

**CARACTERIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA
ESPECTROSCOPIA
DE IMPEDANCIA COMO ÍNDICE DEL
CONTENIDO DE
LÍQUIDO PULMONAR**

Tesis que presenta:

Nadezhda Aguilar Blas

Para Obtener el grado de

Maestra en Ciencias en Ingeniería Biomédica

Asesor interno: M.C. Miguel Cadena Méndez

Asesor externo: Dr. Patricio Santillán Doherty

Jurado Calificador:

Presidente: DR. RAMÓN GONZÁLEZ CAMARENA

UAM-I

Secretario(a): DRA. NOHRA ELSY BELTRÁN VARGAS

UAM-I

Vocal: DR. PATRICO SANTILLÁN DOHERTY

INCMNSZ

México, D.F. mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Espectroscopia de impedancia, edema pulmonar, falla primaria del injerto, trasplante pulmonar, perfusión, isquemia.

*Edmundo
Patricio Santillán Doherty*
B

Bibliografía

- [1] Santillán Patricio, Jasso Victoria, Olmos, Raúl, Sotres Avelina, and Argote Luis Marcelo, “Trasplante de pulmón”, *Revista de Investigación Clínica*, vol. 57, pp. 350–57, 2005.
- [2] “<http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>”.
- [3] López Suárez, E. Miñambres, Aristab Robles, and N. Ballesteros, “Disfunción primaria del injerto tras el trasplante pulmonar”, *Medicina Intensiva*, vol. 460, pp. 1–7, 2012.
- [4] “<http://www.ishlt.org>”.
- [5] De Perrot M and Mingyao L, “Ischemia reperfusion induced lung injury”, *American Journal of Respiratory Critical Care*, vol. 167, pp. 490–5W, 2003.
- [6] James C and Parke I, “Evaluation of lung injury in rats and mice”, *American Journal of Physiology Lung Cell Mol Physiol*, vol. 286, pp. L231–6, 2004.
- [7] Cutillo AG, “The clinical assessment of lung water”, *Chest*, vol. 92, pp. 319–25, 1987.
- [8] Beltran N, *Caracterización y Validación de Clínica de Espectros de Impedancia de la mucosa Gástrica*, PhD thesis, UAM-I, 2006.
- [9] González Cesar, *Validación de la terapia guiada por espectroscopía de impedancia eléctrica gástrica en un modelo experimental de choque séptico inducido*, PhD thesis, UAM-Iztapalapa, 2003.
- [10] Godínez García M, *Detección de errores en la medición de espectroscopía de impedancia tisular gástrica*, PhD thesis, UAM-Iztapalapa, 2010.
- [11] Pinzón Javier, *Caracterización del daño tisular por estimulación eléctrica de un sistema de espectroscopía de impedancia*, PhD thesis, UAM-Iztapalapa, 2007.
- [12] Sánchez Yudibeth, *Modelo bioeléctrico del tejido intestinal sometido a espectroscopía de impedancia*, PhD thesis, UAM-Iztapalapa, 2003.
- [13] González Cesar, Villanueva Clea, Othman Salah, Narváez Raúl, and Sacristan Emilio, “Impedance spectroscopy for monitoring ischemic injury in the intestinal mucosa”, *Physiol Meas*, vol. 24, pp. 277–289, 2003.
- [14] West Jhon, *Fisiología y Fisiopatología Pulmonar*, LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS., 2008.
- [15] Schwartzstein Richard M, *Respiratory Physiology a Clinical Approach*, Wolters Kluwer and Lippincott Williams, 2006.
- [16] Des Jardins Terry, *Cardiopulmonary Anatomy and Physiology : Essentials of Respiratory Care*, DELMAR, 2008.
- [17] P. Dahlem, W. Van Aalderen, and A. Bos, “Pediatric acute lung injury”, *Pediatric Respiratory Reviews*, vol. 8, pp. 348–62, 2008.

- [18] Nicholas S and Stavros N, “Non-cardiogenic pulmonary edema”, *Hellenic Journal of Cardiology*, vol. 44, pp. 385–91, 2003.
- [19] “<http://www.iner.salud.gob.mx/>”.
- [20] García Covarrubias, Salerno T, and Panos L, “Estado actual del trasplante pulmonar”, *Gac Méd Méx* No. 4, vol. 143, pp. 324, 2007.
- [21] Cypel M, Young C, and Hirayama S, “Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion”, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 27, pp. 1319–25, 2008.
- [22] James C Lee and Jason D Christie, “Primary graft dysfunction”, *Proceedings of the American Thoracic Society*, vol. 6, pp. 40–44, 2009.
- [23] Adler A and Amyot R, “Monitoring changes in lung air and liquid volumes with electrical impedance tomography”, *Journal of Applied Physiology*, vol. 83, pp. 1762–7, 1997.
- [24] Meier T, Luepschen H, Karsten J, Leibecke T, Grobherr M, and Gehring H, “Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography”, *Intensive Care Med*, vol. 34, pp. 543–50, 2008.
- [25] West Peter, Kunst A, Vazquez G, and Stephan H, “Monitoring of recruitment and derecruitment by electrical impedance tomography in a model of acute lung injury”, *Crit Care Med*, vol. 28, pp. 3891–95, 2000.
- [26] Tsutomu S and Keiji T, “Ischemia-reperfusion lung injury in rabbits: mechanisms of injury and protection”, *American Journal of Physiology Lung Cell Mol Physiol*, vol. 276, pp. 137–45, 1999.
- [27] Thabut G, Mal H, Cerrina J, and Dartevielle P, “Graft ischemic time and outcome of lung transplantation”, *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 171, pp. 786, 2005.
- [28] Okada Yoshinori and Kondo Takashi, “Preservation solution for lung transplantation”, *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 57, pp. 635–39, 2009.

- [29] Padilla A and Padilla J, “Estado actual de la preservación pulmonar”, *Bronconeumología*, vol. 40, pp. 86–93, 2004.
- [30] “<http://international.transmedics.com>”.
- [31] Yamada T and Hirose H, “Dielectric spectrogram for evaluating ischemic microstructural changes of the liver in simple cold preservation”, *Surgery Today*, vol. 32, pp. 1058–63, 2002.
- [32] Brown LM and Liu KD, “Measurement of extravascular lung water using the single indicator method in patients: research and potential clinical value”, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, vol. 297, pp. 547–58, 2009.
- [33] Staub C, “Pulmonary edema: physiologic approaches to management”, *Chest*, vol. 74, pp. 559–64, 1978.
- [34] Fernandez E and Castano J, “Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung”, *J Crit Care*, vol. 18, pp. 253–58, 2003.
- [35] Lange N and Schuster D, “The measurement of lung water”, *Critical Care*, vol. 3, pp. R19–R24, 1999.
- [36] Cypel M, Yeung C, and Hirayama S, “Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation”, *N Engl J Med*, vol. 364, pp. 1431–40., 2011.
- [37] Snashall M and Suzanne J, “The radiographic detection of acute pulmonary oedema, a comparison of radiographic appearances, densitometry and lung water in dogs”, *British Journal of Radiology*, vol. 54, pp. 227, 1981.
- [38] Zlochiver S and Arad M, “A portable bio-impedance system for monitoring lung resistivity”, *Medical Engineering & Physics*, vol. 29, pp. 93–100, 2007.
- [39] Fein A and RF Grossman, “Evaluation of transthoracic electrical impedance in the diagnosis of pulmonary edema”, *Circulation*, American Heart Association, vol. 60, pp. 1156–60, 1979.
- [40] Lisa M. Brown and Liu D. Kathleen, “Measurement of extravascular lung water using the single indicator method in patients: research and potential clinical value”, *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 297, pp. 547–58, 2009.
- [41] Bhattacharya J, “Interpreting the lung microvascular filtration coefficient”, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, vol. 293, pp. L93–L10, 2007.
- [42] “<https://www.kentscientific.com>”.
- [43] Niemeier RW, “The isolated perfused lung”, *Environ Health Perspect.*, vol. 56, pp. 35–41, 1984.

- [44] Bravo Carlos, Medición del Coeficiente de Filtración Capilar mediante el método de doble oclusión en pulmones aislados y preservados, PhD thesis, UNAM, 2007.
- [45] Macdonald Ross, Impedance Spectroscopy Theory, Experiment, and Applications, John Wiley & Sons, Inc, 2005.
- [46] Svere G, Bioimpedance and Bioelectricity Basics, Elsevier, 2008.
- [47] Parker Catherine and Gary Thibodeau, Anatomía y Fisiología, Mc- Graw Hill, 1983. [48] W Buño and A. Araque, “Propiedades eléctricas de las membranas de las células excitables”, Master’s thesis, Instituto Cajal, CSIC, Madrid, España, 2007.
- [49] Deana A and Ramanathan T, “Electrical impedance spectroscopy study of biological tissues”, Journal of Electrostatics, vol. 66, pp. 165–77, 2008.
- [50] “<http://www.eisscan.com>”.
- [51] Walker DC, Smallwood RH, Keshtar A, Wilkinson BA, and Hamdy FC, “Modelling the electrical properties of bladder tissue—quantifying impedance changes due to inflammation and oedema.”, Physiological Measurements, vol. 3, pp. 251–68, 2005.
- [52] Beltran N, Ceron U, Sanchez G, Remolina M, Godinez MM, Peralta IY, and Sacristan E, “Incidence of gastric mucosal injury as measured by reactance in critically ill patients”, J Intensive Care Med., vol. 0885, 2012.
- [53] Beltran N, Sanchez G, Godinez MM, Diaz U, and Sacristan E, “The predictive value of gastric reactance for postoperative morbidity and mortality in cardiac surgery patients.”, Physiological measurement, vol. 31(11), pp. 1423–36, 2010.
- [54] Wester J, Electrical Impedance tomography, Adam Hilger, 1990.
- [55] Meritxell G and Antoni I, “Electrical bioimpedance measurement during hypothermic rat kidney preservation for assessing ischemic injury”, Biosensors and Bioelectronics, vol. 20, pp. 1866–1871, 2005.
- [56] Ahn HS, HJ Shin SS, Yun and, and Kim JY, “Measurement of bioimpedance and cell viability during ischemia-reperfusion in the rat liver”, Engineering in Medicine and Biology, vol. 2, pp. 1945–7, 2005.
- [57] Transplantation Proceedings, Ed., Electrical Impedance of the Liver During Experimental Long-Term Liver Preservation, vol. 39. Elseiver Inc, 2007.
- [58] Lan Cui Mei, Soo Ahn Hyun, Yeon Kim Jong, and Jin Shin Hyoun, “Bioelectrical impedance may predict cell viability during ischemia and reperfusion in rat liver”, J Korean Med Sci, vol. 25, pp. 577–82, 2010.

- [59] Surowiec Andrew and Stuchly Stanislaw, “Dielectric polarization of animal lung at radio frequencies”, Transactions on Biomedical Engineering, vol. 34, pp. 62–70, 1987.
- [60] Nopp P, Harris ND, and Brown TX, Zhao BH, “Model for the dielectric properties of human lung tissue against frequency and air content”, Med. Biol. Eng. Comput, vol. 35, pp. 695–702, 1997.
- [61] Mayer M, Brunner P, Merwa R, and Scharfetter H, “Monitoring of lung edema using focused impedance spectroscopy: a feasibility study”, Physiological Measurements, vol. 26, pp. 185–192, 2005.
- [62] Beckmann L and S Leonhardt D, Riesen, “Optimal electrode placement and frequency range selection for the detection of lung water using bioimpedance spectroscopy”, Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS, pp. 2685– 88, 2007.
- [63] Muse and rat anesthesia and analgesia Manual, 2008.
- [64] Othman Salah, Espectrometro de Impedancia para monitoreo de daño isquémico tisular, PhD thesis, UAM-Iztapalapa, 1999.
- [65] PATENTE. Complex impedance spectrometer using parallel demodulation and digital conversion., number Patent US 6,970,738 in www.wikipatents.com, 2005.
- [66] PATENTE. Impedance spectroscopy method for monitoring ischemic mucosal damage in hollow viscous organs, number Patent US 6,965,795 in <http://es.patents.com>, 2005.
- [67] PATENTE. Impedance spectroscopy system and catheter for ischemic mucosal damage monitoring with hollow viscous organs, number Patent US 6,882,879 in <http://www.wikipatents.com>, 2005.



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

Dirección de Investigación

FORMA ÚNICA PARA REGISTRO DE PROYECTOS

No invada las zonas sombreadas

FECHA DE RECEPCIÓN : 2010-09-04

CLAVE: CEX - 36 - 10 / 11 - 1

TÍTULO: Monitoreo de edema pulmonar

en un modelo experimental por espectroscopia de impedancia.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: NADEZHDA AGUILAR

DEPARTAMENTO O SERVICIO: CIRUGIA EXPERIMENTAL

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

- | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | 1. Investigación Clínica |
| <input type="checkbox"/> | 2. Investigación Experimental |
| <input type="checkbox"/> | 3. Investigación Documental |
| <input type="checkbox"/> | 4. Desarrollo Tecnológico |
| <input type="checkbox"/> | 5. Investigación Epidemiológica |
| <input type="checkbox"/> | 6. Otros |

- (incluye seres humanos o sus productos biológicos)
- (incluye animales de investigación o sus productos biológicos)
- (revisión de expedientes, revisión bibliográfica, informe de casos, etc.)
- (instrumental, equipo, métodos diagnósticos, drogas nuevas, etc)
- (estudios en poblaciones, en comunidad o en hospital)
- (organización de eventos, asistencia a reuniones, donativos, etc)

PATROCINADORES:

| | | |
|---|-----------|--------------|
| 0 | Cantidad: | 0 |
| 0 | | 0 |
| 0 | | 0 |
| | | TOTAL |

PERÍODO DE UTILIZACIÓN DE LOS RECURSOS:

de mes: 09 año: 2010 a mes: 03 año: 2011

FORMA EN LA QUE SE RECIBIRÁN LOS FONDOS:

| | | | | |
|--------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Primer año: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Segundo año: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tercer año: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cuarto año: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Quinto año: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | primer trimestre | segundo trimestre | tercer trimestre | cuarto trimestre |

COSTOS TOTALES DE LA INVESTIGACIÓN
(ver instrucciones al reverso)

| | |
|---|----------|
| 1. Personal: | 0 |
| (sueldos y sobresueldos al personal) | |
| 2. Equipos: | 0 |
| (de laboratorio, cómputo, transporte, etc.) | |
| 3. Materiales: | 0 |
| (reactivos, consumibles, desechables, etc.) | |
| 4. Animales: | 0 |
| (adquisición, cuidado, procedimientos, etc.) | |
| 5. Estudios: | 0 |
| (de laboratorio, gabinete, especiales, etc.) | |
| 6. Viáticos: | 0 |
| (reuniones científicas y trabajo de campo) | |
| 7. Publicaciones: | 0 |
| (costos directos de publicación, sobretiros) | |
| 8. Suscripción: | 0 |
| (libros, revistas, software, periódico, etc.) | |
| 9. Varios: | 0 |
| (teléfono, fax, fotocopias, mensajería, etc.) | |
| 10. Fondo de Apoyo: | 0 |
| (15% de la cantidad total del proyecto) | |
| TOTAL: | 0 |

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán" Universidad
Autónoma Metropolitana Unidad
Iztapalapa.

FIRMAS

| | |
|---------------------------------------|--|
| Investigador Responsable | Jefe del Departamento |
| Comité de Investigación en Humanos | Comité de Investigación en Animales |
| Director de Investigación | Director General |
| Fecha de Resolución | |

No pensaba bien las cosas, un tipo dice que soy un estúpido, el otro trata de convencerme que no lo soy, pero en realidad, él está encerrado sólo en una habitación mirándome al espejo, yo seguía pensando que lo único bueno de una resaca, era la noche anterior. Desconocido

Resumen

Maestría en Ingeniería Biomédica

Nadezhda Aguilar Blas

Uno de los grandes inconvenientes del trasplante pulmonar es la baja tasa de sobrevivencia de los pacientes trasplantados. La falla primaria del injerto es de las principales causas de mortalidad en las primeras 72 horas posterior al trasplante. Se relaciona a una serie de eventos que ocurren inmediatas a la muerte cerebral del donador, durante su transporte al sitio de trasplante y que afectan el funcionamiento de dicho órgano una vez trasplantado. El edema pulmonar es la principal anomalía fisiológica derivada de esta serie de eventos, es por ello que diferentes estudios se han enfocado en establecer bajo qué condiciones debe manejarse el órgano antes del trasplante para prevenir formación de edema pulmonar y falla primaria al injerto. El monitoreo del pulmón puede ser de gran ayuda para prevenir estos hechos; sin embargo, actualmente no se cuenta con alguna técnica que apoye en el seguimiento del órgano durante el proceso de trasplante.

A pesar de la existencia de técnicas de evaluación del tejido pulmonar en la investigación y la clínica ninguna de ellas se ha podido implementar al seguimiento del pulmón en el proceso de trasplante. Recientemente las mediciones de espectroscopía de impedancia han sido propuestas para evaluar la formación de edema y monitoreo de órganos como corazón, riñón e hígado. El objetivo principal de esta tesis fue determinar la validez de la espectroscopía de impedancia como índice de formación de edema mediante su comparación con el estándar de oro Kfc. Además se analizó su uso como técnica de monitoreo de tejido pulmonar para trasplante en condiciones de isquemia y ventilación mecánica.

Los resultados de esta tesis indican que la espectroscopía de impedancia podría ser empleada como para monitoreo de edema pulmonar y seguimiento del tejido en el proceso de trasplante, lo que serviría en la mejora del manejo del pulmón e impactaría en el índice de mortalidad de los pacientes trasplantados.

PALABRAS CLAVE

Espectroscopía de impedancia, edema pulmonar, falla primaria del injerto, trasplante pulmonar, perfusión, isquemia.

Agradecimientos

A mi familia por apoyarme y motivarme en este proceso

A mis amigos, por ser mi escape, una constante, mi antídoto.

Dr. Patricio Santillán Doherty, por su apoyo incondicional, consejos, confianza y ánimos en todo momento. Por ser un gran ejemplo.

A mi asesor M. en C. Miguel Cadena, por esfuerzos, consejos.

