar, Santa Fe de Bogotá, Colombia. URL: <http://www.encolombia.com/cirugia15300-sepsis.htm>. Fecha de consulta: 18 de Julio de 2005.
29. Venturolli D. y Rippe B. Transport asymmetry in peritoneal dialysis: application of a serial heteroporous peritoneal membrane model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(4):F599-606.
30. Lysaght MJ and Farrell PC. Membrane phenomena and mass transfer kinetics in peritoneal dialysis. *J Membr Sci* 44: 5-33,1989
31. Rippe B and Krediet RT. Peritoneal physiology-transport of solutes In: *The Textbook of Peritoneal Dialysis*, edited by Gokal R and Nolph KD. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic, 1994, p. 69-113.
32. Flessner. MF. Peritoneal transport physiology: insights from basic research. *J Am Soc Nephrol*. 1991;2(2):122-35. Review
33. Randerson DH, Farel PC: Mass transfer properties of the human peritoneum. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1981; 3:140-146.
34. Leypoldt JK, Parker HR, Frigon RP, Henderson LW: Molecular size dependence of peritoneal transport. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 207-216
35. Flessner MF, Dedrick RL, and Schulz JS. A distributed model of peritoneal-plasma transport: analysis of experimental data in the rat. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 248: F413-F424, 1985
36. Ronco C: The "nearest capillary" hypothesis: a novel approach to peritoneal transport physiology. *Perit Dial Int*. 1996;16(2):121-5.
37. Crone C, Christensen O. Transcapillary transport of small solutes and water. *Int Rev Physiol. Cardiovasc Physiol Vol III*. 1979; 18:149
38. Rippe B, Stelin G: Simulations of peritoneal solute transport during CAPD. Application of two pore formalism. *Kidney Int* 1989; 35:1234-1244
39. Stelin G, Rippe B: A phenomenological interpretation of the variation in dialysate volume with dwell time in CAPD. *Kidney Int* 1990;38:465-472.

40. Wiederhielm CA. The interstitial space. En: Fung YC, Perrone N, Andeker M, eds. *Biomechanics: Its Foundations and Objectives*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1972:273-286
41. Nolph KD, Mactier R, Khanna R, Twardowski ZJ, Moore H, McGary T: The kinetics of ultrafiltration during peritoneal dialysis: The role of lymphatics. *Kidney Int* 1987; 32:219-226.
42. Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;4;342(18):1334-49.
43. Artigas A et al. The American-European consensus Conference on ARDS, Part 2. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;167:1332-1347.
44. Mortelliti MP y Manning HL. Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Family Physician*. 2002;65:1823-1830
45. Ettore C y Slutsky AS: Inflammation and the acute respiratory distress syndrome. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2004;18;477-492
46. Piantadosi CA y Schwartz DA: The acute respiratory distress syndrome. *Annals of Internal Medicine* 2004;141:460-470
47. Colon OL, San Miguel JA, Zayas LA: Biofluid Mechanics of an Artificial Lung. *Congress on Biofluid Dynamics of Human Body Systems at University of Puerto Rico, Mayaguez*. 2004.
48. Hill JD, De Leval MR, Fallat RJ, et al. Acute respiratory insufficiency: treatment with prolonged extracorporeal oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64:551-562.
49. Bartlett RH: Esperanza: presidential address. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1985; 31:723-726.
50. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized prospective study. *JAMA* 1979; 242:2193-2196
51. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:295-305
52. UK Collaborative ECMO Trial Group: UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996; 348:75-82.

53. Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR, et al. Extracorporeal life support: the University of Michigan experience. *JAMA* 2000; 283:904-908.
54. Oto T, Rosenfeldt F, Rowland M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation after lung transplantation: evolving technique improves outcomes. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1230-1235.
55. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004; 240:595-605
56. Petrou S, Edwards L: UK Collaborative ECMO Trial. Cost effectiveness analysis of neonatal extracorporeal membrane oxygenation based on four year results from the UK Collaborative ECMO Trial. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2004; 89:F263-F268.
57. Singh I, Shah MJ. Intravenous injection of oxygen under normal atmospheric pressure. *Lancet* 1940;i:922-3.
58. Cole F. Intravenous oxygenation. *Anesthesia* 1951;12:181-8
59. Awad JA, Brassard A, Caron MW. Intraperitoneal oxygenation. An experimental study in dogs. *Int Surg* 1970; 53:162-6
60. Awad JA, Brassard A, Caron WM, Cadrin C. Intraperitoneal oxygenation with hydrogen peroxide. *Int Surg* 1970;54: 276-82
61. Awad JA, Caron WM, Brassard A, Cadrin C. Pulmonary support by intravenous oxygenation through capillary silicone rubber tubing. *Am J Surg.* 1971;121(3):307-10.
62. Schmidt JA, et al. "Peritoneal oxygenation of normoxic and hypoxic dogs". *ASAIO* 35(1):35-39, 1989
63. "Conventional Ventilation or ECMO for Sever Adult Respiratory Failure" URL: www.cesar-trial.org, fecha de consulta: 10 de marzo de 2005.
64. Smith AC, "Sedative and cardiovascular effects of midazolam in swine." *Lab Anim Sci.* 1991;41(2):157-61
65. Kamenik M. "Hemodynamic effects of spinal anesthesia with 2% lidocaine in comparison to 0.5% isobaric bupivacaina" *Anaesthesist.* 2000;49(6):517-22
66. Harti a. "Preventive treatment of hemodynamic disorders during conventional spinal anesthesia" *Çah Anesthesiol.* 1993;41(3):217-20

67. Labaille T. "Hemodynamic effects of continuous spinal anesthesia: a comparative study between low and high doses of bupivacaine" *Reg Anesth.* 1992;17(4):193-6
68. Swindle M. M. "Biology and Medicine of Swine" *Laboratory Animal Medicine and Management*, International Veterinary Information Service, Ithaca NY, 2003;B2511.1103
69. Gudmundsson FF, "Respiratory changes during prolonged increased intra-abdominal pressure in pigs" *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(4):463-8
70. Hocking G. "Central Venous Access and Monitoring" *World Federation of Societies of Anaesthesiologists.* 2000;12(13):1-6
71. "How to Survive the Surgical Intensive Care Unit, Pulmonary Artery Catheters" University of California San Diego, School of Medicine. URL: <http://meded.ucsd.edu/isp/2001/sicu/pac.html>. Fecha de consulta: 18 de Agosto de 2005.
72. "Wheless' Textbook of Orthopaedics" Duke Orthopaedics. URL: http://www.whelessonline.com/ortho/pulmonary_capillary_wedge_pressure. Fecha de consulta: 18 de agosto de 2005.
73. Suter PM, "Errors in data derived from pulmonary artery blood gas values" *Crit Care Med.* 1975;3(5):175-81
74. Beaulieu M, "Stability of PO₂, PCO₂, and pH in fresh blood samples stored in a plastic syringe with low heparin in relation to various blood-gas and hematological parameters" *Clin Biochem.* 1999;32(2):101-7.
75. Pretto JJ, "Effects of sample storage time, temperature and syringe type on blood gas tension in samples with high oxygen partial pressures" *Thorax.* 1994 Jun;49(6):610-2
76. Ordog GJ, "Effect of heparin on arterial blood gases" *Ann Emerg Med.* 1985;14(3):233-8
77. d'Ortho MP, "Use of glass capillaries avoids the time changes in high blood Po₂ observed with plastic syringes" *CHEST* 2001; 120:1651-1654
78. Fahey TD, "Arteriovenous Oxygen Difference" *Exercise Physiology Laboratory*, Chico, CA. URL: www.sportsci.org/encyc/drafts/Arteriovenous_O2_diff.doc. Fecha de consulta: 18 de Agosto de 2005.
79. Marino, Paul. "El Libro de la UCI" Segunda edición. Masson Editorial. 2002.



80. Gross BD, Sacristán E, Peura RA. "Supplemental Systemic Oxygen Support Using an Intestinal Intraluminal Membrana Oxygenator" *Artificial Organs* 24(11):864-869.
81. Brasesco OE, Szomstein S, Mailapur R, Zundel N. "La patofisiología del pneumoperitoneo. Diez años de estudios en busca de una teoría unificadora" *Revista Mexicana de Cirugía Endoscópica*. 2002; 3(3):101-108
82. Balanos G, Talbot N, Dorrington K, Robbins P. "Human pulmonary vascular response to 4 h of hypercapnia and hypocapnia measured using Doppler echocardiography" *J Appl Physiol* 2003; 94:1543-1551
83. Cardenas A, Sanchez-Fueyo A. "Disfunción circulatoria en la cirrosis. Fisiopatología y consecuencias clínicas" *Gastroenterología y Hepatología* 2003; 26-07:447-455
84. Laffey J, Kavanagh B, "Hypocapnia" *NEJM* 2002; 347(1):43-53;
85. Reinhart K, Bloos F; "The value of venous oximetry" *Curr Opin Crit Care* 2005, 11:259-268
86. Rivers E, Ander D, Powell D; "Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient" *Curr Opin Crit Care* 2001, 7:204-211
87. Thomson IA, Fitch W, "Effects of ketamie on liver blood flow and hepatic oxygen consumption. Studies in the anesthetized greyhound" *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998;21(1):10-4
88. Mildh L, Taittonen M, Leino K, Kirvela O. "The effect of low-dose ketamine on fentanyl-induced respiratory depression" *Anaesthesia*, 1998; 53(10):965-970
89. Kerbaul F, Dumont JC, Bruder N, Auquier P, Francois G. "The effects of midazolam on oxygen consumption an the level of vigilance. The possibility of the sedative effect of the Plexiglas dome (canopy) of the Deltatrac indirect clorimetry device" *Ann Fr Anesth Reanim*. 1998;17(9):1109-13
90. Guinart N, Lopez J. "Que sabemos de la fiebre?" *Rev Cubana Med Gen Integr* 997;13(2)
91. Pluim B, Swenne C, Zwinderman A, Maan A. "Correlation of heart rate variability with cardiac functional and metabolic variables in cyclists with training induced left ventricular hypertrophy" *Heart* 1999;81:612-617