Dr. Emilio Sacristán, por su interés y apoyo en este trabajo.

Al Departamento de Cirugía Experimental del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran” por su apoyo, espacio y colaboración para realizar este trabajo y al Departamento de Bioterio por su aportación de animales para este trabajo. Al Departamento de Fisiología de La Facultad de Medicina de CU por su apoyo, aporte y comentarios

A la Dra. Ma. Teresa García, por escucharme, motivarme y alentarme, por ser una gran profesora y amiga.

Dedicatoria

A mi papá Obdulio Aguilar , a mi hermano Pavel Aguilar y a mi hermana Dayana Arizmendi

A Ignacio Acosta Pineda por escucharme, hablarme, leerme.

Índice general

| | |
|---|-----|
| Resumen | iii |
| Agradecimientos | iv |
| Dedicatoria | iv |
| Índice de figuras | vi |
| Capítulo 1. Introducción | 1 |
| Capítulo 2. ANTECEDENTES | 3 |
| 2.1. Anatomía y fisiología del sistema respiratorio | 3 |
| 2.2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) | 6 |
| 2.3. Trasplante pulmonar | 7 |
| 2.4. Falla primaria injerto | 7 |
| 2.5. Edema de isquemia - reperfusión | 11 |
| 2.6. Sistemas de preservación y monitoreo del tejido pulmonar | 11 |
| 2.7. Detección y cuantificación de edema pulmonar | 12 |
| 2.8. Principios básicos de la biompedancia. | 15 |
| 2.9. Espectroscopía de impedancia | 17 |
| Capítulo 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 23 |
| Capítulo 4. JUSTIFICACIÓN | 24 |
| Capítulo 5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS. | 25 |
| Capítulo 6. METODOLOGÍA | 26 |
| 6.1. Grupos de experimentación | 29 |
| Capítulo 7. RESULTADOS | 38 |
| Capítulo 8. DISCUSIÓN | 47 |
| Capítulo 9. CONCLUSIÓN | 50 |
| Bibliografía | 51 |

Índice de figuras

| | | |
|-------|--|----|
| 2.1. | Vías aéreas inferiores | 4 |
| 2.2. | Comparación de un alvéolo en condiciones normales y edematizado | 6 |
| 2.3. | Factores que ocurren tras la muerte cerebral del donador y promueven el daño por isquemia- reperfusión. | 8 |
| 2.4. | Almacenamiento en frío, método clásico de preservación de órganos | 10 |
| 2.5. | Curva de ganancia de peso ocasionado por el incremento de presión venosa pulmonar usada para el cálculo del Kfc. | 14 |
| 2.6. | Circuito equivalente del tejido biológico | 17 |
| 2.7. | Vías de conducción de la corriente a diferentes frecuencias en el tejido | 18 |
| 2.8. | Zonas o regiones de dispersión en el tejido biológico | 19 |
| 2.9. | Diferencia del flujo de corriente en el tejido normóxico e isquémico | 20 |
| 6.1. | Espectrómetro de impedancia y sonda de medición | 27 |
| 6.2. | Interfaz gráfica del espectrómetro | 28 |
| 6.3. | Selección R_{max} , X_{max} y F_{max} . | 29 |
| 6.4. | Metodología de medición de impedancia en pulmones aislados y Perfundidos | 30 |
| 6.5. | Diagrama esquemático del modelo de perfusión de órgano aislado | 31 |
| 6.6. | Interfaz gráfica de usuario del modelo de perfusión de órgano aislado | 32 |
| 6.7. | Elevación de la presión venosa en pulmones aislados y perfundidos | 32 |
| 6.8. | Método de incremento de presión venosa en el sistema de perfusión | 33 |
| 6.9. | Metodología de medición del espectro de impedancia en tejido pulmonar isquémico. | 35 |
| 6.10. | Metodología de medición del espectro de impedancia en pulmones “In situ”. | 36 |
| 7.1. | Cambios de presión arterial pulmonar y ganancia de peso por la elevación de presión venosa pulmonar. | 38 |

| | | |
|------|--|----|
| 7.2. | Resultados en pulmones aislados y perfundidos. Comparación con los cambios en peso. | 40 |
| 7.3. | Análisis de correlación lineal de resistencia y reactancia máximas con respecto al peso. | 42 |
| 7.4. | Cambios de resistencia máxima, reactancia máxima y Kfc durante la perfusión. | 43 |
| 7.5. | Cambios de Cambios de resistencia y reactancia máximas con respecto al tiempo de isquemia. | 45 |
| 7.6. | Mediciones "in situ", valores de resistencia y reactancia máximas en pulmón derecho e izquierdo. | 46 |

CAPÍTULO 1

Introducción

El trasplante pulmonar es una terapia que puede ser efectiva para pacientes que sufren de alguna enfermedad pulmonar terminal [1]. Las patologías capaces de producir daño pulmonar terminal son muy variadas, pero en términos generales pueden dividirse en aquellas de origen obstructivo (EPOC, emfisema), las de tipo intersticial (Fibrosis pulmonar), las de origen infeccioso crónico (fibrosis quística, bronquiectasias) y las de patología vascular (hipertensión pulmonar primaria). El diagnóstico más frecuente es la EPOC [1], según datos obtenidos por el Sistema Nacional de Información en la Salud, la EPOC ocupa el 5o lugar de mortalidad en México [2].

El trasplante pulmonar, como el trasplante de otros órganos ha tenido diferentes desventajas a lo largo de los años, entre ellas se encuentra el tiempo de viabilidad del pulmón a trasplantar que rara vez excede las seis horas, esto se debe a una serie de eventos que ocurren tras la muerte cerebral del donador y transporte del órgano al sitio de trasplante, tales eventos pueden provocar el deterioro del tejido pulmonar y contribuyen a un mal funcionamiento del pulmón una vez trasplantado pudiendo ocasionarle la muerte [1]. Los resultados del trasplante pulmonar muestran una baja supervivencia del paciente trasplantado, de 65-70 % en el primer año y 40-45 % a los cinco años realizado el trasplante [3], las causas de mortalidad dentro del primer año se relacionan con la falla primaria del injerto (FPI) [1]. De acuerdo al reporte de la Sociedad Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón la FPI es de las principales causas de muerte en los primeros 30 días posterior al trasplante y se estima que afecta de un 10 a un 25 % de las personas trasplantadas [4]. La FPI es un mal funcionamiento del órgano trasplantado que ocurre en el receptor en las primeras 72 horas posterior a la cirugía, mantiene una relación del 30 % de éxito en el postoperatorio inmediato, llegando incluso a superar en algunas ocasiones el 50 % [3]. De las principales causas de FPI se encuentran: técnica ventilatoria del donante, tiempo de isquemia del órgano antes de ser trasplantado (preservación) y el llamado fenómeno isquemia-reperfusión [5]. El edema de reimplantación o también denominado edema de isquemia-reperfusión es la principal anomalía fisiológica después de un periodo de isquemia y la detección de la aparición de dicho edema es de gran importancia en pacientes con FPI. El edema se caracteriza por la acumulación anormal de líquido a nivel intersticial y/o alveolar, lo cual dificulta la respiración del paciente [5]. La medición constante del tejido pulmonar antes y posterior al trasplante, puede reducir la incidencia de FPI en pacientes trasplantados. A pesar de que existe una variedad de técnicas (clínicas y experimentales) para evaluación del pulmón, muchas de ellas tienen restricciones para aplicarse al monitoreo de pulmones para trasplante entre las cuales se encuentran: su alto costo, radiaciones ionizantes, poca portabilidad, algunas no son repetibles y otras sólo pueden ser aplicadas de forma experimental, entre otras [6], [7]. Por otro lado en trabajos como [8], [9], [10], [11], [12], [13], se ha introducido el uso de espectroscopía de impedancia, para evaluar tejido isquémico y edema. La espectroscopía de impedancia ofrece algunas características como: capacidad de medición continua, portabilidad,

bajo costo, libre de radiaciones ionizantes [8]. Muchas de estas características son de gran conveniencia para promover el uso de la espectroscopía de impedancia en la investigación y clínica, pudiendo obtener resultados de medición confiables como las técnicas ya existentes pero con la gran ventaja de que es capaz de implementarse al monitoreo de tejido para trasplante.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

2.1. Anatomía y fisiología del sistema respiratorio

El sistema respiratorio es el encargado de la provisión de gases (fundamentalmente oxígeno) al organismo [14]. Los pulmones son los órganos en los cuales la sangre recibe oxígeno del aire y a su vez se desprende dióxido de carbono que es producto del metabolismo celular. Las rutas entre el ambiente y las unidades del intercambio gaseoso de los pulmones (alvéolos) son llamadas vías aéreas y se pueden dividir en vías aéreas superiores e inferiores [14], [15].

Las vías aéreas superiores consisten en: nariz, cavidad oral, faringe y laringe. Sus funciones principales son conducir el aire, humedecerlo y calentarlo, además de prevenir la entrada de materiales extraños [14].

Vías aéreas inferiores. Posterior al paso a través de la laringe, el aire entra en el árbol traqueo-bronquial [14], la tráquea se divide en bronquios principales, que a su vez se fragmentan en bronquios lobulares y luego en segmentarios, después de subdividirse en varias ocasiones se integran los bronquiolos que a su vez se segmentan hasta llegar a los conductos alveolares (Figura 2.1 C)) [14]. Al final de cada conducto alveolar, se encuentran los sacos alveolares. No toda la vía aérea toma parte del intercambio gaseoso debido a que de la tráquea a los bronquiolos no hay alvéolos, así que estos segmentos son considerados únicamente de conducción del flujo aéreo [14]. El oxígeno transportado a través del sistema respiratorio es finalmente llevado al torrente sanguíneo a nivel de los alvéolos donde se realiza el intercambio gaseoso [14]. El epitelio alveolar está formado principalmente por tres tipos de células:

- Neumocitos Tipo I (casi el 95 % de la superficie alveolar), células muy delgadas las cuales son los sitios principales de intercambio gaseoso [15], [16].
- Neumocitos Tipo II, tienen microvellosidades y se cree que es la principal fuente de agente tensoactivo pulmonar (surfactante). Se sitúan en la interfase aire-líquido de los alvéolos y desempeñan un papel importante en la disminución de la tensión superficial del líquido que delimita los alvéolos [15], [16].
- Macrófagos. Juegan un papel importante en la eliminación de bacterias a este nivel [15], [16].

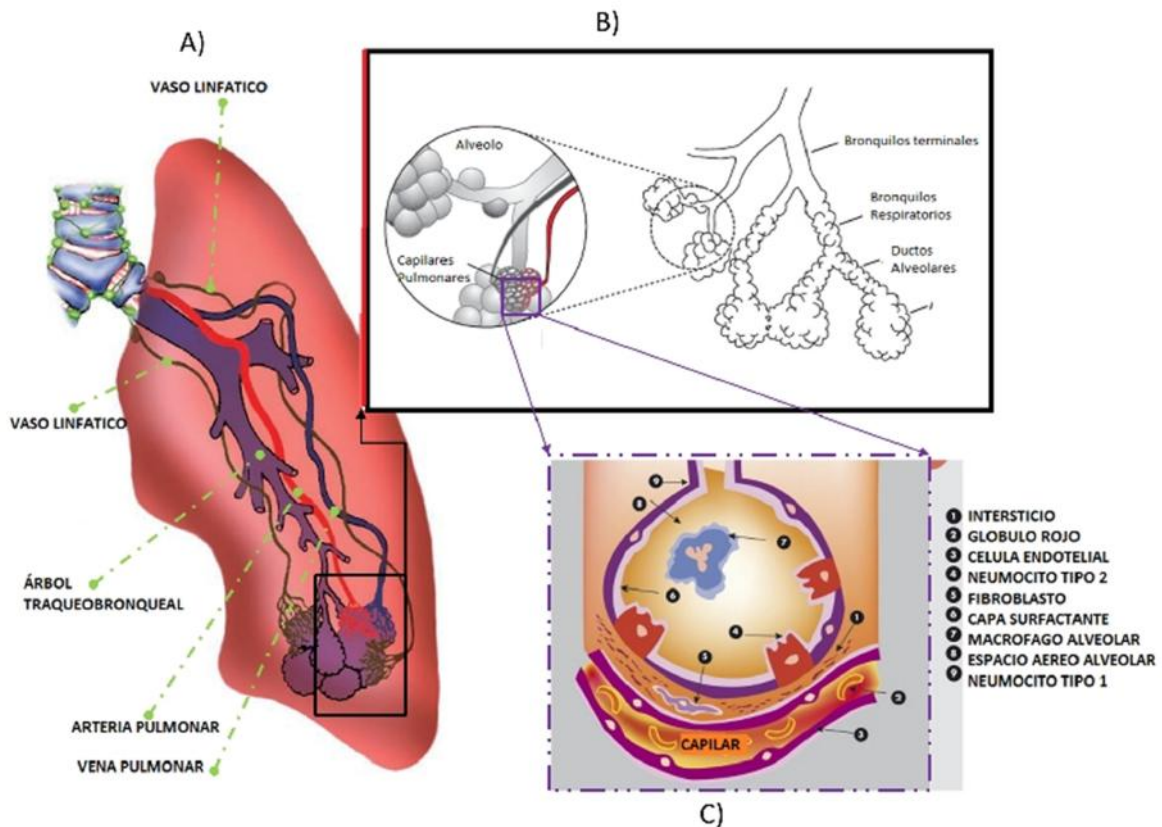


Figura 2.1. A) Vasos linfáticos de las vías aéreas bronquiales, arterias pulmonares y venas. B) Alveolos rodeados por capilares. C) Alvéolo, líquido intersticial. Figura modificada de [16], [15], [17].

Sistema vascular pulmonar. Los vasos sanguíneos del lecho pulmonar también forman una serie de tubos ramificados de la arteria pulmonar hacia los capilares y de regreso a las venas pulmonares. Al principio, las arterias, las venas y los bronquios corren paralelos, pero hacia la periferia del pulmón, las venas se apartan para pasar entre los lóbulos, mientras que las arterias y los bronquios transcurren juntos por el centro de los lóbulos. Los capilares conforman una densa red en las paredes de los alvéolos (Figura 2.1 inciso B). El diámetro de los segmentos capilares es apenas lo suficiente para que pase un glóbulo rojo. La longitud de los segmentos es tan corta que la densa red forma una capa de sangre casi continua a la pared alveolar. El aumento de la presión a niveles elevados en los capilares o la insuflación de los pulmones a volúmenes altos pueden aumentar el estrés de la pared de los capilares provocando daños estructurales, los capilares entonces pierden plasma hacia los espacios alveolares [14], [16].

Los grupos alveolo-capilares son rodeados y soportados por el intersticio el cual es una sustancia que tiene dos compartimientos principales: el área entre el epitelio alveolar y el endotelio de los capilares pulmonares, zona donde se produce la mayor parte del intercambio de gases, además ocupa parte del espacio que rodea bronquiolos, ductos alveolares y sacos alveolares. Los vasos linfáticos y las fibras neurales se encuentran en esta área (Figura 2.1 inciso

A) [16]. El contenido de líquido en esta área puede incrementar más del 30 % antes de que se desarrolle un cambio significativo en la presión [16]. Los vasos linfáticos son encontrados superficialmente alrededor de los pulmones justo por debajo de la pleura visceral y en el denso tejido conectivo que cubre los bronquiolos, bronquios, arterias pulmonares y venas [16]. La función principal de los vasos linfáticos es remover el exceso de fluido y moléculas de proteínas que se fugan fuera de los capilares pulmonares [16].

Equilibrio hídrico en el pulmón. Puesto que la separación entre la sangre capilar y el aire de los pulmones es muy delgada, mantener el alvéolo exento de líquido es muy importante. El intercambio de líquidos a través del endotelio capilar obedece la ley de Starling [16]. La fuerza que tiende a llevar el líquido hacia fuera del capilar es la presión hidrostática capilar menos la presión en el líquido intersticial. La fuerza que tiende a traer el líquido hacia interior es la presión coloidosmótica de las proteínas de la sangre menos la de las proteínas del líquido intersticial [16]. Esta fuerza depende del coeficiente de reflexión que indica la efectividad del capilar para evitar el paso de proteínas a través de ella [16].

El líquido que se filtra dentro del intersticio de la pared alveolar circula a través del espacio intersticial hacia los espacios perivascular y peribronquial dentro del pulmón [16]. Hay numerosos linfáticos que transcurren por el espacio perivascular y ayudan a transportar el líquido hacia los ganglios linfáticos [16]. Cuando dicho equilibrio no puede ser mantenido por alguna anomalía y se excede el contenido de líquido a nivel intersticial o alveolar se conoce como “edema pulmonar” [16].

Edema Pulmonar. Se desarrolla cuando el movimiento del líquido de los vasos sanguíneos al espacio intersticial y en algunos casos al alveolar, excede el regreso de líquido a la sangre por la vía linfática. Ya sea iniciando por un desequilibrio de las fuerzas de Starling o por un daño primario de varios componentes de la membrana alveolo-capilar, la secuencia de intercambio de líquido y acumulación en los pulmones es la misma y puede ser separada en tres etapas [16]:

Etapas 1. Existe un incremento en la transferencia de líquido de los capilares al espacio intersticial [18]. Las uniones capilares endoteliales del pulmón son ampliadas por un incremento de la filtración o por daños tóxicos en la membrana. A pesar del incremento en la filtración, no hay un aumento en el volumen porque existe un incremento del drenaje linfático [18].

Etapas 2. La carga filtrada de los capilares pulmonares al espacio intersticial incrementa por arriba del límite, los linfáticos no son capaces de seguir el ritmo, líquidos y coloides empiezan a acumularse en el compartimento intersticial cercano a los bronquiolos, arteriolas y vénulas.

Etapas 3. Con mayor aumento en la carga filtrada, los límites de volumen de los espacios más compatibles del espacio intersticial se superan y el líquido comienza a acumularse en lugares menos cercanos al intersticio. La membrana alveolo capilar es tan delgada que es inmediatamente cruzada en estos momentos, por lo cual la inundación alveolar ocurre [18].

Dicha inundación decrece la oxigenación pulmonar lo que resulta en un deterioro de la función ventricular izquierda. Este mecanismo conduce a un incremento de la presión capilar pulmonar y empeoramiento del edema pulmonar (ver figura 2.2).