92. Ferrari , Censi S, Mastroilli F. "Prognostic benefits of heart rate reduction in cardiovascular disease" European Heart Journal Supplements.2003;5(Suppl G),G10-G14
93. Heard S. "Gastric Tonometry: The Hemodynamic Monitor of Choice (Pro)" Chest 2003;123:469-474
94. Dubin A, Pozo M, Kanoore V. "Urinary bladder partial carbon dioxide tension during shock and reperfusion: an observational study" Critical Care 2005,9;R556-R561

ANEXOS

ANEXO 1

§3.1

9 CFR Ch. I (1-1-02 Edition)

3.128 Space requirements.

ANIMAL HEALTH AND HUSBANDRY STANDARDS

- 3.129 Feeding.
- 3.130 Watering.
- 3.131 Sanitation.
- 3.132 Employees.
- 3.133 Separation.
- 3.134—3.135 [Reserved]

TRANSPORTATION STANDARDS

- 3.136 Consignments to carriers and intermediate handlers.
- 3.137 Primary enclosures used to transport live animals.
- 3.138 Primary conveyances (motor vehicle, rail, air, and marine).
- 3.139 Food and water requirements.
- 3.140 Care in transit.
- 3.141 Terminal facilities.
- 3.142 Handling.

AUTHORITY: 7 U.S.C. 2131-2159; 7 CFR 2.22, 2.80, and 371.7.

SOURCE: 32 FR 3273, Feb. 24, 1967, unless otherwise noted.

Subpart A—Specifications for the Humane Handling, Care, Treatment, and Transportation of Dogs and Cats¹

SOURCE: 56 FR 6486, Feb. 15, 1991, unless otherwise noted.

FACILITIES AND OPERATING STANDARDS

§3.1 Housing facilities, general.

(a) *Structure*; construction. Housing facilities for dogs and cats must be designed and constructed so that they are structurally sound. They must be kept in good repair, and they must protect the animals from injury, contain the animals securely, and restrict other animals from entering.

(b) *Condition and site*. Housing facilities and areas used for storing animal food or bedding must be free of any accumulation of trash, waste material, junk, weeds, and other discarded materials. Animal areas inside of housing facilities must be kept neat and free of clutter, including equipment, furniture, and stored material, but may contain materials actually used and necessary for cleaning the area, and fixtures or equipment necessary for

proper husbandry practices and research needs. Housing facilities other than those maintained by research facilities and Federal research facilities must be physically separated from any other business. If a housing facility is located on the same premises as another business, it must be physically separated from the other business so that animals the size of dogs, skunks, and raccoons are prevented from entering it.

(c) *Surfaces*—(1) *General requirements*. The surfaces of housing facilities—including houses, dens, and other furniture-type fixtures and objects within the facility—must be constructed in a manner and made of materials that allow them to be readily cleaned and sanitized, or removed or replaced when worn or soiled. Interior surfaces and any surfaces that come in contact with dogs or cats must:

(i) Be free of excessive rust that prevents the required cleaning and sanitization, or that affects the structural strength of the surface; and

(ii) Be free of jagged edges or sharp points that might injure the animals.

(2) *Maintenance and replacement of surfaces*. All surfaces must be maintained on a regular basis. Surfaces of housing facilities—including houses, dens, and other furniture-type fixtures and objects within the facility—that cannot be readily cleaned and sanitized, must be replaced when worn or soiled.

(3) *Cleaning*. Hard surfaces with which the dogs or cats come in contact must be spot-cleaned daily and sanitized in accordance with §3.11(b) of this subpart to prevent accumulation of excreta and reduce disease hazards. Floors made of dirt, absorbent bedding, sand, gravel, grass, or other similar material must be raked or spot-cleaned with sufficient frequency to ensure all animals the freedom to avoid contact with excreta. Contaminated material must be replaced whenever this raking and spot-cleaning is not sufficient to prevent or eliminate odors, insects, pests, or vermin infestation. All other surfaces of housing facilities must be cleaned and sanitized when necessary to satisfy generally accepted husbandry standards and practices. Sanitization may be done using any of the

¹These minimum standards apply only to live dogs and cats, unless stated otherwise.

methods provided in §3.11(b)(3) for primary enclosures.

(d) *Water and electric power.* The housing facility must have reliable electric power adequate for heating, cooling, ventilation, and lighting, and for carrying out other husbandry requirements in accordance with the regulations in this subpart. The housing facility must provide adequate running potable water for the dogs' and cats' drinking needs, for cleaning, and for carrying out other husbandry requirements.

(e) *Storage.* Supplies of food and bedding must be stored in a manner that protects the supplies from spoilage, contamination, and vermin infestation. The supplies must be stored off the floor and away from the walls, to allow cleaning underneath and around the supplies. Foods requiring refrigeration must be stored accordingly, and all food must be stored in a manner that prevents contamination and deterioration of its nutritive value. All open supplies of food and bedding must be kept in leakproof containers with tightly fitting lids to prevent contamination and spoilage. Only food and bedding that is currently being used may be kept in the animal areas. Substances that are toxic to the dogs or cats but are required for normal husbandry practices must not be stored in food storage and preparation areas, but may be stored in cabinets in the animal areas.

(f) *Drainage and waste disposal.* Housing facility operators must provide for regular and frequent collection, removal, and disposal of animal and food wastes, bedding, debris, garbage, water, other fluids and wastes, and dead animals, in a manner that minimizes contamination and disease risks. Housing facilities must be equipped with disposal facilities and drainage systems that are constructed and operated so that animal waste and water are rapidly eliminated and animals stay dry. Disposal and drainage systems must minimize vermin and pest infestation, insects, odors, and disease hazards. All drains must be properly constructed, installed, and maintained. If closed drainage systems are used, they must be equipped with traps and prevent the backflow of gases and the backup of

sewage onto the floor. If the facility uses sump or settlement ponds, or other similar systems for drainage and animal waste disposal, the system must be located far enough away from the animal area of the housing facility to prevent odors, diseases, pests, and vermin infestation. Standing puddles of water in animal enclosures must be drained or mopped up so that the animals stay dry. Trash containers in housing facilities and in food storage and food preparation areas must be leakproof and must have tightly fitted lids on them at all times. Dead animals, animal parts, and animal waste must not be kept in food storage or food preparation areas, food freezers, food refrigerators, or animal areas.

(g) *Washrooms and sinks.* Washing facilities such as washrooms, basins, sinks, or showers must be provided for animal caretakers and must be readily accessible.

§3.2 Indoor housing facilities.

(a) *Heating, cooling, and temperature.* Indoor housing facilities for dogs and cats must be sufficiently heated and cooled when necessary to protect the dogs and cats from temperature or humidity extremes and to provide for their health and well-being. When dogs or cats are present, the ambient temperature in the facility must not fall below 50 °F (10 °C) for dogs and cats not acclimated to lower temperatures, for those breeds that cannot tolerate lower temperatures without stress or discomfort (such as short-haired breeds), and for sick, aged, young, or infirm dogs and cats, except as approved by the attending veterinarian. Dry bedding, solid resting boards, or other methods of conserving body heat must be provided when temperatures are below 50 °F (10 °C). The ambient temperature must not fall below 45 °F (7.2 °C) for more than 4 consecutive hours when dogs or cats are present, and must not rise above 85 °F (29.5 °C) for more than 4 consecutive hours when dogs or cats are present. The preceding requirements are in addition to, not in place of, all other requirements pertaining to climatic conditions in parts 2 and 3 of this chapter.

(c) No person shall have more than one license.

(d) A license will be issued to any applicant, except as provided in §§ 2.10 and 2.11, when the applicant:

(1) Has met the requirements of this section and of §§ 2.2 and 2.3; and

(2) Has paid the application fee of \$10 and the annual license fee indicated in § 2.6 to the AC Regional Director and the payment has cleared normal banking procedures.

(e)(1) On or before the expiration date of the license, a licensee who wishes a renewal shall submit to the AC Regional Director a completed application form and the application fee of \$10, plus the annual license fee indicated in § 2.6 by certified check, cashier's check, personal check, or money order. A voluntary licensee who wishes a renewal shall also submit the \$10 application fee plus an annual license fee. An applicant whose check is returned by the bank will be charged a fee of \$15 for each returned check. One returned check will be deemed nonpayment of fees and will result in denial of license. Payment of fees must then be made by certified check, cashier's check, or money order. An applicant will not be licensed until his or her payment has cleared normal banking procedures.

(2) The \$10 application fee must also be paid if an applicant is applying for a changed class of license. The applicant may pay such fees by certified check, cashier's check, personal check, or money order. An applicant whose check is returned by a bank will be charged a fee of \$15 for each returned check and will be required to pay all subsequent fees by certified check, money order, or cashier's check. A license will not be issued until payment has cleared normal banking procedures.

(f) The failure of any person to comply with any provision of the Act, or any of the provisions of the regulations or standards in this subchapter, shall constitute grounds for denial of a license; or for its suspension or revocation by the Secretary, as provided in the Act.

[54 FR 36147, Aug. 31, 1989, as amended at 63 FR 62926, Nov. 10, 1998]

§ 2.2 Acknowledgement of regulations and standards.

(a) *Application for initial license.* APHIS will supply a copy of the applicable regulations and standards to the applicant with each request for a license application. The applicant shall acknowledge receipt of the regulations and standards and agree to comply with them by signing the application form before a license will be issued.

(b) *Application for license renewal.* APHIS will supply a copy of the applicable regulations and standards to the applicant for license renewal with each request for a license renewal. Before a license will be renewed, the applicant for license renewal shall acknowledge receipt of the regulations and standards and shall certify by signing the applications form that, to the best of the applicant's knowledge and belief, he or she is in compliance with the regulations and standards and agrees to continue to comply with the regulations and standards.

[60 FR 13895, Mar. 15, 1995]

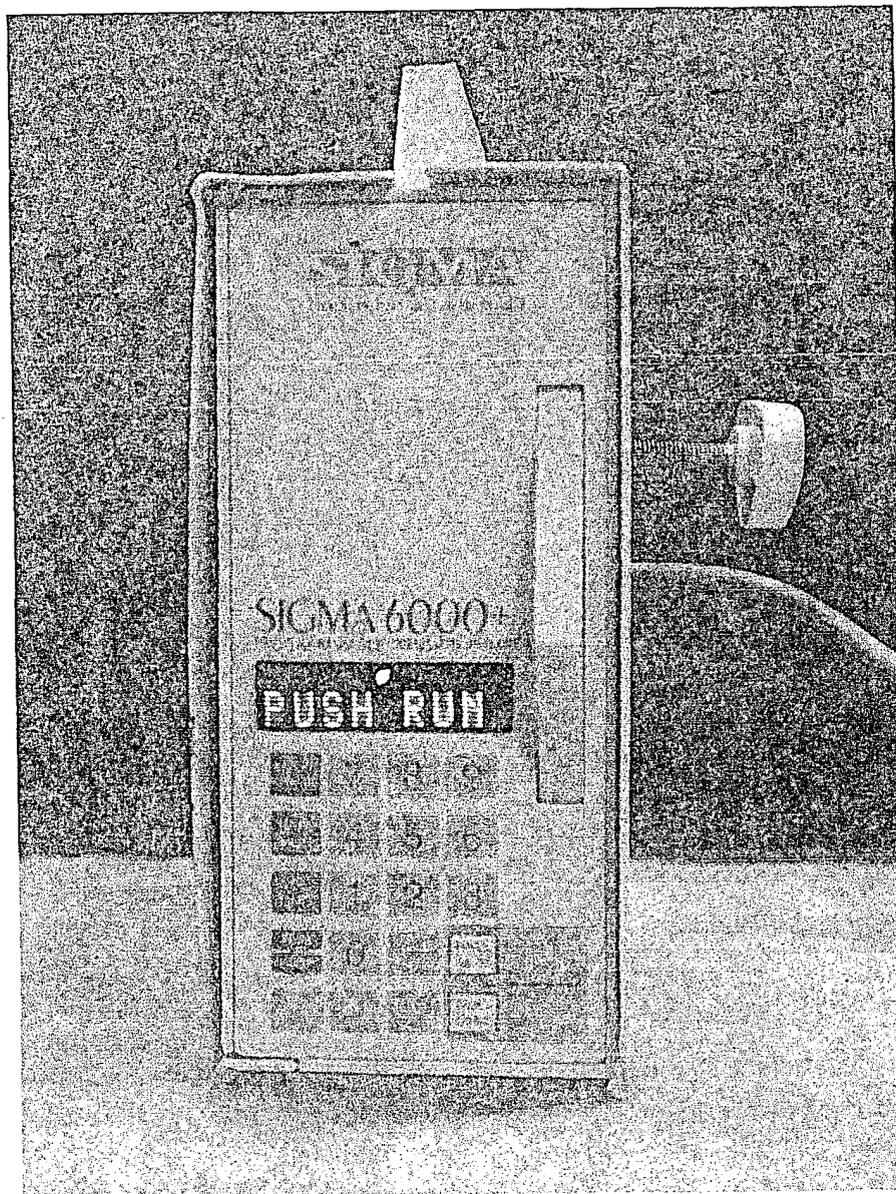
§ 2.3 Demonstration of compliance with standards and regulations.

(a) Each applicant must demonstrate that his or her premises and any animals, facilities, vehicles, equipment, or other premises used or intended for use in the business comply with the regulations and standards set forth in parts 2 and 3 of this subchapter. Each applicant for an initial license or license renewal must make his or her animals, premises, facilities, vehicles, equipment, other premises, and records available for inspection during business hours and at other times mutually agreeable to the applicant and APHIS, to ascertain the applicant's compliance with the standards and regulations.

(b) In the case of an application for an initial license, the applicant must demonstrate compliance with the regulations and standards, as required in paragraph (a) of this section, before APHIS will issue a license. If the applicant's animals, premises, facilities, vehicles, equipment, other premises, or records do not meet the requirements of this subchapter, APHIS will advise the applicant of existing deficiencies and the corrective measures that must

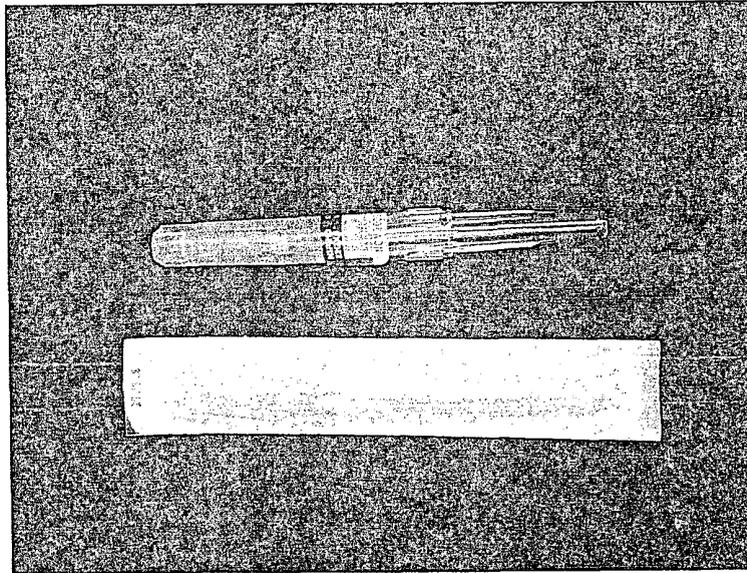
Anexo 2

Bomba de Infusión



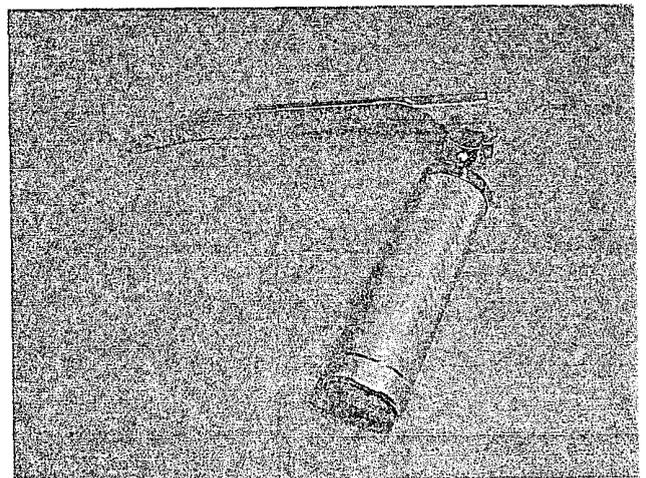
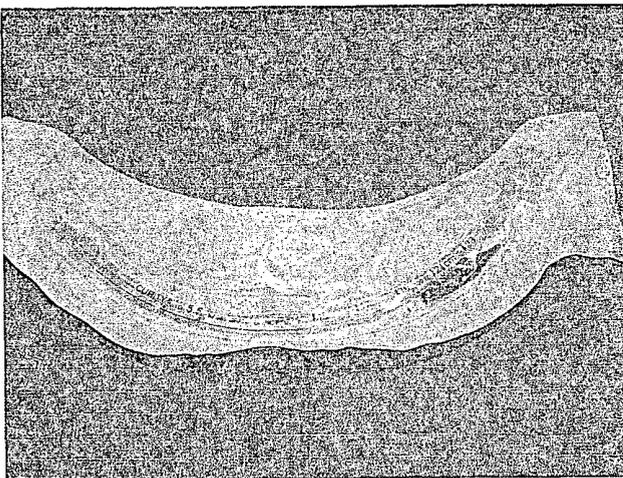
Anexo 3