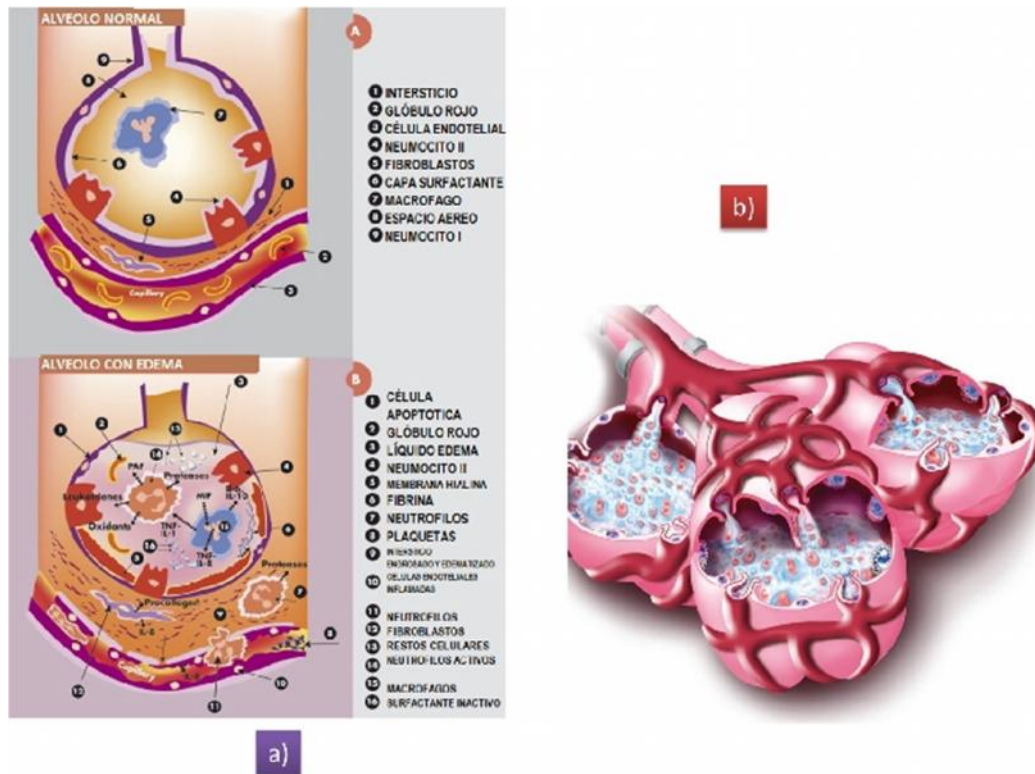


Figura 2.2. A) Comparación de un alvéolo en condiciones normales y con edema intersticial y alveolar. B) Vista en sección transversal de los alvéolos con edema pulmonar. Patología incluye (1) edema intersticial, (2) la congestión de fluido a través del intersticio de la pared alveolar, y (3) secreciones espumosas blancas en los alvéolos. Figura modificada de [16] y [17]

2.2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Las enfermedades obstructivas del pulmón son muy comunes y cada vez ocupan un lugar más importante como causa de mortalidad [19]. La EPOC suele ocurrir en pacientes que presentan emfisema, bronquitis crónica o una combinación de ambas [19]. Se puede caracterizar por falta progresiva de aire, tos crónica, obstrucción de la vía aérea, alteración en el intercambio gaseoso y poca tolerancia a actividades que requieran esfuerzo físico [19]. La prevalencia de la EPOC en países desarrollados va del 3 al 6 % en sujetos mayores de 50 años [1], [19]. En México, tan sólo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias la EPOC se ubicó en el cuarto lugar en la tabla de morbilidad y mortalidad anual. Actualmente, la EPOC ocupa el cuarto lugar en cuanto a mortalidad a nivel mundial y de acuerdo al INEGI en México se ubica como quinta causa de muerte [2], [19].

2.3. Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar es una terapia que puede ser efectiva para pacientes que sufren de alguna enfermedad pulmonar terminal. Las patologías capaces de producir daño pulmonar terminal son muy variadas, pero en términos generales pueden dividirse en aquellas de origen obstructivo (EPOC, emfisema), las de tipo intersticial (fibrosis pulmonar), las de origen infeccioso crónico (fibrosis quística, bronquiectasias) y las de patología vascular (hipertensión pulmonar primaria). Con mucho, el diagnóstico más frecuente es la EPOC [1]. El reporte de la Sociedad Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón del 2011 (ISHLT por sus siglas en inglés) señaló que hasta el 2009, más de 25 000 trasplantes fueron realizados alrededor del mundo a partir del primer trasplante con éxito hecho en la Universidad de Toronto en 1983 [4]. En México el primer trasplante pulmonar fue realizado en el año de 1989 por el Doctor Santillán Doherty. En [20] el Doctor Santillán informó que, durante el periodo del año 1989 al 2003 y de acuerdo con el Centro Nacional de Trasplantes de la Secretaría de Salud, se realizaron solamente 22 trasplantes de pulmón en México. Al igual que en otras partes del mundo, la falta de donadores en México es un gran problema [1], esta carencia de donadores, aunada a otros factores, ha impedido que este procedimiento se consolide en México. Esto tiene como consecuencia un largo tiempo de espera de pacientes que aguardan por un trasplante lo que incrementa la tasa de muertes, tal hecho demanda el uso óptimo de los órganos disponibles en el sentido del cuidado del posible donador, selección del receptor adecuado y manejo del órgano durante su transporte [21], [20]. La viabilidad del pulmón a trasplantar aún se encuentra limitada a un tiempo que rara vez excede las seis horas a pesar de utilizar soluciones especializadas que eviten el deterioro del pulmón, lo cual es una debilidad en el proceso de trasplante ya que el exceder este tiempo podría ser causa de que el trasplante no sea exitoso y muerte del paciente [1].

2.4. Falla primaria injerto

Las causas de mortalidad dentro del primer año posterior al trasplante se relacionan con falla primaria del injerto que ocurre en el receptor en las primeras 72 horas realizada la cirugía [1]. Según datos de la ISHLT tiene relación con un 30 % de éxito en el postoperatorio inmediato y ha sido tratada bajo diferentes nomenclaturas, tales como: “síndrome de isquemia-reperfusión”, “respuesta de reimplantación” o “disfunción precoz del injerto” [3], [4] [22].

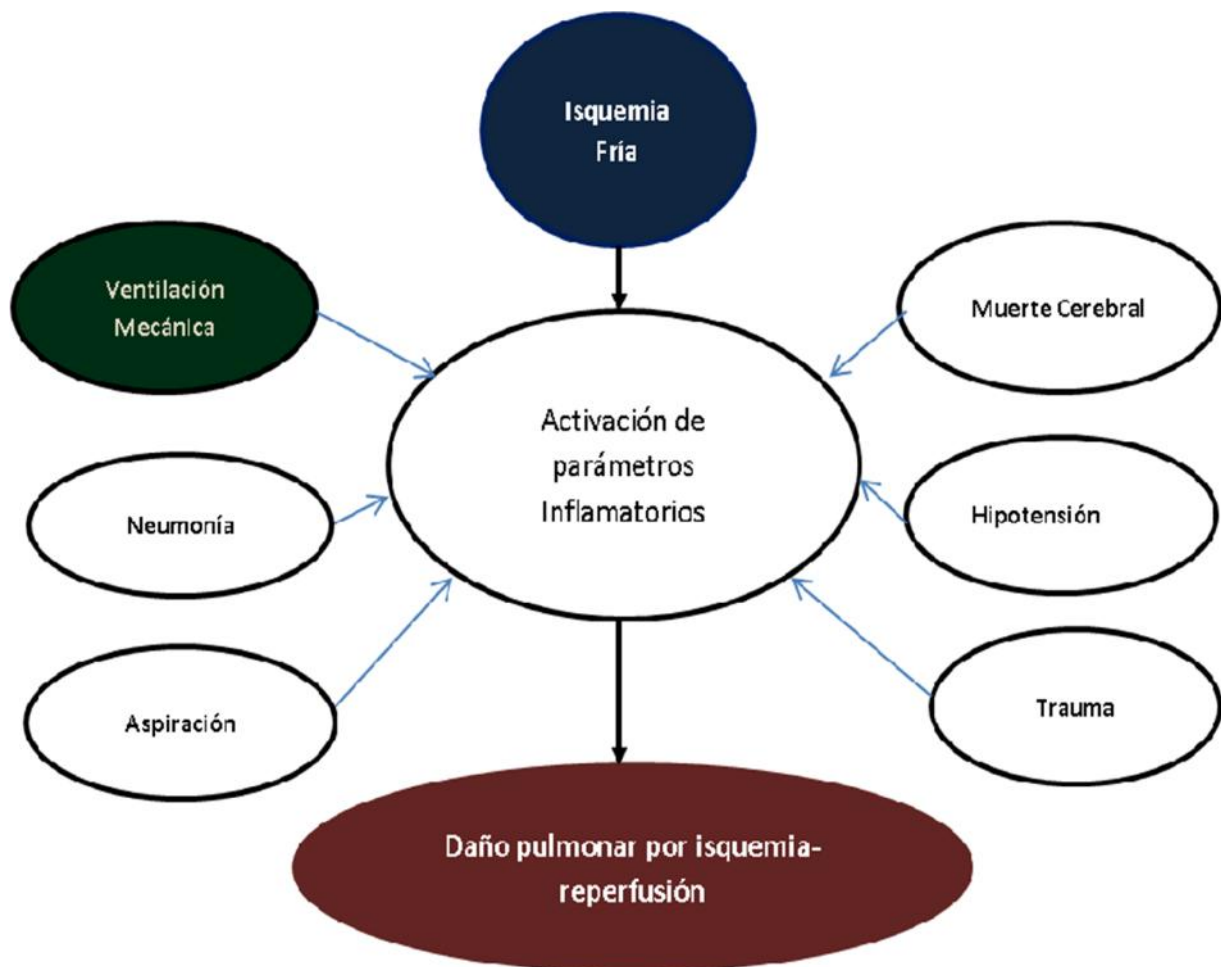


Figura 2.3. El FPI puede ser promovido o agravado por múltiples eventos que ocurren en el donador después de su muerte cerebral. Figura traducida de [5].

La patogenia de la FPI es multifactorial, algunos de ellos involucrados por el manejo del donador mientras es aprobado el trasplante y otros por el manejo del órgano antes de su trasplante (durante la preservación) [3], [5]. A continuación se describen de acuerdo al sitio donde suceden:

2.4.1. Factores que ocurren en el donante

Muerte encefálica. Acontecida la muerte encefálica del donador, se da lugar a una alteración de la homeostasis celular al producirse cambios en la función endocrina junto con una intensa reacción inflamatoria. Estas alteraciones reducen la tolerancia del injerto a la isquemia [22].

Estrategia ventilatoria. La estrategia ventilatoria del donador puede exacerbar la lesión del pulmón que ya ha sido provocada por la respuesta inflamatoria sistémica. No se han llevado a cabo ensayos para definir que modalidad ventilatoria es superior a otra en el cuidado del donante por esto, los beneficios de la estrategia ventilatoria deben ser explorados [22], [23].

La Atelectasia (Disminución de volumen pulmonar) suele ser común en los pulmones de los donadores cadavéricos debida a la ventilación prolongada en posición supina. La prevención de atelectasia puede reducir el trauma por el cierre y reapertura cíclica de regiones pulmonares colapsadas [23], [24], [25].

2.4.2. Factores que ocurren antes del trasplante

Tiempo de isquemia- hipoxia. El periodo de isquemia sucede desde que el órgano es extraído hasta que llega al lugar del trasplante [3]. Durante este periodo el metabolismo anaerobio se convierte en la principal fuente de ATP [3]. Un suministro inadecuado de oxígeno y un ineficiente removimiento de productos de deshecho pueden eventualmente cesar la síntesis de ATP, esto perjudica la función celular, tal como la estabilidad de la membrana celular, y también da lugar a la acumulación de enzimas capaces de generar radicales tóxicos de O_2 [26]. A su vez, la isquemia activa macrófagos que liberan citocinas, estas citocinas activan los linfocitos T y los neutrófilos durante la reperfusión. La activación y acumulo celular de neutrófilos, liberación de radicales libres del oxígeno y activación de enzimas va a lesionar la célula endotelial progresivamente, alterando la permeabilidad de la membrana y ocasionándose edema [5], [27].

Preservación pulmonar (Isquemia fría). El concepto básico de la preservación es conservar la viabilidad del órgano intentando mantener la integridad del tejido a nivel celular desde el momento de la extracción hasta su trasplante [28]. La preservación tiene como objetivos; 1) minimizar el efecto de la isquemia con el fin de mantener la integridad morfológica, bioquímica y funcional del pulmón, 2) que esta integridad se mantenga el mayor tiempo posible y 3) optimizar su función una vez implantado [29]. El método más usado en la preservación de órganos es conservarlos alrededor de $4^{\circ}C$ (isquemia fría o almacenamiento en frío, figura

2.4), donde se espera minimizar el metabolismo del tejido y por lo tanto su consumo de energía, pero estudios han reportado que la preservación pulmonar a $4^{\circ}C$ sólo provoca un decremento de la tasa metabólica de un 5 % en comparación a los $37^{\circ}C$ [29]. A pesar de que la hipotermia es esencial para el almacenamiento del órgano, este factor es asociado con una serie de eventos que también perjudican el estado del tejido [22].

2.4.3. Factores que ocurren en el donador

Reperfusión. Ocurre en el receptor, al entrar el tejido en contacto nuevamente con la circulación sanguínea, aquí se conduce a la liberación de neutrófilos, obstrucción capilar, iniciación y propagación de la cascada inflamatoria. La llegada del oxígeno acarrea la generación de radicales de O_2 tal como se ha descrito con anterioridad, incrementando el daño tisular [5], [27].



Figura 2.4. Método de preservación de órganos estándar. Corazón en hielo.
Figura obtenida de [30]

El aumento de la permeabilidad capilar con edema alvéolo-intersticial, incremento de las resistencias vasculares pulmonares y la pérdida de distensibilidad pulmonar conllevarán a un deterioro de la ventilación, hipoxia, hipercapnia y eventualmente a fallo cardiaco derecho. El surfactante pulmonar se modifica por la isquemia y la reperfusión provocando colapso alveolar, alteración de la relación ventilación/perfusión y descenso de la oxigenación [5], [27].

El fenómeno isquemia-reperfusión, se ha señalado como la principal causa de FPI, por ello la atención de los médicos de trasplante de pulmón se ha enfocado en la evaluación de la técnica de la preservación eficaz y del manejo cuidadoso de los pulmones trasplantados después de la reperfusión, con el fin de reducir la severidad de la lesión por isquemia-reperfusión y la incidencia de fallo primario del injerto [5], sin embargo; la confirmación de la viabilidad del órgano preoperatorio podría ser el único método de evitar el desarrollo de FPI [31].

En base a los aspectos mencionados, los cuidados para prevenir la incidencia de FPI pueden enfocarse en:

1. Cuidado del donador mediante la evaluación de su pulmón, como un intento para seleccionar órganos capaces de manejar un periodo de isquemia sin presentar alguna discapacidad significativa posterior a su reperfusión, ya que a pesar de los perfeccionamientos en las técnicas quirúrgicas y cuidados pre operatorios han mejorado los resultados del trasplante pulmonar, aún se registra una tasa de sobrevivencia muy pobre [5].

2. Cuidado del órgano por medio del mejoramiento del proceso de preservación, con el fin de minimizar el daño pulmonar durante el periodo de isquemia- reperfusión [1], el cual puede ir en diferentes direcciones como:

- a. Mejora de las soluciones de preservación en la que se encuentra inmerso el órgano.
 - b. Innovación en la técnica de almacenamiento, sustituyendo la tradicional isquemia fría o almacenamiento en frío por máquinas que permitan controlar la temperatura, perfusión del órgano, presiones arteriales y venosas, ventilación del órgano.
 - c. Implementación de técnicas de monitoreo del órgano durante su preservación, como una herramienta en el manejo óptimo de dichos órganos.
3. Seguimiento injerto una vez realizado el trasplante por medio de técnicas que no requieran el traslado del paciente del área de cuidados intensivos, que brinden información del funcionamiento del órgano implantado y que sean lo mínimamente invasivas.

2.5. Edema de isquemia -reperfusión

El edema de reimplantación o también denominado edema de isquemia- reperfusión es la principal anomalía fisiológica, después de un periodo de isquemia. Se relaciona con una alteración en la función de la membrana alvéolo-capilar, para lo cual existe un incremento en la resistencia vascular pulmonar, causa una extravasación de líquido hacia el espacio intersticial y alveolar [26], [32], [33]. La medición constante del edema tiene un papel clave en el diagnóstico del edema pulmonar en muchas áreas; sin embargo, las técnicas actuales no proveen información en tiempo real [7], [34], [35].

La cantidad de líquido extravascular presente en el pulmón (LEVP), abarca todo el fluido dentro del pulmón pero fuera del compartimento extravascular. Esto incluye el plasma extravasado, así como el líquido intracelular, fluidos linfáticos y surfactantes. La mayoría de índices clínicos usados para detectar el líquido pulmonar, no son lo suficiente sensibles o específicos para proveer información útil sobre la extravasación y eliminación del LEVP [35].