Catéter Endovenoso



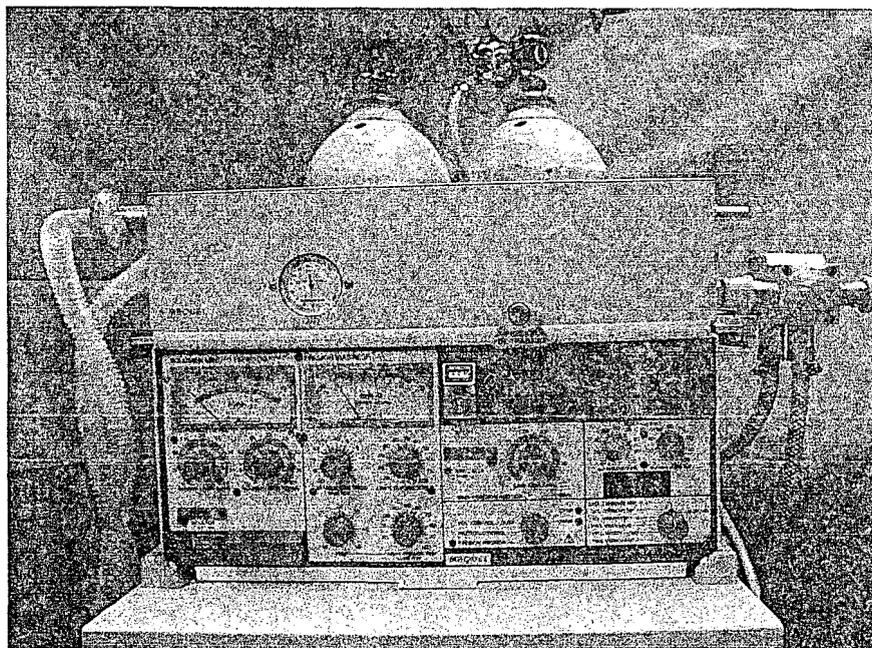
Anexo 4

Intubación Endotraqueal



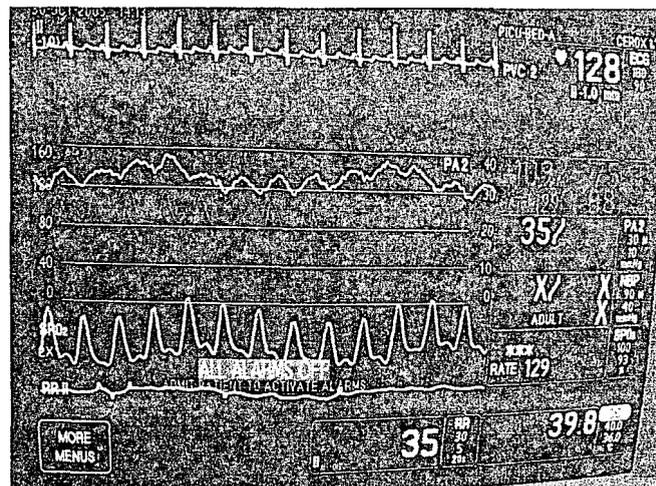
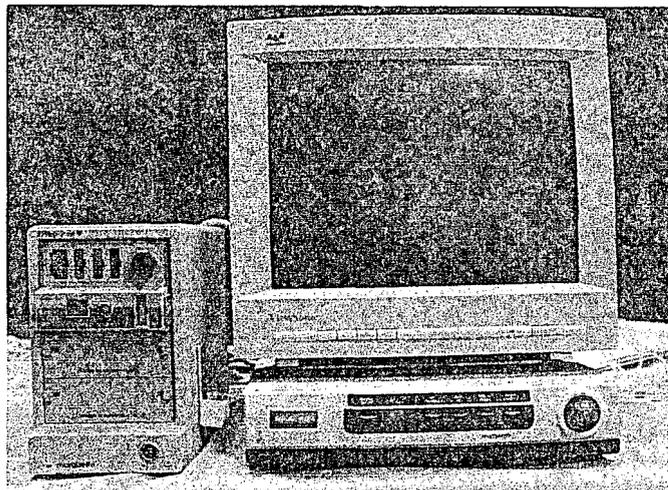
Anexo 5

Ventilador Mecánico



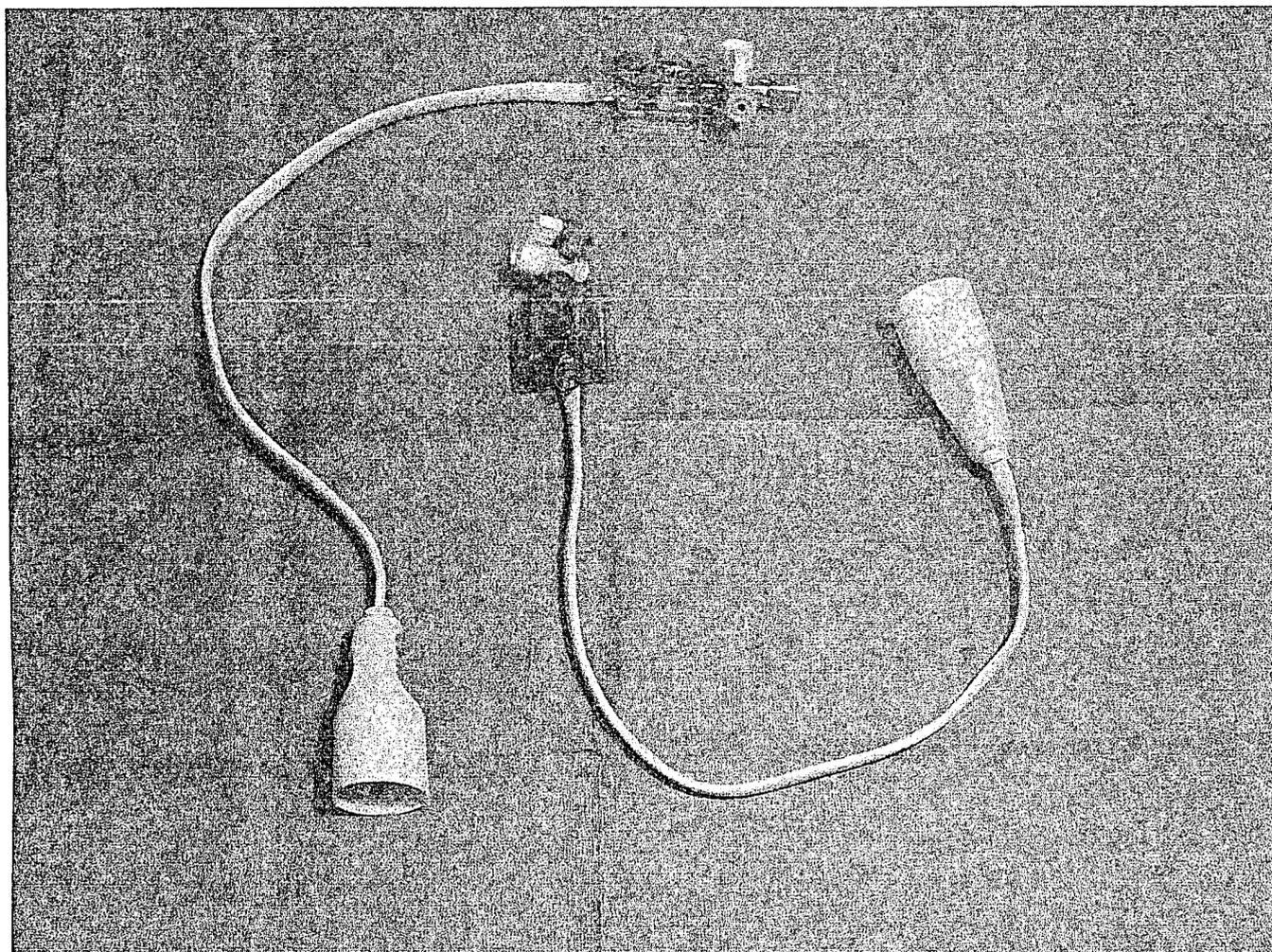
Anexo 6

Monitor de Signos Vitales



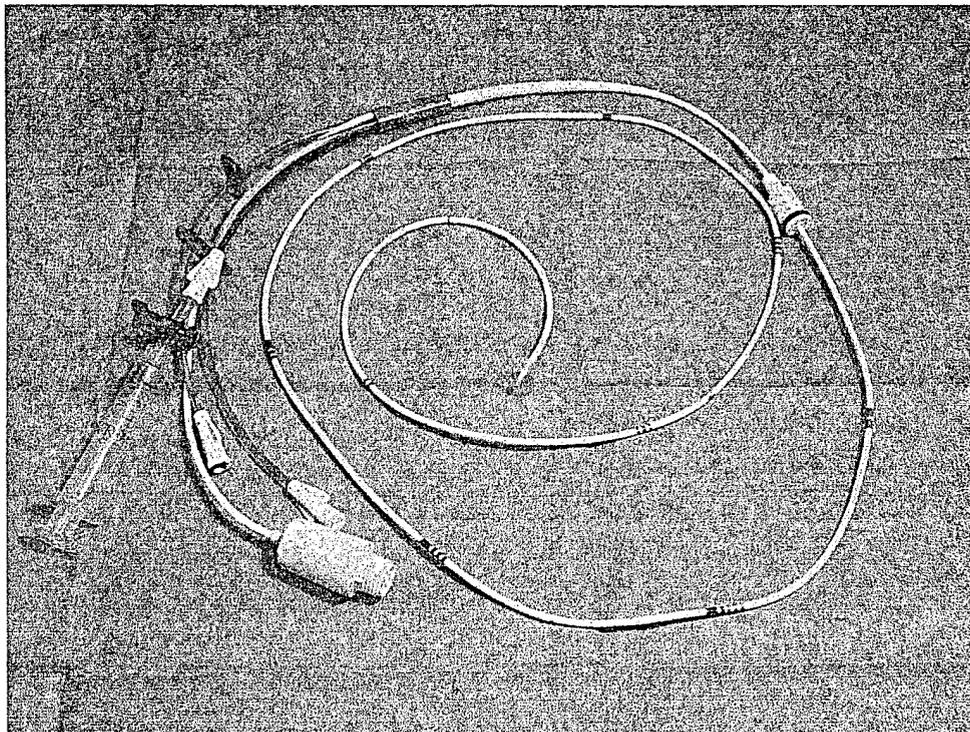
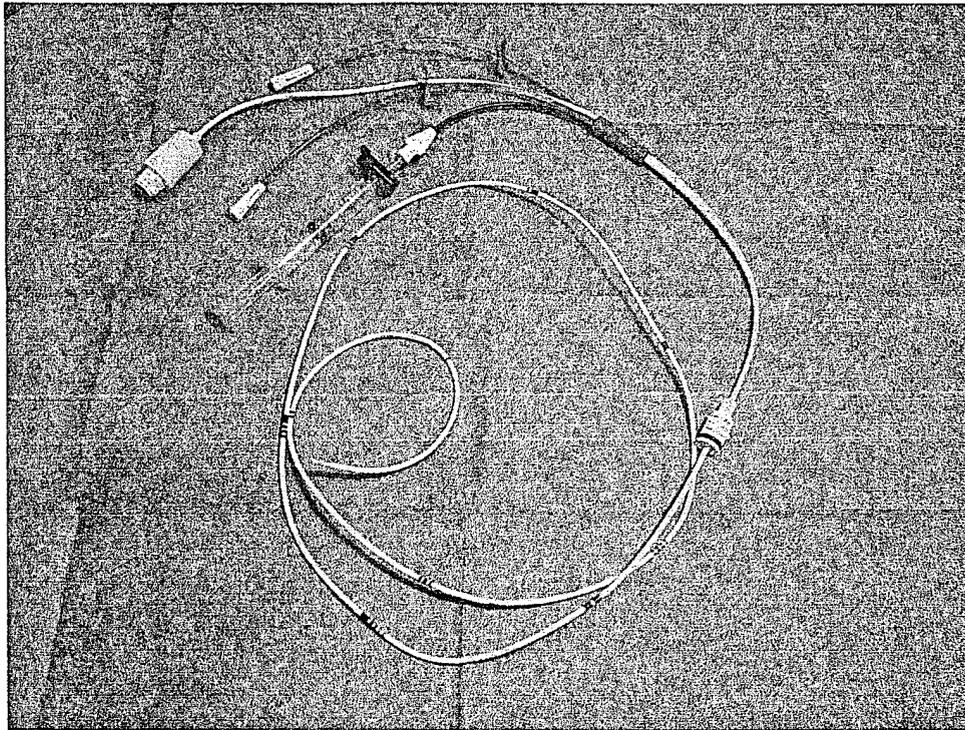
Anexo 7