2.6. Sistemas de preservación y monitoreo del tejido pulmonar

El tiempo de isquemia, las condiciones de preservación del injerto y cuidado del donador son factores directamente asociados a la aparición de la lesión por isquemia -reperfusión, lo que está motivando a que no se analicen solamente distintos líquidos de preservación y de sustancias potencialmente protectoras, sino también la presión a la que se han de perfundir dichos líquidos, la presión de insuflación del injerto y el uso de isquemia caliente durante su preservación y transporte, además de mejorar el cuidado del donador [5], [21], [36]. Por lo que nos encontramos ante una encrucijada de estudios experimentales cuya finalidad es poder determinar las condiciones idóneas de preservación del injerto y manejo del donante que permitan tiempos mayores de isquemia junto con una disminución de la incidencia de la disfunción precoz del injerto. Una técnica ideal para la preservación de los pulmones y otros órganos representaría proveer algunas condiciones en las que se encuentra el órgano naturalmente (temperatura, perfusión del líquido de preservación, insuflación, presión arterial y venosa, entre otras). Una solución prometedora en cuanto a preservación sería implementar un sistema que efectúe la recirculación de una solución de preservación y que facilite la regulación de algunas variables como la temperatura de perfusión, flujo de la solución, ventilación, entre otras. A su vez un paso importante en la investigación de la correcta

preservación es la determinación de indicadores de la calidad del órgano antes de su extracción, durante su preservación- transporte y posterior al trasplante (monitoreo), lo cual puede ayudar a aclarar bajo qué condiciones es posible mantener un pulmón viable por más tiempo [5]. El monitoreo del tejido durante su preservación puede ser un factor importante en el proceso de trasplante, pudiendo apoyar en la investigación del por qué y cómo sucede la lesión en el tejido, en la innovación o mejora de las técnicas de preservación, cuidado del donador y hasta como método para la confirmación de viabilidad antes del trasplante.

2.7. Detección y cuantificación de edema pulmonar

Existen diferentes métodos de cuantificación de edema pulmonar aplicadas en la clínica y en el área de investigación, entre los cuales se encuentran:

Radiografía de tórax. El método más usado para estimar la cantidad de líquido pulmonar presente, la cual se basa en la detección de un número de signos radiológicos considerados como indicadores de congestión pulmonar y edema. Estos criterios han usado grados que corresponden a alguna etapa de edema pulmonar. La radiografía de tórax tiene ventajas como:

- Es un método repetible
- Fácil de obtener
- Puede usarse de forma ambulatoria.

Pese a ello, se ve afectada por la posición, volumen pulmonar y otras anormalidades radiográficas. Además, la tiene poca sensibilidad a pequeños cambios en la cantidad de LEVP [34]. Estudios experimentales en animales han indicado que sólo hay evidencia de LEVP en la radiografía de tórax si el líquido pulmonar incrementa en un 35 %, el diagnóstico depende del observador, al existir muchos reportes de la poca concordancia entre observadores en la interpretación de la radiografía de tórax e incluso entre expertos [32], [37].

Tomografía axial computarizada (TAC). La TAC y sus variantes permiten una mejor evaluación, siendo un método más específico, ya que facilita la visualización multiplanar y tridimensional, pese a ello, no puede ser usada de forma frecuente debido a las radiaciones ionizantes, su uso involucra un costo elevado, además, no puede proveer información diagnóstica en tiempo real, lo cual la descarta como técnica de seguimiento del estado pulmonar [7], [38], [39]. Los avances en métodos de imagen como es la Resonancia Magnética permite una mejor aproximación cuantitativa del líquido pulmonar.

Resonancia magnética (RM). Provee una mejor resolución morfológica que la TAC. Las imágenes por RM son aplicables a las evaluaciones del contenido de líquido pulmonar y su distribución porque la señal de la RM es proporcional a la densidad de protones del tejido. La imagen por RM es:

- No invasiva
- Fácilmente repetible
- Libre de radiación ionizante y particularmente adecuada para la evaluación espacial de la distribución del líquido pulmonar.

El contenido de líquido pulmonar y distribución ha sido estimado en modelos animales in vivo, bajo condiciones normales y varios modelos experimentales de edema [39]. Sin embargo, la aplicación de la Resonancia Magnética también tiene algunos problemas y limitaciones. Uno de ellos es la falta de movilidad del sistema lo que dificulta su uso como sistema de monitoreo.

Termodilución con doble indicador. Dos indicadores son simultáneamente inyectados en la vena cava y muestreada de la arteria femoral. El método calcula el volumen de distribución de los dos indicadores y por medio de la diferencia de ellos el volumen de líquido extravascular [32], [35], [7]. Esta técnica tiene la ventaja de ser portátil. Por muchos años ha sido una herramienta bastante útil; sin embargo, tiene limitaciones significativas, desde que la técnica es invasiva, es relativamente cara y consume mucho tiempo [40].

2.7.1. Métodos “Estándar de Oro”

Evaluación gravimétrica

Los métodos gravimétricos son el “Estándar de Oro”, contra los cuales otros métodos deben ser evaluados [41], [6]. Los cambios en peso son la forma más sencilla de evaluar la ganancia de líquido en pulmones, dentro de los índices más usados se encuentran:

- Cambios peso mojado (pulmón)
- Relación peso mojado /peso seco (pulmón)
- Relación peso mojado (pulmón)/peso corporal

Estas técnicas son fáciles de aplicar de forma experimental y en general solo requieren una balanza lo suficiente sensible y un horno de secado [6].

Medición de la permeabilidad en pulmones aislados

Las preparaciones de pulmones aislados y perfundidos han sido una herramienta estándar para la evaluación del daño vascular por muchas décadas, en esta técnica se monitorean la presión arterial pulmonar (PAP) y la presión venosa pulmonar (PVP) y el peso (W) del pulmón simultáneamente, los cambios en la resistencia vascular, la filtración transvascular y la formación de edema debido al incremento de la presión de la filtración vascular pueden ser detectados.

Los requerimientos de este equipo incluyen transductores de presión y peso (galga extensiométrica), un ventilador, una bomba de perfusión, una trampa de burbujas arterial, un baño maría para controlar la temperatura [42], [43].

Coefficiente de filtración capilar (K_{fc}). El K_{fc} permite evaluar la permeabilidad en pulmones aislados, puede ser repetido algunas veces permitiendo comparaciones estadísticas y ha sido usado extensamente en la detección de daño en pulmones aislados de rata [6]. Se calcula mediante la ecuación 2.1, para ello se realiza una comparación de la ganancia de peso ΔW_t producida por el incremento en PVP, como se muestra en la figura 2.5. Nótese que la curva de ganancia de peso producida por el incremento de PVP está caracterizada por una fase de ganancia rápida la que corresponde al incremento en el volumen pulmonar debida a la distensión de los vasos sanguíneos y, una fase lenta o de filtración, los cambios en la ganancia de peso son evaluados en la fase de filtración ya que dicha etapa refleja la capacidad de la membrana de mantener un flujo o permeabilidad es por ello que al final de la curva la ganancia de peso se hace constante, esto ocurre en condiciones normales. El incremento en la presión venosa debe exceder 5 cmH₂O para asegurar una tasa de filtración que pueda ser fácilmente medible.

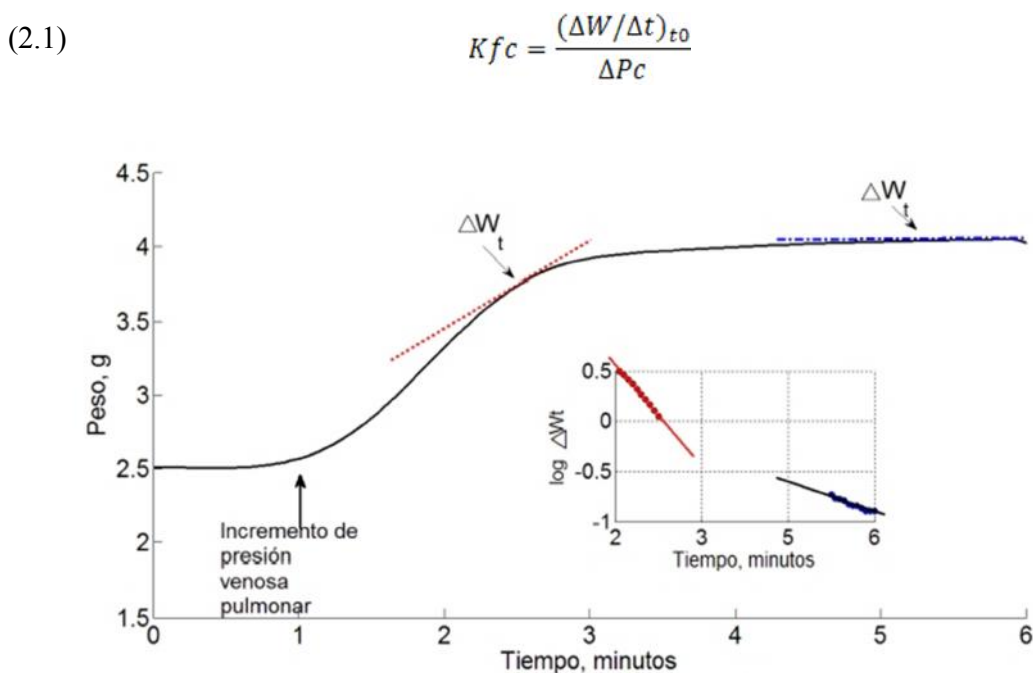


Figura 2.5. Curva de ganancia de peso (W_t) ocasionado por el incremento de PVP. El recuadro muestra el semilogaritmo de W_t en diferentes porciones de la curva. Línea 1: de 2-3 minutos (línea roja), línea 2: de 5-6 minutos (línea azul) Figura realizada en base a [6].

El incremento en la presión capilar de filtración (P_c) se determina mediante el cambio en la presión de doble oclusión medida antes y después del incremento de PVP [44]. El cambio de $(\Delta W_t / \Delta t)_{t_0}$ es estimado mediante la extrapolación logarítmica a tiempo 0 recuadro de la figura 2.5. La desventaja de este método es que sólo es usado de manera experimental y permite pocas mediciones [44].

Como ya se ha mencionado en las secciones anteriores, los diversos impedimentos de los métodos ya existentes para su uso como técnicas de monitoreo han motivado la búsqueda de otras técnicas que puedan ser implementadas, como la evaluación del tejido por medio de la variación de sus propiedades eléctricas, lo que es llamado impedancia bioeléctrica o bioimpedancia. Midiendo la impedancia bioeléctrica en respuesta al paso de una corriente alterna de baja amplitud, el cuerpo produce un valor de resistencia que se puede correlacionar con algunos métodos gravimétricos mediante la corrección apoyándose de la ganancia de peso [35].

2.8. Principios básicos de la bioimpedancia.

La impedancia eléctrica, se define como una medida de la oposición de un material al paso de una corriente sinusoidal alterna (AC). La impedancia extiende el concepto de resistencia descrita por la ley de Ohm en (Voltaje = Corriente * Resistencia) en un circuito en AC, ya que no solo describe la amplitud relativa del voltaje y de la corriente, sino también su fase. Tanto capacitores e inductores pueden causar cambios en la fase, por ello la impedancia es un término que se aplica generalmente a circuitos en CA que contienen ambos elementos [45].

Matemáticamente la impedancia (Z) se describe por un número complejo que consiste en un componente real y una parte imaginaria como:

$$Z = R + jX$$

$$j = \sqrt{-1}$$

donde R , es el valor de resistencia y X de reactancia.

La bioimpedancia es un término usado para describir la respuesta de un organismo biológico a una corriente eléctrica alterna externa, es decir la oposición del tejido biológico al flujo de una corriente eléctrica alterna.

Propiedades eléctricas de los tejidos biológicos

Un electrolito es cualquier sustancia que contiene iones libres, los que se comportan como un medio conductor eléctrico. El tejido vivo, desde este punto de vista es un conductor eléctrico, tanto el líquido intracelular como el extracelular contienen iones libres para migrar. El agua, al ser el principal componente del cuerpo humano, es el principal responsable de que actúe como conductor. Los ácidos, bases y sales reaccionan con las moléculas de agua para formar iones separados. El agua ioniza las sustancias y estos iones dan a la solución la propiedad de conducir electricidad. Las células vivas contienen y están rodeadas por electrolitos, la sangre humana por ejemplo, posee cationes como: sodio, potasio, hidrógeno; aniones con bicarbonato de sodio, cloro, proteínas entre otros. [46].

Propiedades eléctricas de la membrana celular.

La célula por medio de la permeabilidad de la membrana controla el paso a ciertos iones, tal fenómeno está ligado a corrientes eléctricas las cuales pueden cambiar de intensidad rápidamente, debido a la entrada y salida de iones [46].

La bicapa lipídica de la membrana es el importante fundamento de la naturaleza capacitiva (propiedad de un elemento para mantener una carga) de las células y los tejidos. El potencial de la bicapa más el potencial entre la doble capa en cada superficie de la membrana, promueve la existencia de un valor capacitivo [46]. La conductancia (facilidad que ofrece un material al paso de una corriente eléctrica) de la membrana es principalmente gobernada por los canales de iones activos, de los cuales el más importante es la bomba sodio- potasio.

La bomba sodio potasio es un sistema de transporte de iones sodio (Na^+) hacia afuera de la célula, y de iones potasio (K^+) al interior de la misma, donde es necesario el consumo de ATP [46], la bomba sodio potasio es muy importante ya que participa en:

Mantenimiento de la osmolaridad y del volumen celular. Entre el interior y el exterior de la célula existen diferentes niveles de concentración [47], para mantenerla en equilibrio es necesario cierto gasto de energía para igualar la concentración de sodio y potasio en ambos lados de la célula [47].

Transporte de nutrientes. El gradiente producido por el Na^+ impulsa el transporte acoplado (activo secundario) de la mayoría de nutrientes al interior de la célula [47], lo que quiere decir que el fuerte gradiente que impulsa al sodio a entrar en la célula es aprovechado por proteínas especiales de membrana para “arrastrar” otros solutos de interés utilizando la energía que se libera cuando el sodio se introduce en la célula [47].

Potencial eléctrico de membrana. El análisis del comportamiento eléctrico de la membrana celular en reposo puede simplificarse usando un modelo eléctrico pasivo llamado circuito eléctrico equivalente [48]. El circuito equivalente de la membrana permite operar con elementos físicamente bien definidos cuyo comportamiento eléctrico tiene una representación formal [48].

Un modelo común del tejido biológico es su representación con un circuito eléctrico equivalente como el presentado en la figura 2.6. Los elementos que lo forman son: R_e , que representa la resistencia de la parte extracelular del medio; R_i , resistencia de la parte intracelular, y C , capacitancia equivalente originada por la presencia de membranas celulares [48]. Mientras que la capacitancia depende de las características de la membrana del tejido (canales iónicos, ácidos grasos, uniones celulares), su resistencia depende principalmente de las características del fluido intra y extracelular (composición y cantidad), consecuentemente cada tejido tiene características de impedancia diferentes [46].

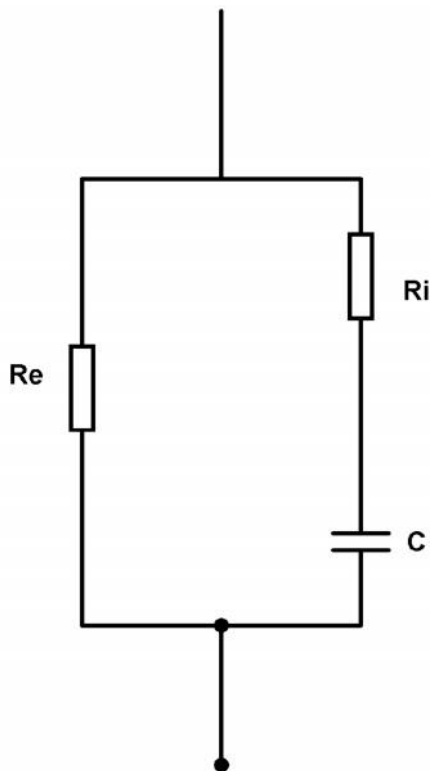


Figura 2.6. Circuito equivalente del tejido biológico. Re: resistencia extracelular, Ri: resistencia intracelular, C: capacitancia equivalente de la membrana celular.

2.9. Espectroscopía de impedancia

La espectroscopía de impedancia (EI) es un término general que incluye la aplicación de corriente eléctrica alterna a diferentes frecuencias, a un material en particular, y el registro de los cambios de voltaje, al atravesar la corriente eléctrica dicho material; así como el análisis subsecuente de la respuesta en frecuencia para producir información útil acerca de las propiedades fisicoquímicas de un sistema [9], [12]. La impedancia de los tejidos biológicos resulta de la interacción de una corriente eléctrica con el tejido a nivel celular o molecular, lo cual depende del rango de frecuencias de interés. Las propiedades dieléctricas de las membranas celulares y sus interacciones con los electrolitos extra e intracelulares pueden medirse en el rango de 1kHz a 10 MHz [49].

La corriente a bajas frecuencias fluye principalmente a través del líquido extracelular debido a la capacitancia de la membrana celular, a altas frecuencias la corriente no puede ser bloqueada por las membranas y se conduce a través del líquido extracelular e intracelular (Figura 2.7).

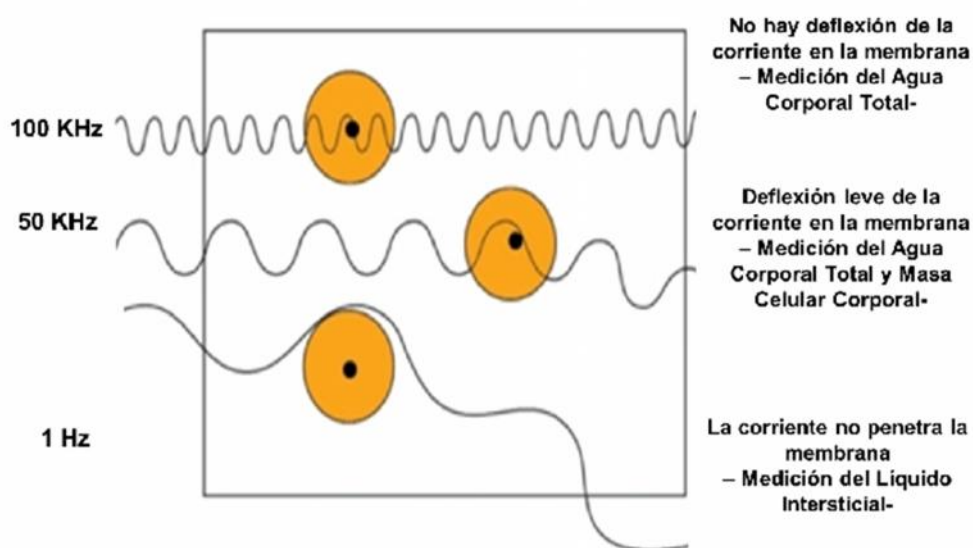


Figura 2.7. Vías de conducción de la corriente a diferentes frecuencias en el tejido [50]

Dispersión en los tejidos. Cuando el valor de impedancia cambia en un rango definido, se dice que existe una región de dispersión, estas regiones se encuentran en rangos particulares para cada tejido y en los tejidos biológicos, existen 3 regiones de dispersión llamadas α , β y γ (Figura 2.8).

- - Zona α . La primera región de dispersión se presenta a bajas frecuencias, generalmente entre 10 Hz y 1KHz. En esta región los cambios de impedancia son pequeños y se deben principalmente a procesos de difusión iónica a un lado de la membrana celular.
- -Zona β . La segunda región de dispersión se presenta entre 10KHz y 10 MHz. En esta región los cambios se relacionan principalmente con la polarización de la membrana celular, la cual actúa como barrera al flujo de iones entre los medios intra y extra celulares. Además, se produce una polarización de proteínas y macromoléculas orgánicas.
- - Zona γ . La tercera región de dispersión se presenta a altas frecuencias (mayores de 100 MHz). En esta región los cambios se asocian al contenido de agua, electrolitos y proteínas de los tejidos.

Estas zonas pueden identificarse en la gráfica reactancia vs frecuencia como los rangos en que se presenta un valor máximo reactivo, la localización de estos máximos depende del tejido analizado [8].

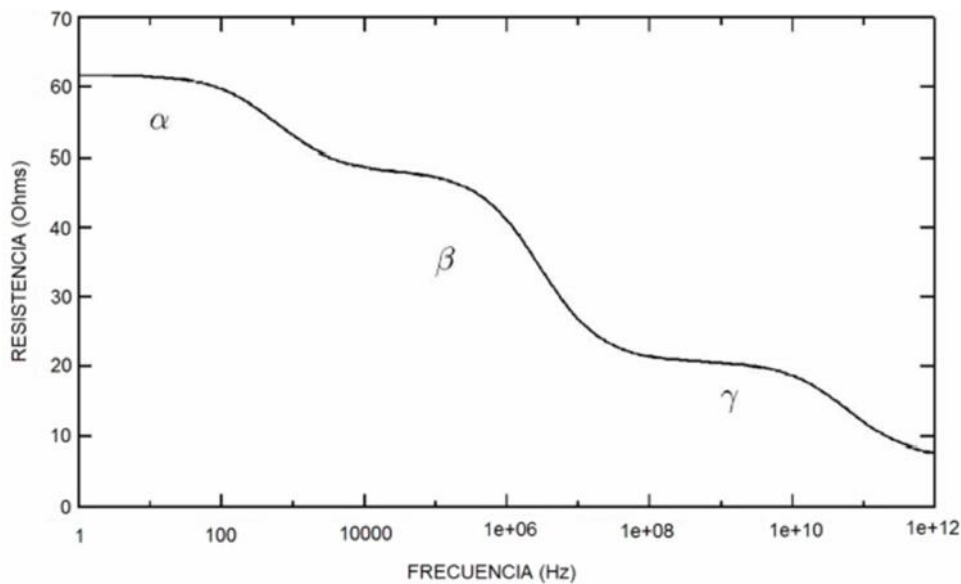


Figura 2.8. Zonas o regiones de dispersión en el tejido biológico [8].

Algunas patologías como la isquemia, infarto o necrosis implican alteraciones celulares que se reflejan como cambios de impedancia. En la mayoría de los casos, el evento es detectado debido a una alteración en los volúmenes extra e intracelular. En la figura 2.9 se ilustra la diferencia del paso de corriente en el tejido normóxico e isquémico. Durante condiciones normales de oxígeno, una cantidad significativa de corriente a baja frecuencia es capaz de fluir a través de los espacios extracelulares. Cuando la isquemia y la consecuente falta de oxígeno (hipoxia) son causadas por cualquier medio, las células no son capaces de generar la suficiente energía para alimentar las bombas iónicas y el líquido extracelular penetra al interior de la célula. Como consecuencia, las células crecen e invaden el espacio extracelular. Esto produce una reducción de la corriente de baja frecuencia que provoca una disminución en este módulo de impedancia a baja frecuencia.

El proceso de necrosis que sigue de un periodo largo de isquemia puede ser también detectado ya que la pérdida de la integridad de la membrana permite la continuidad entre el medio intra y extracelular, por lo tanto la magnitud de impedancia a bajas frecuencias decrece [51]. La extracción de parámetros característicos mediante la implementación de modelos matemáticos ha permitido un mejor estudio y evaluación del tejido isquémico, inflamación y edema [51], [52]. Un ejemplo es la obtención de frecuencia característica (f_{\max}) del centro de la zona de dispersión y el valor de impedancia en dicha frecuencia (Z_{\max}), que pueden utilizarse como parámetros para evaluar inflamación y edema [51]. Se señala que eventos como edema e inflamación en el tejido de vejiga producen movimiento de la frecuencia característica, disminuyendo en la formación de edema e incrementando en inflamación [51]. También se señala que niveles progresivos de edema e inflamación parecen tener efectos contrarios en las características en los extremos del espectro ya que con la inflamación incrementa la impedancia y con el edema decrecen las medidas de impedancia [51], [52].

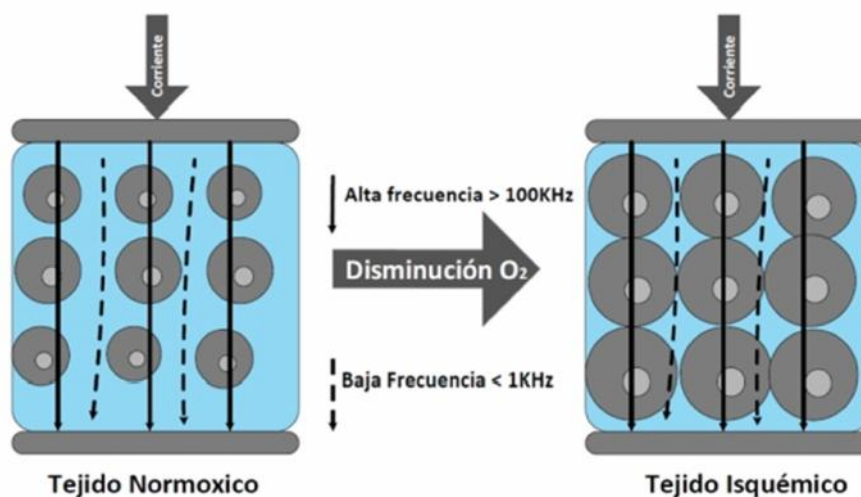


Figura 2.9. Ilustración que muestra la diferencia del flujo de corriente en el tejido normóxico e isquémico, Figura tomada de [8]

El trabajo descrito por Beltrán N. y colaboradores demuestra la utilidad de la extracción de parámetros característicos, donde la extracción de los valores de reactancia y resistencia máxima en la frecuencia central en zona alfa y beta son buenos predictores de problemas derivados de hipoperfusión del tejido gástrico pudiendo indicar el riesgo de shock en pacientes con cirugía cardiovascular, [52], [53].

En general la espectroscopía de impedancia ha demostrado que pueden proveer información la cual no puede obtenerse vía otros métodos de diagnóstico, ofreciendo las siguientes ventajas como uso continuo, es barata, segura, de fácil lectura y portátil, lo cual es bueno para el monitoreo del tejido, puede llevarse a cabo en un laboratorio fácilmente y sin riesgos para el investigador y de igual forma en el sitio donde se encuentre el paciente [49], [54].

Aplicaciones de la espectroscopía en tejidos para trasplante.

Varios trabajos realizados han indicado las ventajas del uso de impedancia en tejido para trasplante [55], [56], [57], [58]. En el caso de tejido renal se indica que la evaluación de la viabilidad del injerto actualmente se enfoca en el monitoreo de presión y flujo durante la preservación por perfusión hipotérmica o en medición de parámetros bioquímicos [55]. La determinación de estos parámetros requiere el uso de máquinas de preservación las cuales no son usadas de forma rutinaria en todos los lugares de trasplante. Sin embargo, aún se puede evaluar mediante una biopsia, la cual es invasiva y no siempre es concluyente [55]. En contraste las mediciones de impedancia proveen información fisiológica y morfológica del tejido y puede usarse como indicador de la condición del injerto [55].

En Ahn HS y cols., indican que es posible medir y diferenciar por medio de impedancia el daño por isquemia- reperfusión en hígado. Los cambios más significativos con respecto al tiempo de isquemia en tejido hepático fueron encontrados a bajas frecuencias en un rango de 120 a 100 KHz [56]. En un trabajo posterior hecho por Cáscales P. y cols., se indica que el mejor indicador encontrado por ellos es el valor de impedancia a 200 Hz el cual incrementa a medida de la formación de edema en el tejido hepático [57]. En general se ha enunciado en diferentes trabajos que las mediciones de bioimpedancia son un buen método de predicción de la viabilidad del injerto. A pesar de los trabajos ya enunciados, no existen referencias del uso de impedancia para determinar la viabilidad del tejido pulmonar.

Mediciones de impedancia en tejido pulmonar

En cuanto al tejido pulmonar existen trabajos dirigidos a la caracterización de sus propiedades eléctricas entre los más destacados se encuentran los trabajos realizados por Suroweic A., en 1987, Noop P., en 1997 en los cuales se discute que el pulmón al ser conformado por millones de sacos alveolares con aire, los cuales conforman la mayor parte del volumen del tejido pulmonar, y una compleja red o vasos conductores sanguíneos alrededor de las paredes alveolares, a diferencia de otros tejidos [59], [60] se observa lo siguiente:

1. La impedancia del tejido pulmonar es elevada con respecto a los demás tejidos debido a los espacios aéreos [59].
2. La impedancia pulmonar es dependiente del contenido de aire siendo mayor su valor cuando incrementa su contenido de aire. Durante la expiración existe un colapso parcial alveolar [60].
3. Las células capilares de pulmón tienen un tiempo de relajación más largo que la sangre [60].
4. La zona de dispersión beta podría reflejar principalmente la polarización de los capilares y las estructuras celulares del epitelio que rodea el alvéolo [60].
5. Existe una influencia en las propiedades eléctricas del pulmón atribuidas a la membrana alveolar y el líquido surfactante [59].
6. En los datos obtenidos en rangos de 10 kHz a 100 MHz, es notable un aumento del tiempo de relajación en las curvas de dispersión [59].
7. El espectro de impedancia del tejido pulmonar depende del contenido de aire, el número de alveolos, el volumen de sangre, el espacio intercelular, células epiteliales y endoteliales [60].

En cuanto a edema pulmonar se refiere, se pueden encontrar trabajos que mencionan lo siguiente:

- a. En mediciones realizadas a 100 KHz de manera transtorácica, la impedancia tiende a disminuir conforme a la severidad del edema, pero las mediciones a esta única frecuencia no son del todo útiles para determinar a qué nivel se encuentra el edema [39].

b. A pesar de existir una relación entre la formación de edema y las mediciones de impedancia realizadas en el tórax, existen pocos trabajos que indiquen que tan sensible es la técnica [23].

c. Debido a la gran variabilidad de valores obtenidos (mayor al 28 %) entre sujetos, resulta conveniente el estudio comparativo por sujeto, estableciendo una línea de base [39].

d. Existe una ligera diferencia entre los valores obtenidos entre pulmón izquierdo y derecho debido a sus diferencias en volumen, los cuales no tienen significancia, pero deben ser tomados en cuenta [38].

e. Los valores de resistencia del pulmón medidos en la superficie de tórax pueden superar los 1000 Ohms [38].

Como ya ha sido mencionado no se han encontrado referencias dirigidas al uso de la espectroscopía de impedancia para el seguimiento del tejido pulmonar para trasplante.

Por otra parte, los trabajos realizados por Nopp [60], Mayer M., [61], Adler A. [23] y Zlochiver S. [38], a pesar de usar espectroscopía de impedancia en pulmones están dirigidos en la formación de una imagen semejante a la tomografía (tomografía de impedancia) y dan énfasis en los cambios de la parte real de la impedancia o en el cambio de la resistividad (Ohms*m) del pulmón. Aunque los trabajos realizados por Fein A, Grossman R y cols. [39], y Lisa Beckmann y cols. [62], reportan mediciones de edema pulmonar por impedancia, sus resultados se enfocan en los cambios de impedancia sin el análisis de los cambios de la parte real e imaginaria por separado. La evaluación simultánea de la parte real (resistencia) e imaginaria (reactancia) durante la formación de edema y los cambios en el contenido de líquido pulmonar es de gran importancia, ya que puede brindar información valiosa y adicional a la que ha sido reportada en los trabajos ya mencionados.

Debido a que la formación de edema pulmonar no sólo involucra cambios en el volumen de líquido intra y extracelular, sino que también cambios a nivel membrana celular, en esta tesis se considera necesario analizar la modificación de la impedancia observando los cambios de la parte relacionada con el volumen intra y extracelular (resistencia) y la relacionada con la membrana celular (reactancia).

CAPÍTULO 3

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen diferentes métodos de cuantificación de edema pulmonar aplicados a la investigación y clínica, todos ellos con diferentes limitantes que no permiten su uso continuo, de forma consecuente no pueden ser adaptados a la técnica de preservación y lo que impulsa la búsqueda de métodos que puedan ser empleados para el monitoreo de tejido para trasplante como ha sido la espectroscopía de impedancia. A pesar de que las mediciones de impedancia han sido propuestas para la evaluación del edema y el monitoreo de tejidos, no existen referencias de su análisis y validación en tejido pulmonar para trasplante. Adicionalmente la mayoría de trabajos enfocados a impedancia pulmonar se orientan en el estudio de la resistividad del pulmón y no en el análisis de los cambios de resistencia y reactancia, lo que puede proveer una mejor evaluación del tejido pulmonar.

CAPÍTULO 4

JUSTIFICACIÓN

El trasplante pulmonar es una terapia que puede ser efectiva para pacientes que sufren de alguna enfermedad pulmonar terminal de las más comunes es la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), que ocupa el 5to lugar de mortalidad en México. El trasplante pulmonar ha tenido diferentes desventajas a lo largo de los años, entre ellas se encuentra el tiempo de viabilidad del pulmón a trasplantar que rara vez excede las seis horas, esto se debe a una serie de eventos que ocurren tras la muerte cerebral del donador y transporte del órgano al sitio de trasplante, tales eventos pueden provocar el deterioro del tejido pulmonar y contribuyen a un mal funcionamiento del pulmón una vez trasplantado pudiendo ocasionarle la muerte (falla primaria al injerto). El 20 % de los pacientes trasplantados presentan falla primaria al injerto y el monitoreo del tejido en el donador y durante la preservación pulmonar puede ser un factor importante en el proceso de trasplante, pudiendo apoyar en la investigación del por qué y cómo sucede la lesión en el tejido, en la innovación o mejora de las técnicas de preservación y como método para la confirmación de viabilidad antes del trasplante. El edema de reimplantación o también denominado edema de isquemia-reperfusión es la principal anomalía fisiológica después de un periodo de isquemia y la detección de la aparición de dicho edema es de gran importancia en pacientes con FPI. A pesar de que existe una variedad de técnicas (clínicas y experimentales) para evaluación del pulmón, muchas de ellas tienen restricciones para aplicarse al monitoreo de pulmones para trasplante entre las cuales se encuentran: su alto costo, radiaciones ionizantes, poca portabilidad, algunas no son repetibles y otras sólo pueden ser aplicadas de forma experimental, entre otras. La espectroscopía de impedancia ofrece algunas características como: capacidad de medición continua, portabilidad, bajo costo, libre de radiaciones ionizantes. Muchas de estas características son de gran conveniencia para promover el uso de la espectroscopía de impedancia en el monitoreo de tejido para trasplante.

CAPÍTULO 5

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

Hipótesis

1. Los cambios en resistencia y reactancia máximas coinciden con los cambios en peso debidos a la ganancia de líquido.
2. Los cambios en resistencia y reactancia máximas concuerdan con los cambios de la técnica estándar de oro Kfc debidos a la formación de edema.
3. Los cambios del tejido pulmonar sometido a un tiempo de isquemia concuerdan con los de impedancia medidos.

Objetivo general

Determinar la validez del uso de espectroscopía de impedancia como indicador del contenido de líquido pulmonar y en consecuencia de la formación de edema para monitoreo de pulmones para trasplante, para lo cual se diseñarán 3 experimentos donde se emulen 3 de los eventos más importantes durante el trasplante (isquemia, perfusión, ventilación). Se determinará la validez mediante su comparación con técnicas estándar de oro como los cambios de peso durante la perfusión pulmonar y con el coeficiente de filtración capilar en diferentes tiempos.

Objetivos específicos

1. Comparar los cambios de resistencia y reactancia máxima con técnicas estándar de Oro (Kfc) para validar su uso como técnica de medición de edema pulmonar.
2. Analizar los cambios de resistencia y reactancia durante el tiempo de isquemia.
3. Analizar los cambios de resistencia y reactancia de pulmones conectados al ventilador y estáticos.

CAPÍTULO 6

METODOLOGÍA

Como parte de la validación de la espectroscopía de impedancia como técnica para determinar edema pulmonar y monitoreo de pulmones para trasplante, se realizó un diseño EXPERIMENTAL donde se midieron los cambios del espectro de impedancia en pulmones de rata en tres grupos, los cuales fueron seleccionados de acuerdo a algunos de los eventos señalados como factores promotores de daño por isquemia- reperfusión (reperfusión, isquemia, ventilación):

1. Medición de impedancia en pulmones aislados y perfundidos. Siendo el grupo principal de estudio ya que permitió hacer la comparación con las técnicas estándar de oro. El pulmón fue perfundido y ventilado mientras fue pesado, simultáneamente se midieron la presión arterial y venosa pulmonar. En este grupo el tejido pulmonar se sometió a incrementos de presión venosa con un doble fin:

a. Determinar la variación de los valores de impedancia con respecto al contenido de líquido en el pulmón.

b. Realizar el cálculo del coeficiente de filtración capilar en los tiempos donde se incrementó la presión venosa pulmonar.

2. Medición de impedancia en isquemia. Recordando que el pulmón es de los órganos con menos tolerancia al tiempo de isquemia, se esperó ver cambios en los valores de resistencia en un corto plazo. Debido a que no se encontraron referencias de estudios semejantes a este, se propuso dicho estudio como piloto para encontrar la varianza de los datos y consecuentemente usarse para evaluar el tejido durante su preservación.