Transductores de Presión



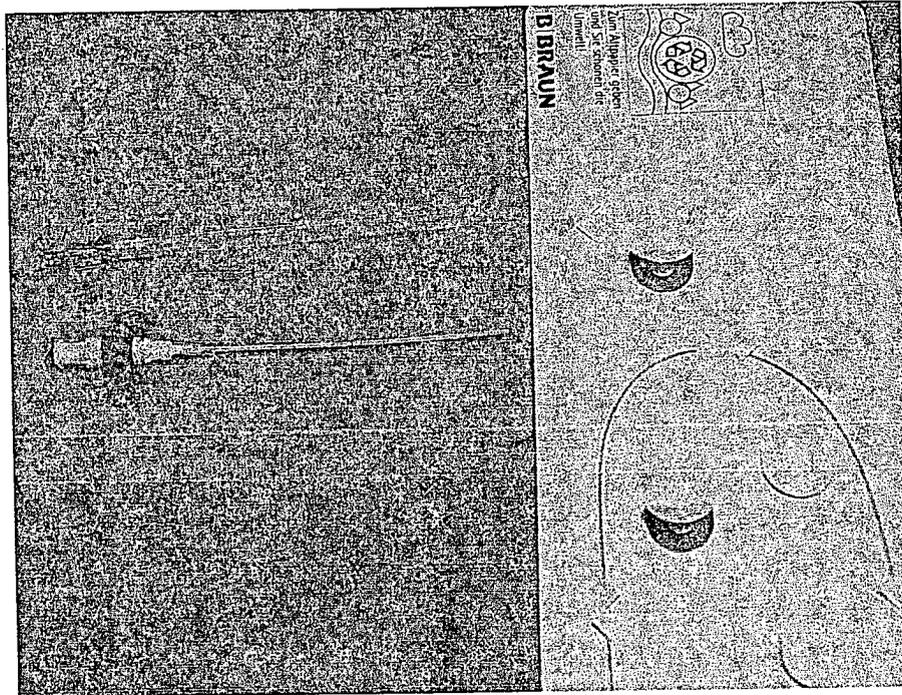
Anexo 8

Catéter de Arteria Pulmonar



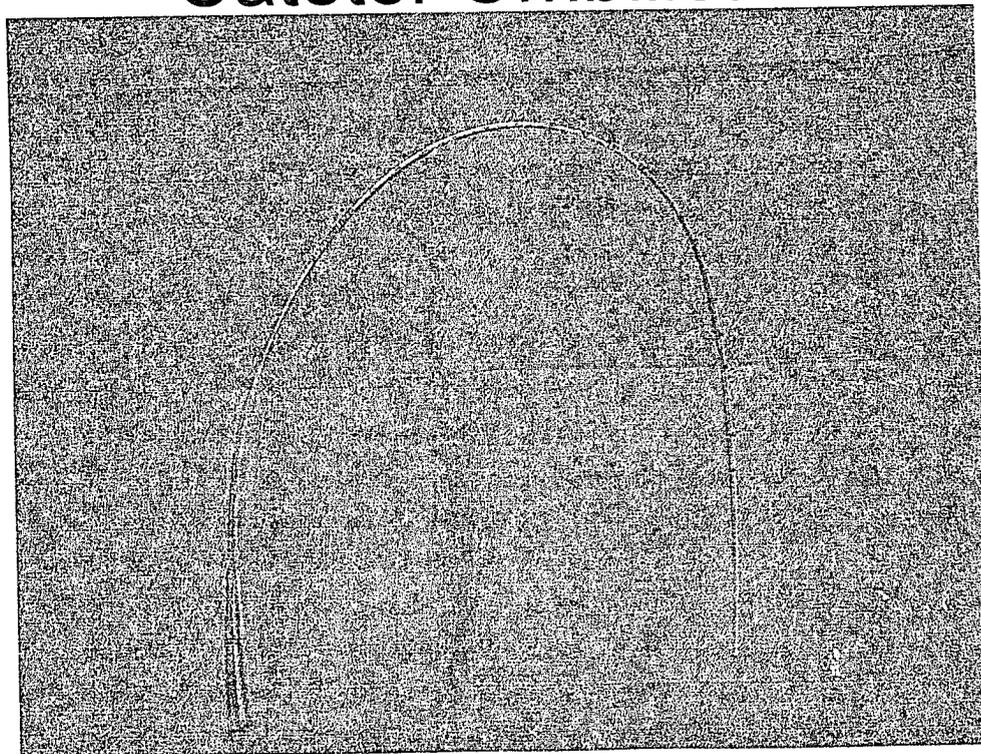
Anexo 9

Catéter Arterial



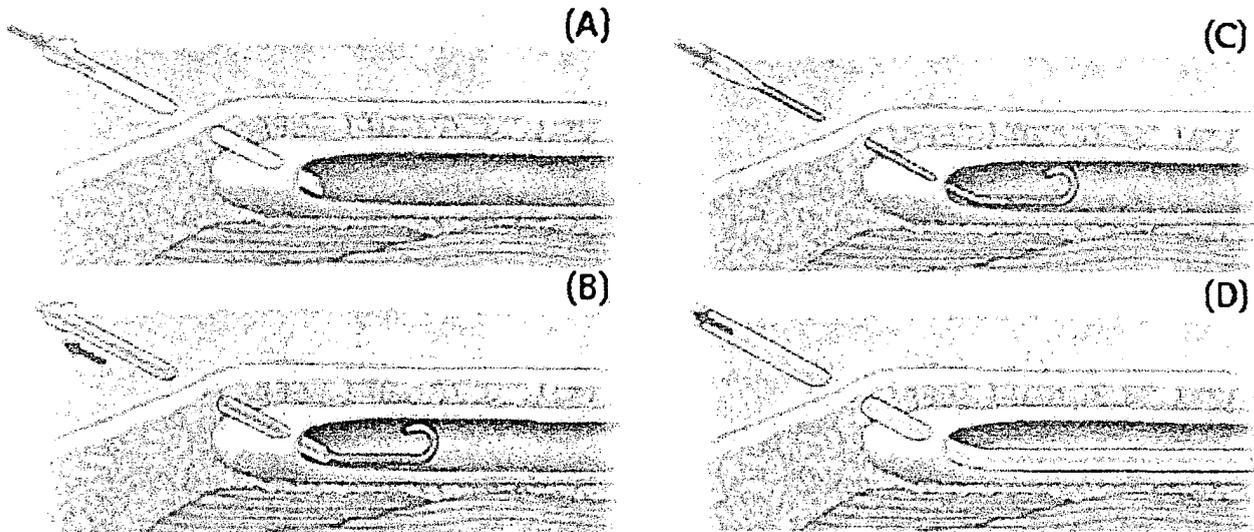
Anexo 10

Catéter Umbilical



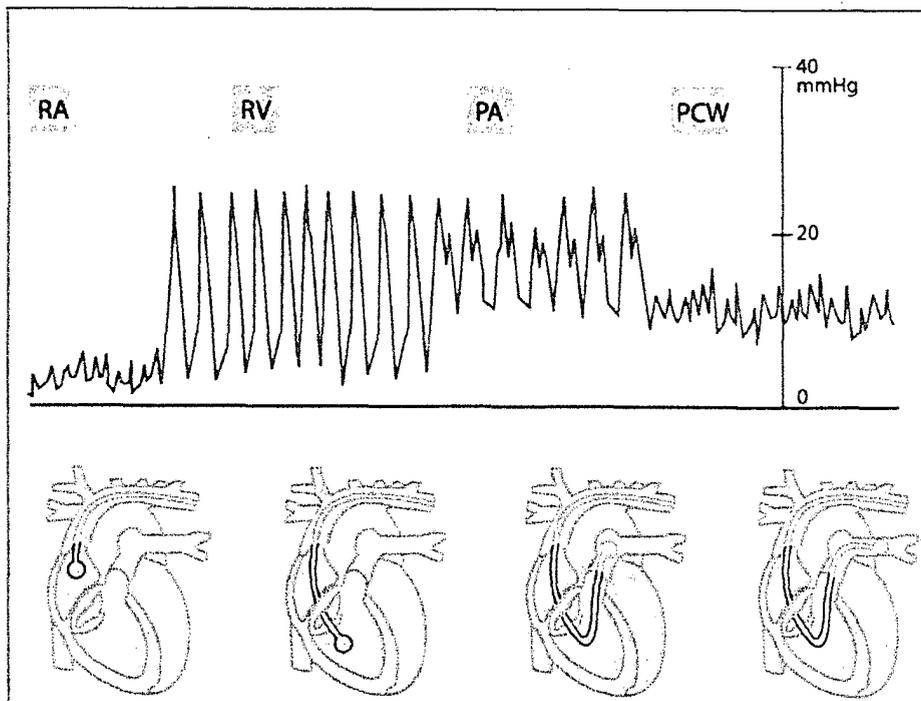
Anexo 11

Técnica de Seldinger



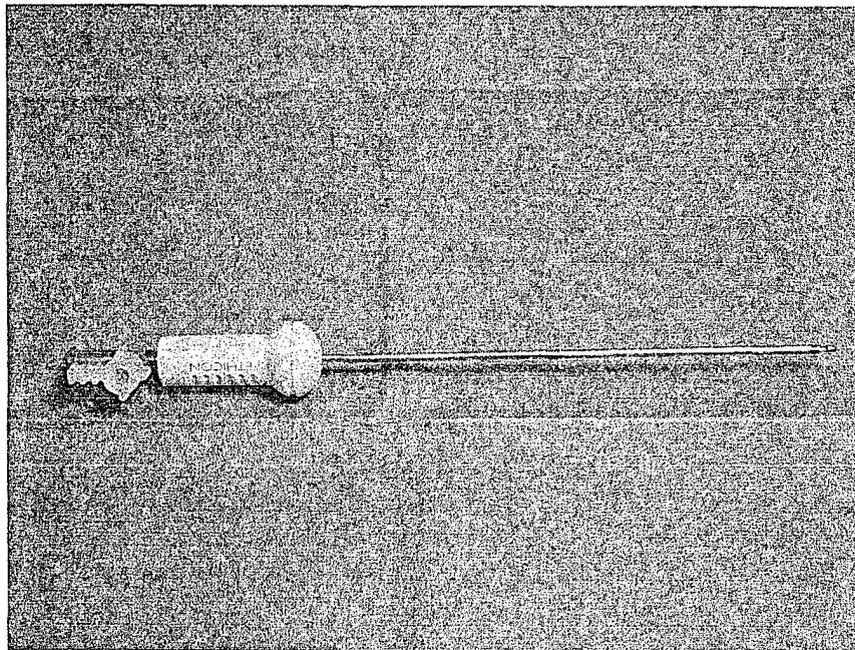
Anexo 12

Curvas Pulmonares



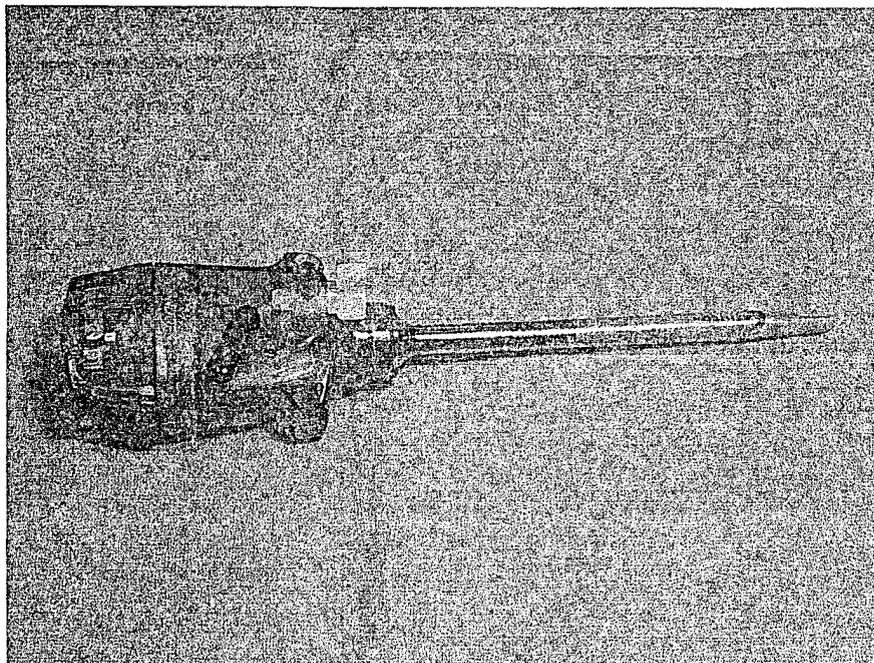
Anexo 13

Aguja de Veress



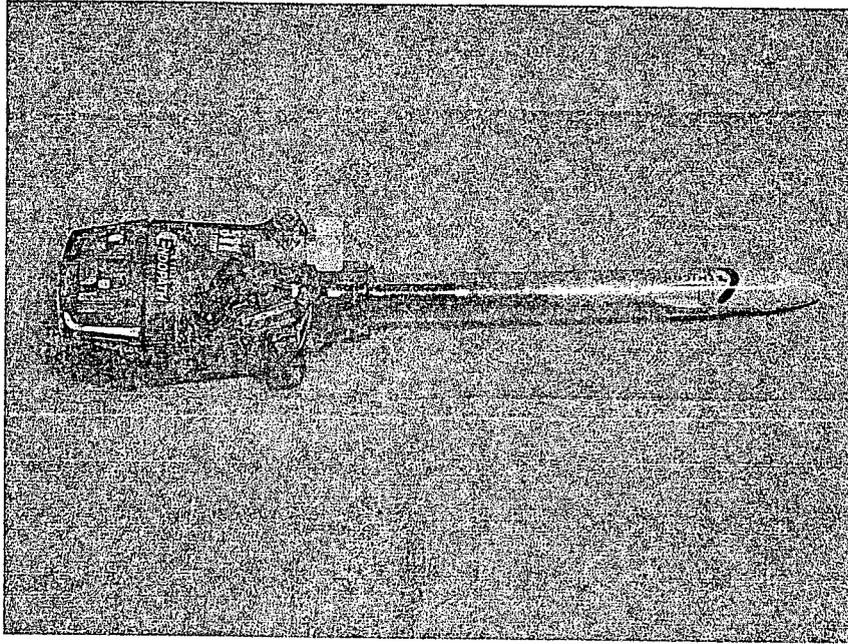
Anexo 14

Trocar de 5 mm



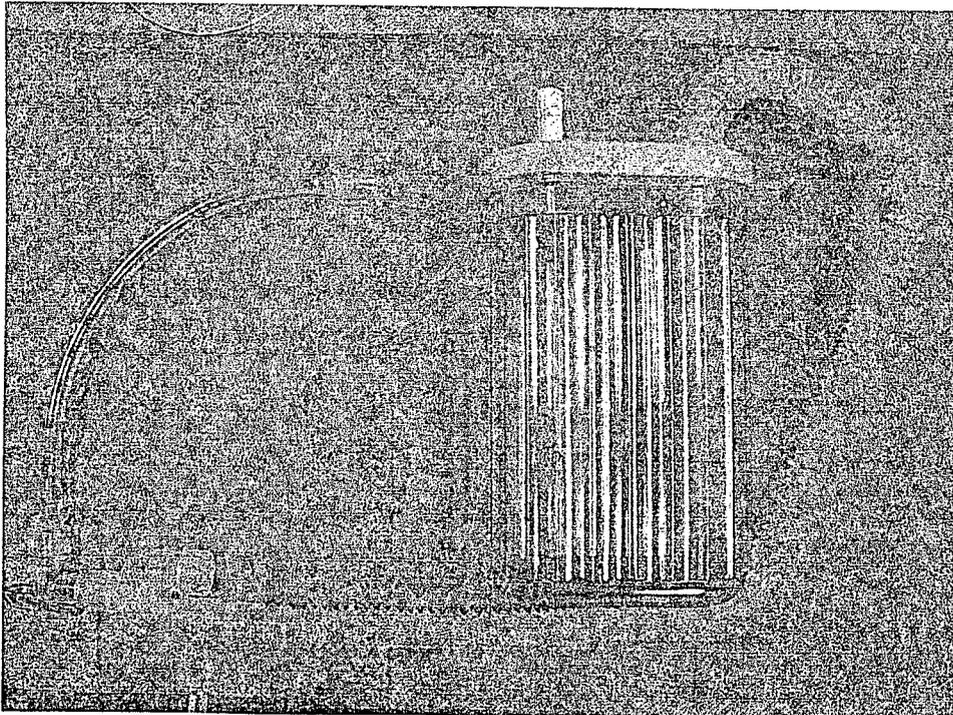
Anexo 15

Trocar de 11 mm



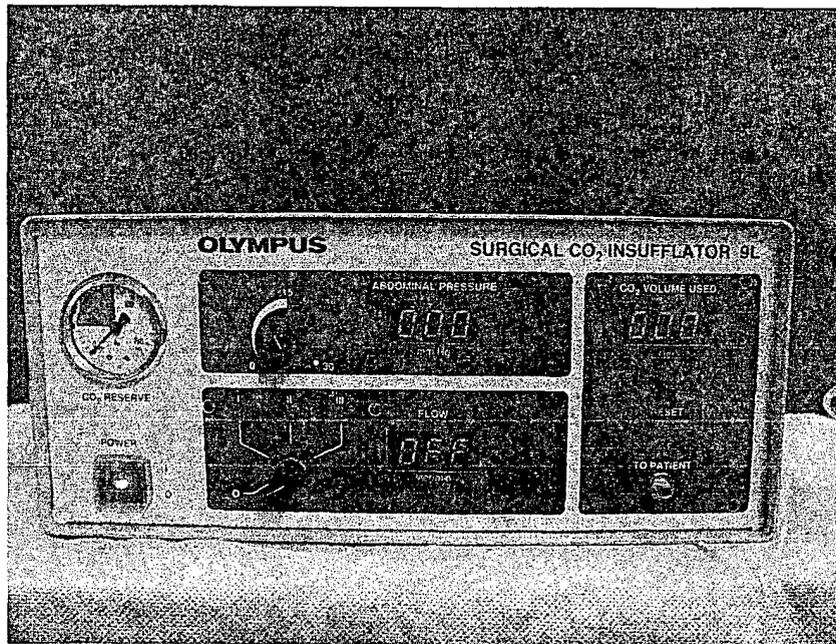
Anexo 16

Trampa de Agua



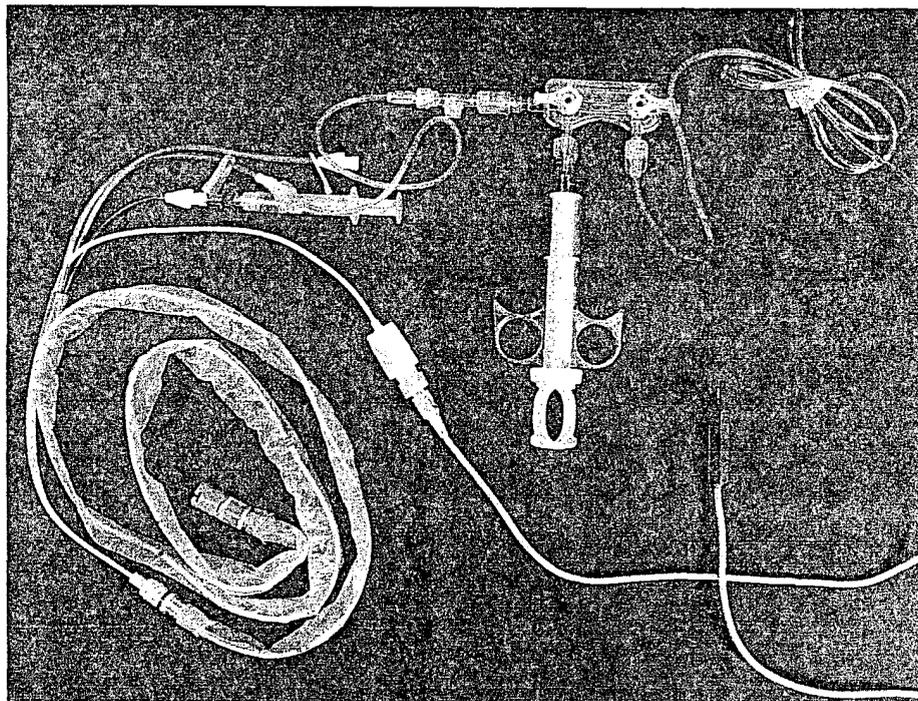
Anexo 17

Monitor de Presión Intraabdominal



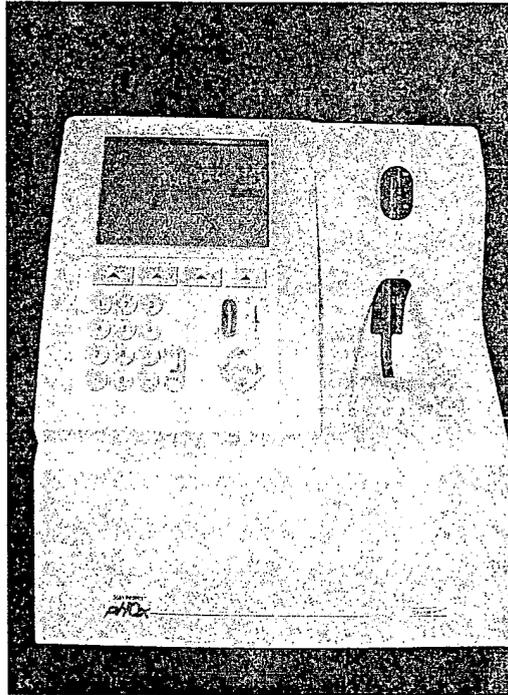
Anexo 18

Sistema de Gasto Cardíaco



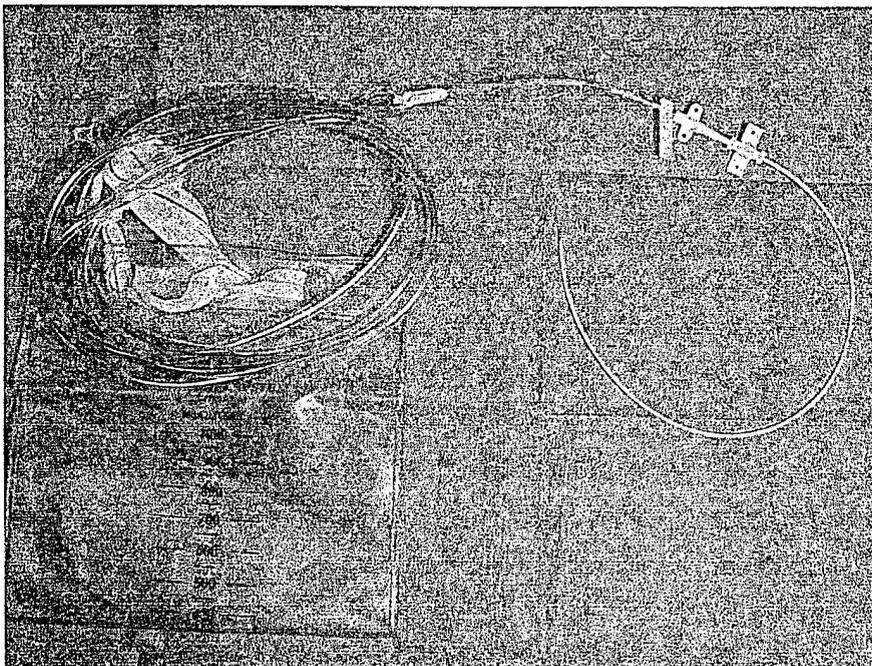
Anexo 19

Gasómetro



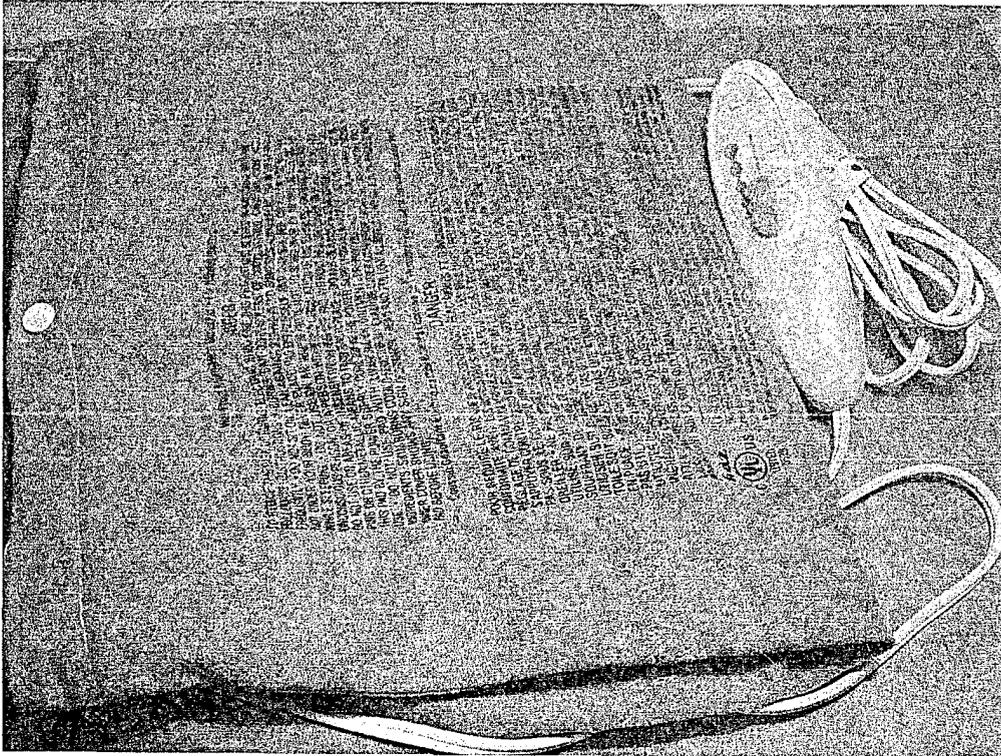
Anexo 20