3. Medición de impedancia "In situ". Comprendió dos subgrupos, la medición durante la ventilación mecánica del tejido y la medición durante el pulmón estático. De acuerdo a la literatura, los valores de impedancia se ven influenciados por el contenido de aire, por lo cual, este grupo fue parte del estudio piloto para determinar en qué cantidad varían los valores de medición con respecto a la ventilación en pulmones de rata.

Manejo de los animales. En los 3 grupos se usaron ratas adultas tipo Wistar clínicamente sanas (sin signos de enfermedad) con un peso corporal entre 300 - 400g y sin procedimientos quirúrgicos previos. Los animales usados en esta tesis, fueron aportados por el Bioterio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran". El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Animales del Instituto, y se encuentra registrado con la CLAVE: CEX- 36-10/ 11-1 (ÁPENDICE A). Todos los animales usados fueron manejados de acuerdo a la NOM 062-ZOO-1999.

Anestesia. Las ratas fueron anestesiadas vía intraperitoneal con una dosis única de Ketamina - Xilacina (70mg/kg + 6 mg/kg) con efecto aproximado de 60 a 80 min, tiempo suficiente para llevar a cabo el procedimiento quirúrgico y sin necesidad de otro tipo de anestesia [63]. Las ratas fueron sacrificadas al finalizar el experimento.

Técnica quirúrgica. Una vez anestesiada la rata, se realizó traqueotomía a través de la cual se introdujo un catéter (#16) para su intubación. Inmediatamente después el catéter se conectó a un ventilador (Kent Scientific) con un volumen corriente de 10 ml/kg, con frecuencia respiratoria de 60 respiraciones por minuto y presión final espiratoria positiva de 2-3cmH2 O.

Espectrómetro de impedancia. El espectrómetro de impedancia (Figura 6.1) utilizado es un instrumento de investigación que mide la impedancia compleja continua del tejido en un rango de 215 Hz a 1 MHz (con 23 frecuencias de estimulación) a través del método de demodulación paralela y conversión digital descrito por Salah Othman [64].

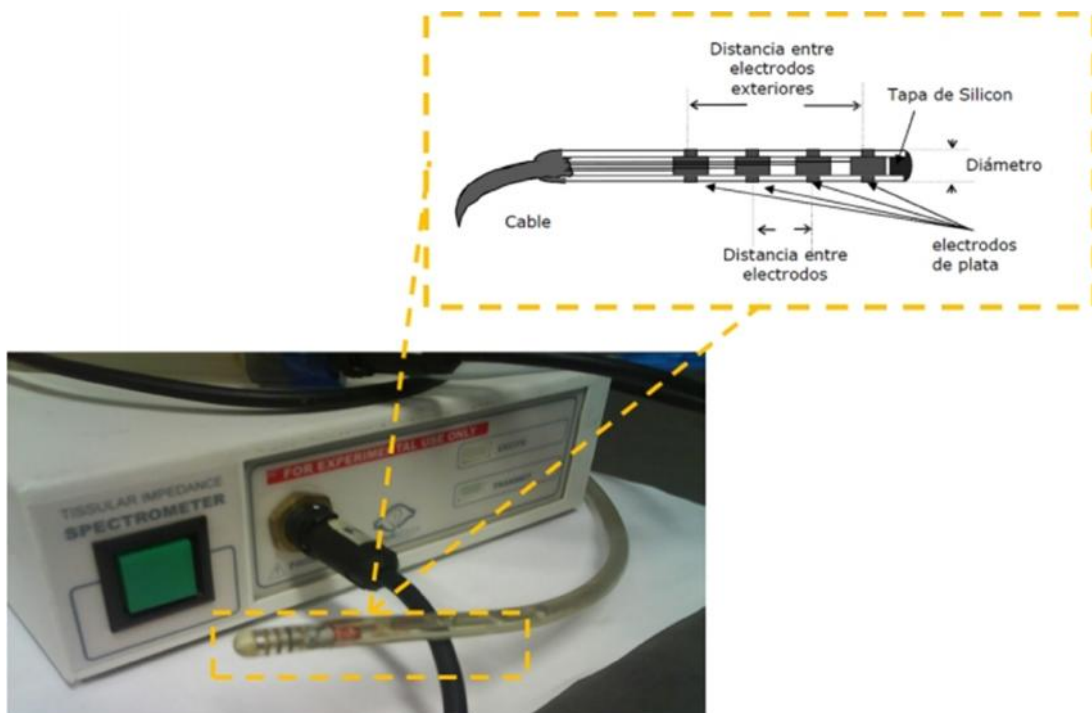


Figura 6.1. Espectrómetro de impedancia y sonda de medición con los cuatro electrodos. El sistema consta de una sonda con cuatro electrodos de plata-cloruro de plata (Ag/AgCl) colocados en uno de sus extremos. Los electrodos son anillos circulares separados coaxialmente a una misma distancia. Los dos electrodos exteriores inyectan corriente al tejido circundante y los dos electrodos interiores miden el voltaje resultante. Figura adaptada de [9]

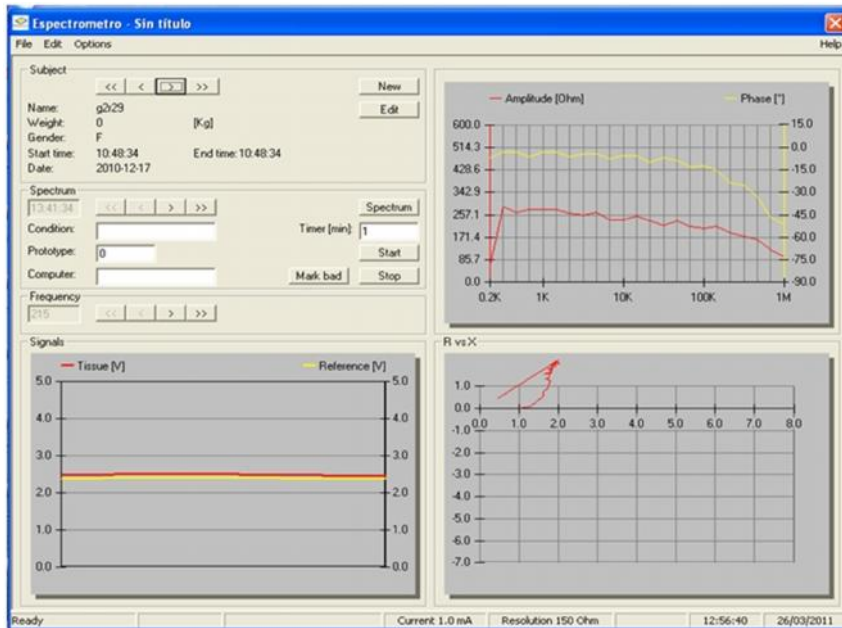


Figura 6.2. Interfaz gráfica de usuario del equipo de espectrómetro, dicha interfaz esta enlazada a Microsoft Access.

El equipo cumple con estándares de regulación internacionales como la BS EN 60601

1:1990 y la ANSI/AAMI ES1:1993 y fue desarrollado por Innovamédica S.A [65]. El sistema consta de una sonda con cuatro electrodos de plata-cloruro de plata (Ag/AgCl) colocados en uno de sus extremos. Los electrodos son anillos circulares separados coaxialmente a una misma distancia uno del otro [9]. Los dos electrodos exteriores inyectan corriente al tejido circundante y los dos electrodos interiores miden el voltaje resultante [66], [67]. La sonda fue colocada de forma transversal en la cara externa del pulmón izquierdo a una distancia media entre el ápex y la base. El espectrómetro cuenta con una interfaz gráfica de usuario que permite la adquisición y visualización de los valores tanto de Amplitud y Fase como de Resistencia y Reactancia, además dicha interfaz esta enlazada a Microsoft Access, donde se guardan los valores de reactancia, resistencia, amplitud, fase y tiempo (figura 6.2) [8]. Esto permite acceder a los datos obtenidos en cada experimento.

Selección de parámetros. Como se ha mencionado la obtención de parámetros característicos es de gran ayuda para la evaluación del tejido por espectroscopía de impedancia, uno de ellos es la frecuencia central en la zona de dispersión y el valor de impedancia en esa frecuencia. La selección de los valores usados en estos estudios se muestra en la fig. 6.3. F_{\max} o frecuencia máxima es una de las 23 frecuencias de excitación del equipo en la que la reactancia mostró su valor máximo reactivo (X_{\max}), dicho valor de frecuencia será supuesto como la frecuencia central (F_{\max}) del tejido pulmonar en zona beta. R_{\max} , es el valor de resistencia perteneciente a dicha frecuencia central.

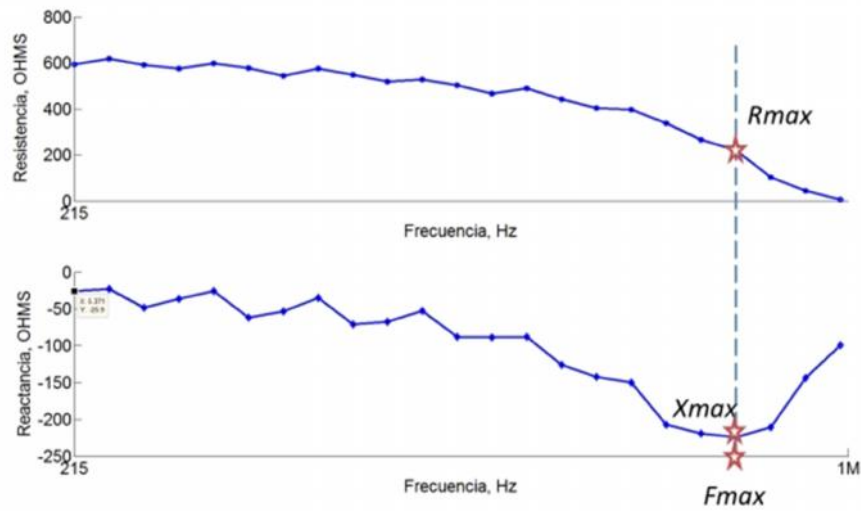


Figura 6.3. Selección R_{max} , X_{max} y F_{max} . Los puntos son indicados por la estrella.

6.1. Grupos de experimentación

6.1.1. Grupo 1. Medición de impedancia en pulmones aislados y perfundidos

Este experimento, puede describirse en tres pasos generales (Fig. 6.4); 1) Obtención del bloque pulmonar, 2) Modelo de perfusión de órgano aislado, 3) Medición del espectro de impedancia. Todos ellos se explican a continuación:

1) Obtención del bloque pulmonar. Después de que las ratas fueron intubadas, se les realizó esternotomía media mediante la separación de los tejidos a lo largo de las líneas naturales de despegamiento, sin necesidad de cortar (disección roma) y se disecaron las venas cavas, craneal y caudal, así como arterias aórtica y pulmonar. Posteriormente se refirieron con sutura seda de 4-0. Se administró heparina (Inhepar, Pisa. México) en una dosis total de 300 UI en el ventrículo izquierdo. El tejido pulmonar fue lavado con solución salina a una presión de 15 mmHg y un flujo de 6 ml/min. Posterior a la extracción, el bloque cardiopulmonar de rata fue montado en un modelo de perfusión de órgano aislado (Figura 6.4 inciso 2) para lo cual se envolvió en una maya de plástico para facilitar su colocación en el sensor de peso, el bloque pulmonar fue perfundido a través de la arteria pulmonar mediante una bomba peristáltica (Masterflex modelo 7523-30 Kent Scientific) a un flujo constante de 7-8ml/min; se utilizó solución salina durante la perfusión, manteniéndola a 37°C por medio de un baño maría (Polyscience). Se registraron de manera continua la presión arterial pulmonar (PAP), la presión venosa pulmonar (PVP) y el peso (W) mediante transductores de presión (Kent Scientific p-23) y fuerza (1 muestra por segundo). El bloque se mantuvo ventilado a través de la cánula traqueal con aire ambiente al 21 % O_2 :

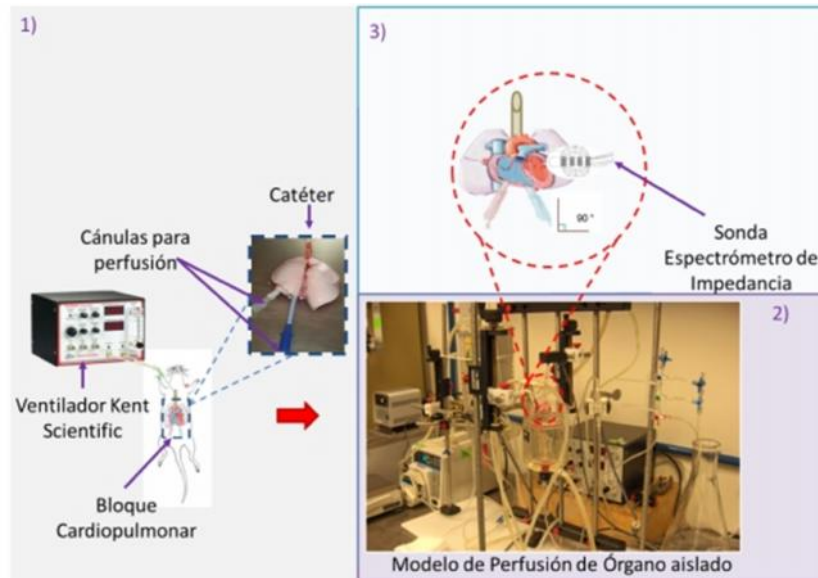


Figura 6.4. Metodología del uso de espectroscopía de impedancia en pulmones aislados y perfundidos. 1) Obtención del bloque pulmonar, 2) Colocación en el modelo de perfusión de órgano aislado, 3) Colocación de la sonda de medición del espectrómetro.

2) Modelo de perfusión de órgano aislado. El sistema completo para el modelo de perfusión de órgano aislado (Fig. 6.5) fue conectado a una tarjeta de adquisición de datos (DT300, Data Translation, Inc.) adquiriéndose a una frecuencia de 1Hz, para ello se diseñó una interfaz gráfica de usuario en Matlab 2008b (Matworks, Inc), la cual despliega los datos de forma gráfica y numérica (Figura 6.6). La interfaz gráfica se programó de acuerdo a las recomendaciones del usuario del modelo de perfusión, se le agregaron alarmas que indicaban el incremento de la presión venosa así como su regreso al valor basal.

Las elevaciones de PVP se logran aumentando la altura de la salida de la solución en la columna del modelo de perfusión (Figura 6.5 parte 7). Se analizaron los cambios de resistencia máxima y reactancia máxima donde existió ganancia de peso, además se realizó el cálculo del K_{fc} por la ecuación antes descrita (ec. 2.5) para su correlación con dichos cambios de impedancia.

3) Medición del espectro de impedancia. La sonda del equipo de espectroscopía fue colocada en el pulmón izquierdo con ayuda de la maya plástica con la que se envolvió el paquete pulmonar, la medición fue tomada de forma continua por lo cual sólo se midió el pulmón izquierdo. Se consideró el pulmón izquierdo por estar formado por un único lóbulo (en rata), además que el intercambio de la sonda de un pulmón a otro implicaría el movimiento del sensor de peso, ocasionando errores. Se realizó la medición de espectros de impedancia continuos, tal como lo permite el equipo, con duración aproximada de un espectro por minuto durante 50 minutos.

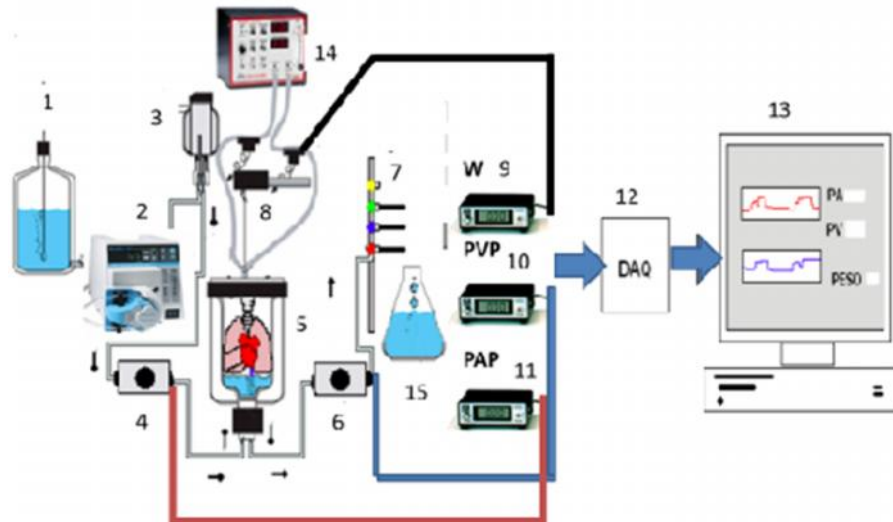


Figura 6.5. Diagrama esquemático del modelo de perfusión de órgano aislado. 1. Solución de perfusión, 2. Bomba de perfusión 3. Atrapa burbujas, 4. Sensor de presión invasiva PAP, 5. Vaso aislador de órganos, 6. Sensor de presión invasiva PVP, 7. Columna de salida, 8. Sensor de peso, 9. Pre- amplificador PAP, 10. Pre- amplificador PVP, 11. Pre- amplificador peso, 12. Tarjeta de adquisición (Data Translation, DT300), 13. Interfaz gráfica de usuario. 14. Ventilador, 15. Contenedor de líquido de salida

DISEÑO EXPERIMENTAL. Debido a que no se encontraron estudios semejantes, se propuso un tamaño de la muestra igual a 22 ratas Wistar clínicamente sanas con un peso corporal entre 300 y 400g. Durante la perfusión se propusieron 6 elevaciones de *PVP* en diferentes tiempos los cuales corresponden a: 10, 20 y 40 minutos a $PVP = 7$ mmHg, y 13, 23 y 43 minutos a $PVP = 10$ mmHg con una duración de 3 minutos cada una, con el fin de obtener varias mediciones en un experimento de 50 minutos de duración (Figura 6.7). Después de ambos incrementos se regresó a la *PVP* basal como se muestra en la gráfica. El incremento se logra mediante la elevación de la altura de salida del líquido de perfusión (Figura 6.8)

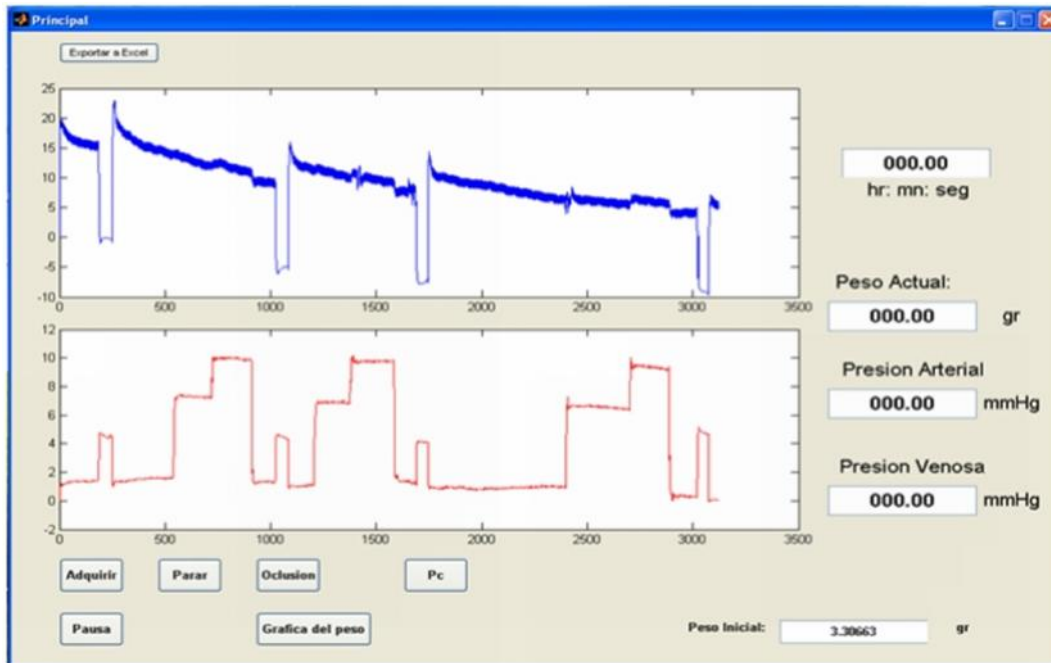


Figura 6.6. Interfaz gráfica de usuario del modelo de perfusión de órgano aislado. El sistema fue conectado a una tarjeta de adquisición de datos (DT300, Data Translation, Inc) adquiriéndose a una frecuencia de 1Hz, por ello se programó la interfaz gráfica en Matlab. Contiene alarmas que indican el incremento de presión venosa pulmonar así como su regreso al valor basal.

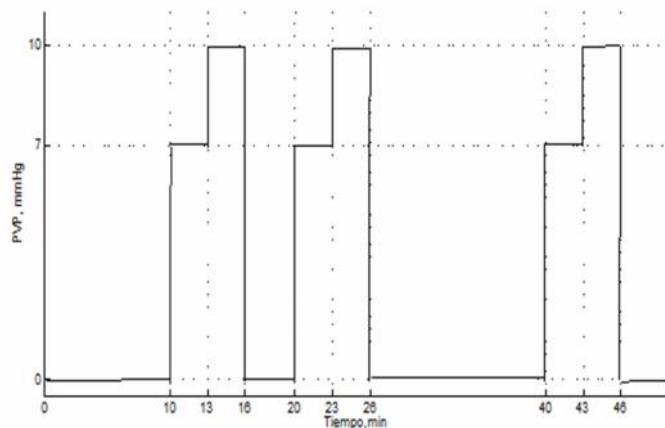


Figura 6.7. Diseño experimental. Elevación de la presión venosa (PVP) a diferentes tiempos. 10, 20 y 40 minutos a $PVP=7$ mmHg, y 13, 23 y 43 minutos a $PVP=10$ mmHg con una duración de 3 minutos cada una.

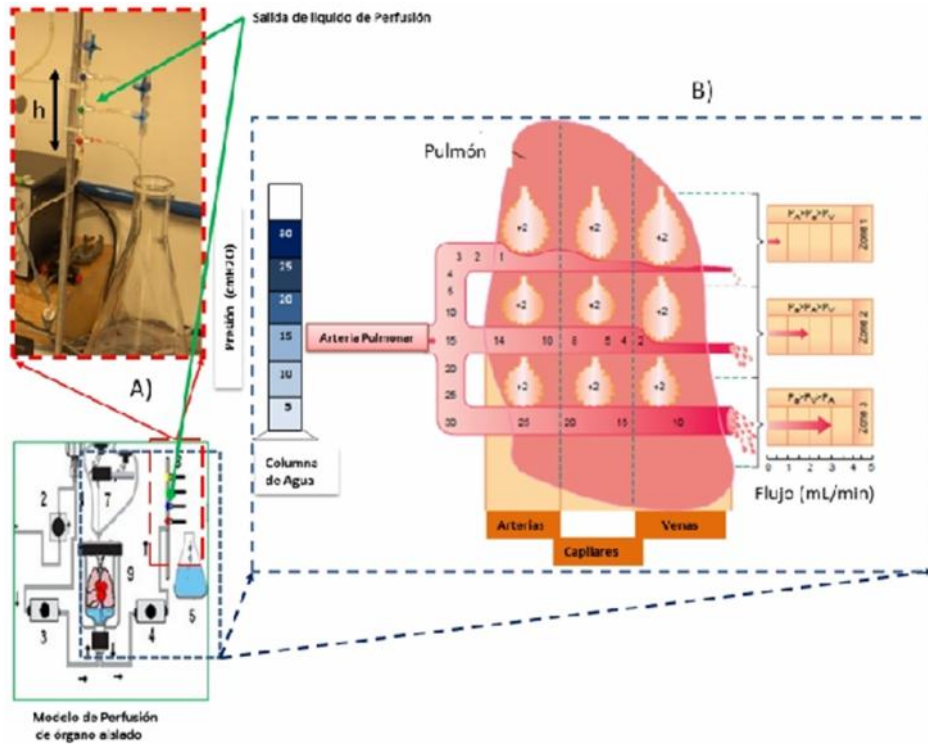


Figura 6.8. Método de incremento de presión venosa en el sistema de perfusión (fig. 6.5). El incremento se logra mediante el aumento de la altura de salida del líquido de perfusión en A). B) El aumento en la presión venosa resulta en una disminución de la resistencia vascular para que los vasos puedan expulsar un mayor flujo mediante la distensión de los mismos.

ANÁLISIS DE DATOS. El análisis se divide en dos etapas, la primera es la comparación de los valores de R_{\max} y X_{\max} con respecto al peso y la segunda es la comparación de R_{\max} y X_{\max} con respecto al K_{fc} . En ambos casos se realizó una ANOVA de medidas repetidas tomando como factores intra-sujeto: Tiempo de Perfusión (TP) y Nivel de Presión Venosa (NPV), considerando un valor de significancia de $p < 0.05$. En la primera etapa se clasificaron los valores de acuerdo a la Tabla 1. Entendiéndose $W_{t,p}$, $R_{\max,t,p}$ y $X_{\max,t,p}$ con como la medida de peso, reactancia máxima y resistencia máxima en el tiempo “ t ” a presión venosa pulmonar “ p ”. Es decir, para fines prácticos se buscaron valores representativos de cada etapa del experimento.

| Factores intrasujeto | | | Variables respuesta | | |
|----------------------|----|-----|-------------------------|-------------------------|-------------|
| | | NPV | $R \text{ máx}_{t,p}$ | $X \text{ máx}_{t,p}$ | $W_{t,p}$ |
| | 0 | 0 | $R \text{ máx}_{0,0}$ | $X \text{ máx}_{0,0}$ | $W_{0,0}$ |
| | 17 | 0 | $R \text{ máx}_{17,0}$ | $X \text{ máx}_{17,0}$ | $W_{17,0}$ |
| T | 30 | 0 | $R \text{ máx}_{30,0}$ | $X \text{ máx}_{30,0}$ | $W_{30,0}$ |
| I | 50 | 0 | $R \text{ máx}_{50,0}$ | $X \text{ máx}_{50,0}$ | $W_{50,p}$ |
| E | 10 | 7 | $R \text{ máx}_{10,7}$ | $X \text{ máx}_{10,7}$ | $W_{10,7}$ |
| M | 20 | 7 | $R \text{ máx}_{20,7}$ | $X \text{ máx}_{20,7}$ | $W_{20,7}$ |
| P | 40 | 7 | $R \text{ máx}_{40,7}$ | $X \text{ máx}_{40,7}$ | $W_{40,7}$ |
| O | 13 | 10 | $R \text{ máx}_{13,10}$ | $X \text{ máx}_{13,10}$ | $W_{13,10}$ |
| | 23 | 10 | $R \text{ máx}_{23,10}$ | $X \text{ máx}_{23,10}$ | $W_{23,10}$ |
| | 43 | 10 | $R \text{ máx}_{43,10}$ | $X \text{ máx}_{43,10}$ | $W_{43,10}$ |

Tabla 1. Selección de datos para su análisis con respecto al peso

Posterior a ello se realizó una regresión lineal entre los cambios de R_{max} y X_{max} versus la ganancia de peso, con el fin de observar la correlación de R_{max} y X_{max} con el peso (W). Debido a las diferencias entre sujetos los datos fueron normalizados con respecto a su valor inicial.

En la segunda etapa se clasificaron los valores de acuerdo a la Tabla 2.

Tabla 2. Selección de datos para su análisis con respecto al Kfc

| Factores intrasujeto | | | Variables respuesta | | |
|----------------------|----|-----|-------------------------|-------------------------|---------------|
| | | NPV | $R \text{ máx}_{t,p}$ | $X \text{ máx}_{t,p}$ | $Kfc_{t,p}$ |
| T | 10 | 7 | $R \text{ máx}_{10,7}$ | $X \text{ máx}_{10,7}$ | $Kfc_{10,7}$ |
| I | 20 | 7 | $R \text{ máx}_{20,7}$ | $X \text{ máx}_{20,7}$ | $Kfc_{20,7}$ |
| E | 40 | 7 | $R \text{ máx}_{40,7}$ | $X \text{ máx}_{40,7}$ | $Kfc_{40,4}$ |
| M | 13 | 10 | $R \text{ máx}_{13,10}$ | $X \text{ máx}_{13,10}$ | $Kfc_{13,10}$ |
| P | 23 | 10 | $R \text{ máx}_{23,10}$ | $X \text{ máx}_{23,10}$ | $Kfc_{23,10}$ |
| O | 43 | 10 | $R \text{ máx}_{43,10}$ | $X \text{ máx}_{43,10}$ | $Kfc_{43,10}$ |

Entendiéndose $K_{fc_{t,p}}$, R_{max} y X_{max} como la medida de peso, reactancia o resistencia en el tiempo “ t ” a presión venosa pulmonar “ p ”. Retomando la curva de peso provocada por el incremento en PVP (Fig. 2.5, capítulo 2), existen dos etapas de ganancia de peso, la fase rápida, que dura el primer minuto y que es ocasionada por el aumento de volumen del paquete pulmonar y la segunda la cual es relacionada a la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar [44]. En este estudio se seleccionaron los valores de R_{max} y X_{max} obtenidos en el segundo minuto de la ganancia de peso. En ambas fases se usó una prueba Tukey - Kramer para realizar la comparación entre grupos.

6.1.2. Grupo 2. Medición de impedancia en tejido pulmonar isquémico

Obtención del bloque pulmonar. Se realizó esterenotomía media mediante la separación de los tejidos a lo largo de las líneas naturales de despegamiento, sin necesidad de cortar (dissección roma) y se disecaron las venas cavas craneal y caudal, así como arterias aortica y pulmonar. Se administró heparina (Inhepar, Pisa. México) en una dosis total de 300 UI en el ventrículo izquierdo, el tejido pulmonar fue lavado con solución salina.

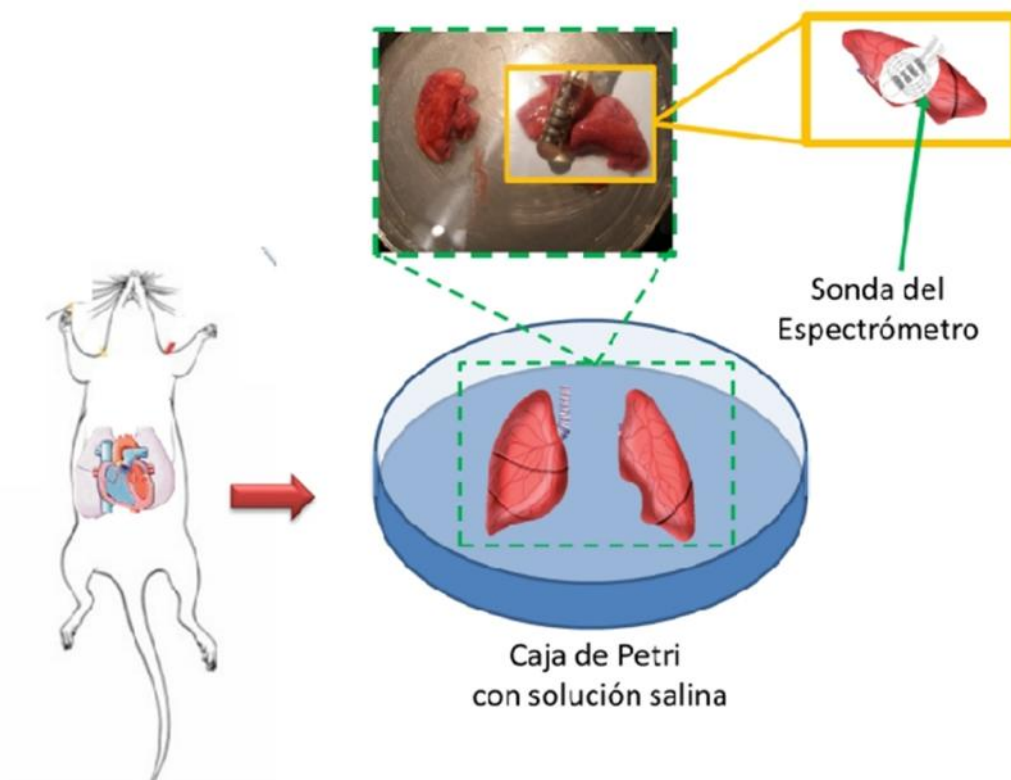


Figura 6.9. Metodología de medición del espectro de impedancia en tejido pulmonar isquémico. Los lóbulos fueron colocados en una caja de petri con solución salina.

DISEÑO EXPERIMENTAL. Se utilizaron 7 ratas Wistar macho y hembra, clínicamente sanas, con un peso corporal entre 300 y 400g. Los lóbulos fueron colocados en una caja de petri con solución salina.

Medición del Espectro de Impedancia. Se tomó una única medición del espectro de impedancia en los minutos 0 (control), 30, 60.

ANÁLISIS DE DATOS. Se realizó una ANOVA de muestras repetidas con los factores intra-sujeto; tiempo de isquemia. Las variables de respuesta fueron R_{\max} y X_{\max} , proponiendo un valor de significancia de $p < 0.05$.

6.1.3. Grupo 3. Medición de impedancia en tejido pulmonar “In situ”

Medición del espectro de impedancia en pulmones con ventilación mecánica. Se propuso una $n=9$, se utilizaron ratas Wistar clínicamente sanas con peso corporal de 300 a 400 gramos. Se les realizó esternotomía media y se les colocó la sonda de medición de impedancia directamente en el pulmón izquierdo haciéndose una única medición, posteriormente se midió el pulmón derecho en el segundo lóbulo (Fig. 6.10).

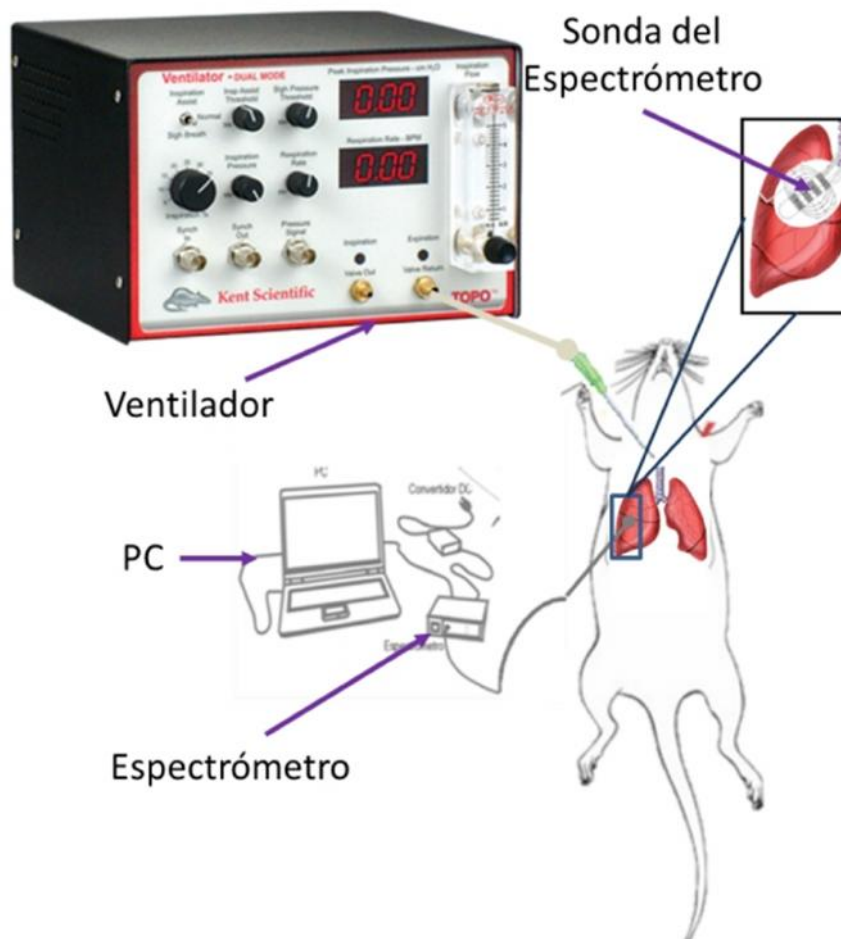


Figura 6.10. Metodología de medición del espectro de impedancia en pulmones “In situ”. La sonda de medición de impedancia fue colocada directamente en los lóbulos pulmonares (izquierdo y derecho).