Sistema Recolector de Orina



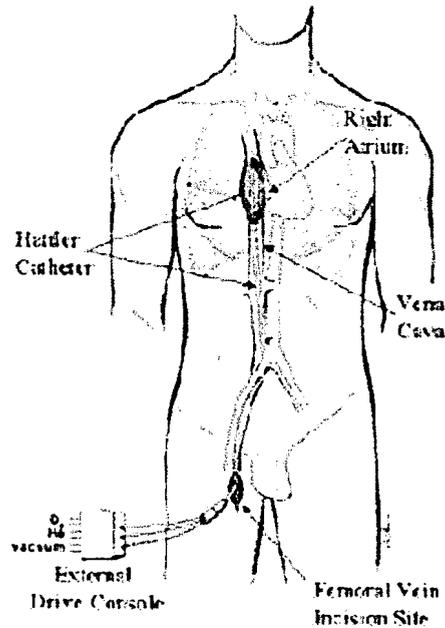
Anexo 21

Manta Térmica



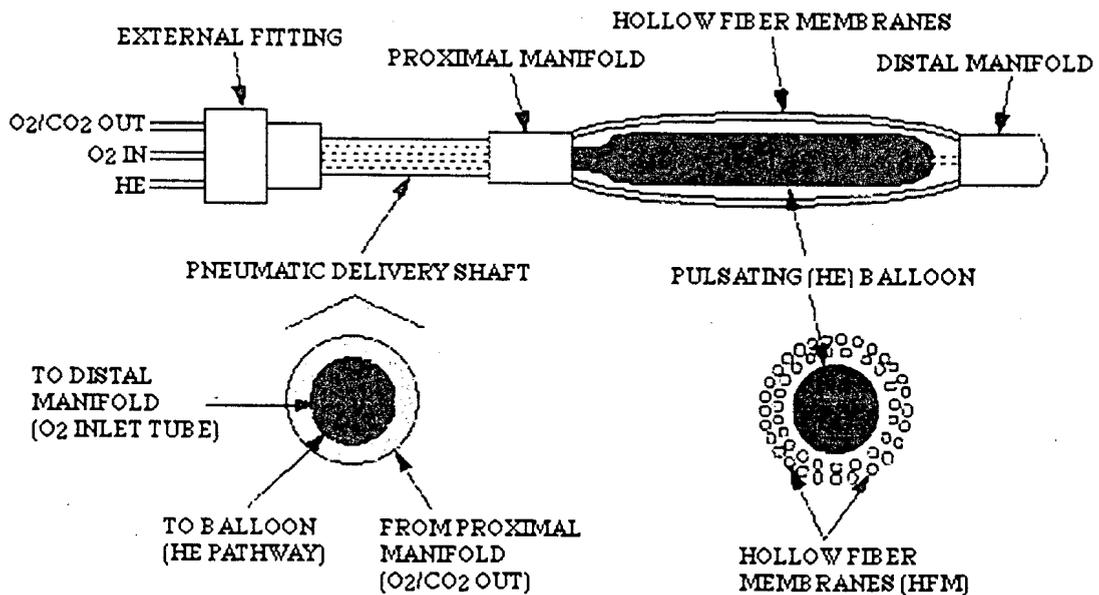
Anexo 22

Cateter Hattler



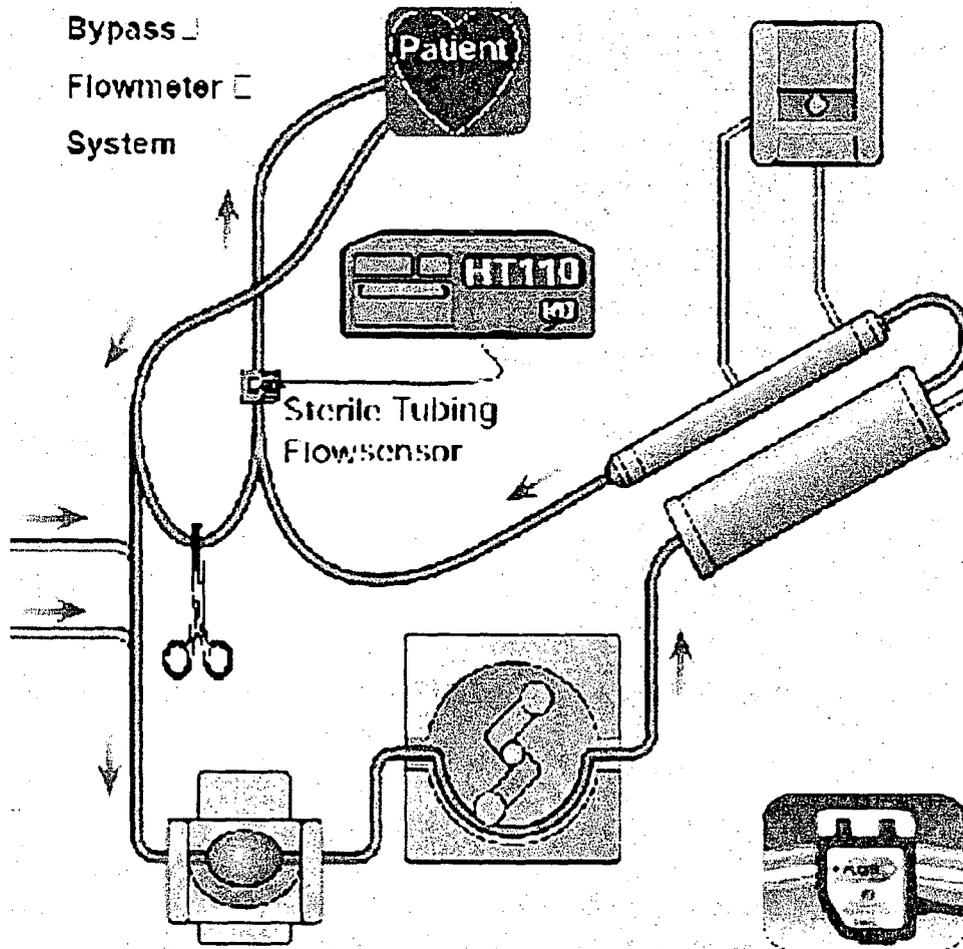
Anexo 23

Sistema IVOX



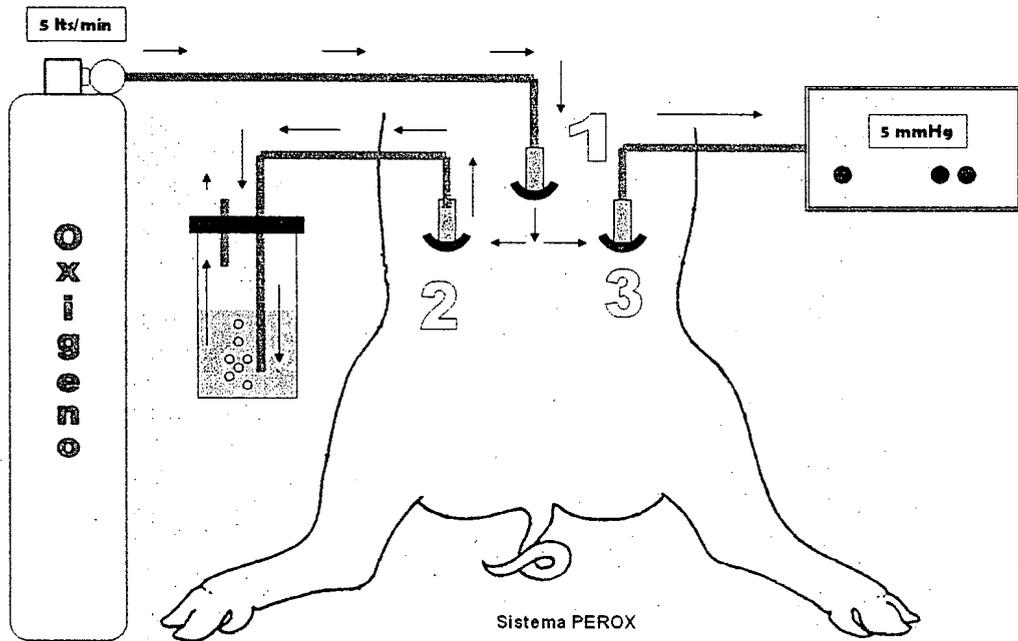
Anexo 24

Sistema ECMO



Anexo 25

Sistema PEROX



Sistema PEROX

1. Puerto de entrada
2. Valvula de baja presión por columna de agua
3. Monitor de presión intraabdominal

10 of 24 - Clipboard
Item collected.