Medición del espectro de impedancia en pulmón estático (Apnea). Se les realizó esternotomía media a 7 ratas Wistar clínicamente sanas con peso corporal de 300 a 400 gramos, las mediciones se realizaron en ratas con capacidad pulmonar media y atelectasia, SIN conexión al ventilador. La sonda de medición de impedancia fue colocada directamente en el pulmón izquierdo para medir el espectro de impedancia y posteriormente se midió el pulmón derecho en el segundo lóbulo. Se realizó una única medición del espectro de impedancia por cada lóbulo.

ANÁLISIS DE DATOS. En cada subgrupo se hizo una T- Student (para R_{\max} y X_{\max}) para comprobar diferencias significativas entre los datos del pulmón izquierdo y derecho, se propuso un valor de $p < 0.05$ para aceptar diferencias significativas.

CAPÍTULO 7

RESULTADOS

I) Grupo 1. Medición de impedancia en pulmones aislados y perfundidos.

En la figura 7.1 se muestra el comportamiento general de PAP (presión arterial pulmonar) y Peso (W) durante las elevaciones de PVP (presión venosa pulmonar) planteadas en la metodología, se observa que para cada incremento de PVP existe un aumento recíproco en PAP y W. Se mantuvieron los bloques pulmonares con una presión pulmonar arterial promedio de 16.6 ± 5.2 mmHg y una presión venosa pulmonar de 1.9 ± 0.85 mmHg en estado basal. Durante los incrementos de presión venosa pulmonar a 7 y 10 mmHg se midieron presiones promedio de 7.5 ± 1.7 mmHg y 10.2 ± 1.2 mmHg respectivamente.

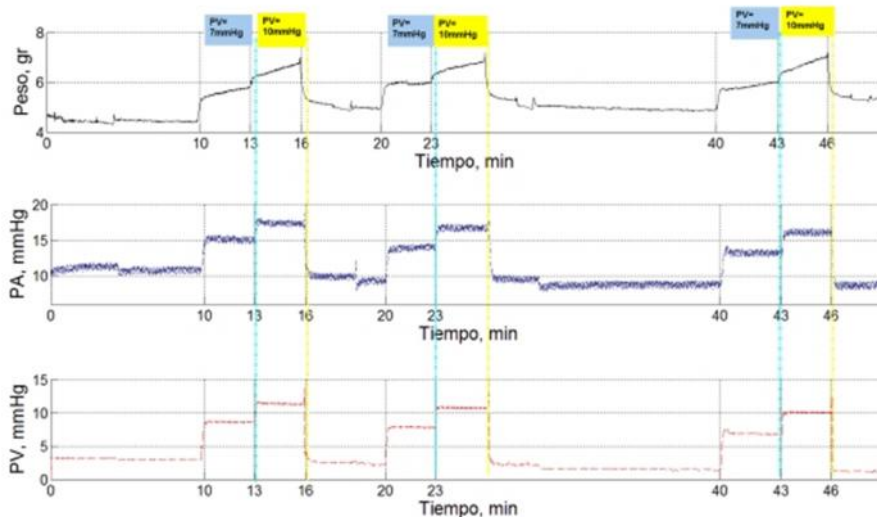


Figura 7.1. Cambios de presión arterial pulmonar y ganancia de peso en los momentos de elevación de presión venosa a 7 y 10 mmHg. Se observa que para cada incremento de PVP existe un aumento recíproco en PAP y Peso.

Análisis de los cambios en R_{max} y X_{max} con respecto a los cambios de Peso. En esta fase del análisis, el tamaño de la muestra se redujo a 15 debido a que 3 paquetes pulmonares se edematizaron de forma grave antes de terminar el experimento y cuatro tuvieron errores de medición debidos al movimiento de la sonda del espectrómetro, los resultados que se reportan con $n=15$.

En la figura 7.2 (incisos a) y b)) se muestra que existen modificaciones en los valores de R_{\max} y X_{\max} debidos a los incrementos en PVP = 7 mmHg (puntos marcados por cuadrados azules) en los minutos 10, 20 y 40 y PVP = 10 mmHg en los minutos 13, 23 y 43 (triángulos invertidos de color negro). Estos cambios se observan como pérdida de resistencia y reactancia máximas si se comparan con los valores a presión venosa basal ($R_{\max_{t,0}}$ y $X_{\max_{t,0}}$). Es notable que existe un cambio de R_{\max} y X_{\max} proporcional al nivel de aumento de presión venosa, siendo mayor la pérdida de resistencia y reactancia en PVP= 10 mmHg, tomando como referencia los valores obtenidos en PVP= 7 mmHg (comparece los puntos marcados por cuadrados azules y triángulos invertidos negros).

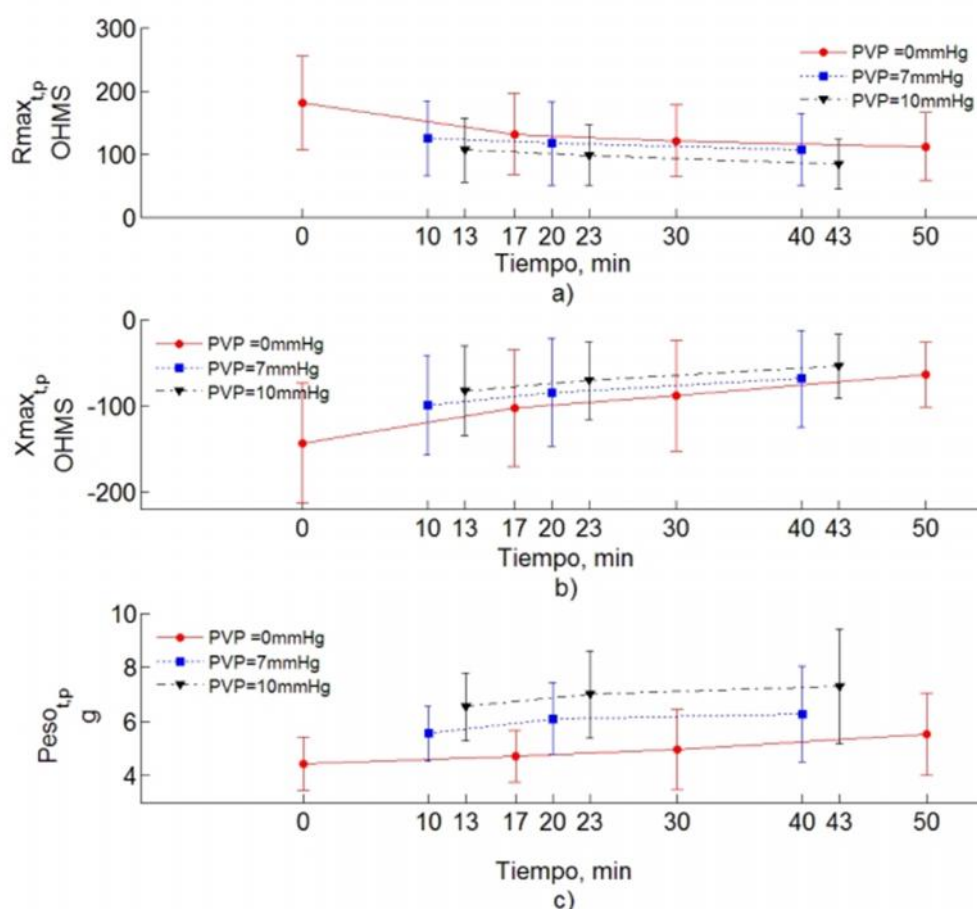


Figura 7.2. Resultados en pulmones aislados y perfundidos. Comparación con los cambios en peso. El análisis de comparación múltiple Tukey - Kramer sugiere diferencias significativas de todos los tiempos con respecto al control ($R_{\max_{0,0}}$ y $X_{\max_{0,0}}$ y peso)

Analizando la tendencia de los valores de resistencia y reactancia máximos agrupándolos por nivel de PVP parece que la pérdida de resistencia y reactancia debida al aumento de volumen de líquido no lineal en PVP =7 mmHg y 10mmHg. Aunado a ello, el cambio más importante en magnitud en R_{\max} y X_{\max} a PVP basal se observa posterior a los primeros incrementos en presión venosa en el minuto 17.

En el inciso c) de la figura 7.2 se muestra el comportamiento de la ganancia de peso en los mismos tiempos de perfusión que el inciso a) y b), nótese un incremento debido a los aumentos de PVP en 10,13, 20, 23, 40 y 43. Analizando la tendencia de los valores a PVP basal (marcador circular color rojo) se encuentra que el cambio más significativo en peso ocurrió hasta el minuto 30. De manera semejante a los cambios en R_{max} y X_{max} , las curvas de ganancia de peso a PVP = 7mmHg y 10 mmHg presentan un aumento proporcional al nivel de presión venosa manejada.

Del ANOVA de medidas repetidas (Tabla 3) se encontró que existen diferencias significativas con respecto al tiempo de perfusión (TP) y el nivel de PVP usada (NPV) para R_{max} y X_{max} y peso, obteniéndose valores de “ p ” menor a 0.05.

| <i>Tiempo, Min</i> | <i>R_{max}, OHMS</i> | <i>X_{max}, OHMS</i> | <i>Peso, gr</i> |
|---|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| 0 | 174.23 ± 37.81 | -201,33 ± 54,55 | 4.41 ± 0.98 |
| 10 | 148.89 ± 51.72 | -100.88 ± 43.46 | 5.40 ± 1.07 |
| 13 | 123.14 ± 48.95 | -79.65 ± 37.63 | 6.38 ± 1.24 |
| 17 | 158.12 ± 74.932 | -121,76 ± 64,48 | 4,71 ± 0,94 |
| 20 | 145.25 ± 64.83 | -83.72 ± 46.78 | 5.90 ± 1.34 |
| 23 | 119.35 ± 54.24 | -67.99 ± 33.76 | 6.76 ± 1.62 |
| 30 | 175.83 ± 68.52 | -128,57 ± 85,69 | 4,95 ± 1,47 |
| 40 | 114.66 ± 59.07 | -67.34 ± 47.28 | 6.10 ± 1.74 |
| 43 | 102.56 ± 43.15 | -54.59 ± 30.28 | 7.25 ± 2.06 |
| 50 | 149.08 ± 88.09 | -138.19 ± 117.60 | 5,52 ± 1,50 |
| Valor de p por Factor TP | 0.003445* | 0.001394* | 0,000036* |
| Valor de p por Factor NPV | 0.000271* | 0.000454* | 0,0* |

* Estadísticamente significativo.

Tabla 3. Valor medio y desviación estándar por tiempo. El ANOVA de medidas repetidas se realizó por los factores Tiempo de perfusión (TP) y Nivel de PVP (NPV). El tamaño de la muestra fue n=15.

El análisis de comparación múltiple Tukey - Kramer (Tabla 4) indica que a pesar de que los valores de R_{max} y X_{max} pueden ser diferenciables del control ($R_{max_{0,0}}$ y $X_{max_{0,0}}$) en cualquier momento de la perfusión, estos cambios no son fácilmente diferenciables si se toma como control el valor a un tiempo diferente de cero. En contraste, el peso, es más diferenciable entre puntos si se analiza con respecto a casi cualquier tiempo. Además, en dicha tabla se nota que la reactancia tiene más grupos con diferencias significativas entre sí en comparación a la resistencia.

| Control t | Grupos diferentes | | |
|-----------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| | R_{max_t} | X_{max_t} | W_t |
| 10 | 0, 43 | 0, 40, 43, 50 | 0, 13, 23, 43 |
| 13 | 0 | 0 | 0, 10, 17, 30, 50 |
| 17 | 0, 43 | 0, 23, 40, 43, 50 | 13, 20, 23, 40, 43 |
| 20 | 0 | 0, 43 | 0, 17, 23, 30, 43 |
| 23 | 0 | 0, 17 | 0, 10, 17, 20, 30, 50 |
| 30 | 0, 43 | 0, 43 | 13, 20, 23, 40, 43 |
| 40 | 0 | 0, 10, 17 | 0, 17, 30, 43 |
| 43 | 0, 10, 17, 30 | 0, 10, 17, 20,30 | 0, 10, 17, 20, 30, 40, 50 |
| 50 | 0 | 0, 10, 17 | 0, 10, 17 |

Tabla 4. Comparación múltiple entre tiempos de perfusión (Tukey- Kramer). t = tiempo de perfusión.

La regresión lineal (Fig. 7.3) con respecto al peso en ambos casos tuvo un índice de correlación bajo siendo 0.104 para R_{max} y 0.474 para X_{max} . Se considera que los cambios en X_{max} tienen mejor correlación con los cambios en peso.

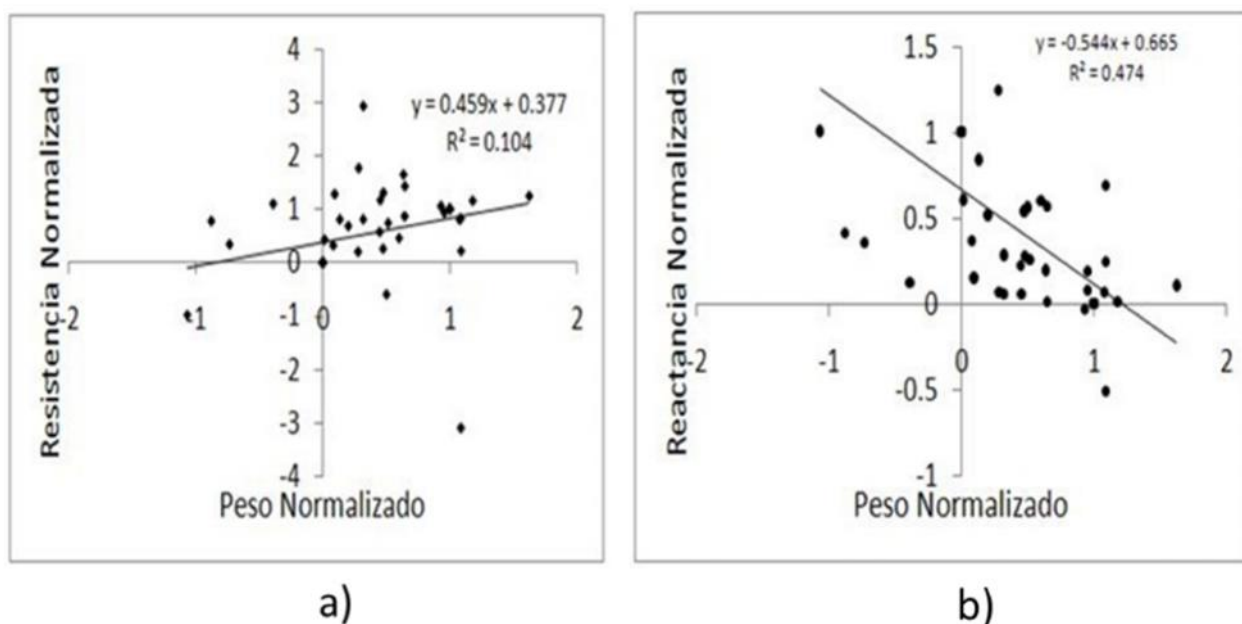


Figura 7.3. Análisis de correlación lineal de resistencia y reactancia máximas con respecto al peso. a) Regresión lineal R_{max} - Peso, se obtuvo un índice de correlación $R^2 = 0.104$. b) Regresión lineal X_{max} - Peso, se obtuvo un índice de correlación $R^2 = 0.474$. Todos los valores fueron normalizados con respecto a su valor inicial (Tiempo 0, PVP= 0 mmHg)



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA - IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**CARACTERIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA
ESPECTROSCOPIA
DE IMPEDANCIA COMO ÍNDICE DEL
CONTENIDO DE
LÍQUIDO PULMONAR**

Tesis que presenta:

Nadezhda Aguilar Blas

Para Obtener el grado de

Maestra en Ciencias en Ingeniería Biomédica

Asesor interno: M.C. Miguel Cadena Méndez

Asesor externo: Dr. Patricio Santillán Doherty

Jurado Calificador:

Presidente: DR. RAMÓN GONZÁLEZ CAMARENA

UAM-I

Secretario(a): DRA. NOHRA ELSY BELTRÁN VARGAS

UAM-I

Vocal: DR. PATRICO SANTILLÁN DOHERTY

INCMNSZ

México, D.F. mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Espectroscopia de impedancia, edema pulmonar, falla primaria del injerto, trasplante pulmonar, perfusión, liquemia.

*Edmundo
Patricio Santillán Doherty*
PD

Análisis de los cambios en R_{\max} y X_{\max} con respecto al K_{fc} . En este análisis también se descartaron los mismos 3 paquetes pulmonares que se edematizaron de forma grave antes de terminar el experimento, 4 que tuvieron errores de medición debidos al movimiento de la sonda del espectrómetro y adicionalmente se descartó un paquete pulmonar debido a que la sonda de medición evitó la correcta ventilación del pulmón izquierdo, produciendo mediciones muy diferentes.

Los cambios de R_{\max} y X_{\max} con correspondientes a los tiempos en que se calculó el K_{fc} se muestran en la figura 7.4. R_{\max} presenta el cambio más evidente con respecto al control en el minuto 43 (Figura 7.4 inciso a) y X_{\max} en el minuto 40 (Figura 7.4 inciso b). Observando los valores de R_{\max} y X_{\max} en cada PVP (7 y 10 mmHg), en PVP= 7 mmHg existe un punto de pérdida máxima en 20 minutos, el cual no se observa en PVP= 10 mmHg. En la evolución del coeficiente de filtración capilar (figura 7.4 c)) se nota un incremento con respecto al valor inicial en tiempo 10. De forma semejante a los cambios en R_{\max} y X_{\max} (en PVP=7 mmHg), analizando los cambios de K_{fc} por separado (PVP= 7 o 10 mmHg) es posible distinguir un máximo en el minuto 20 y 23 del experimento.

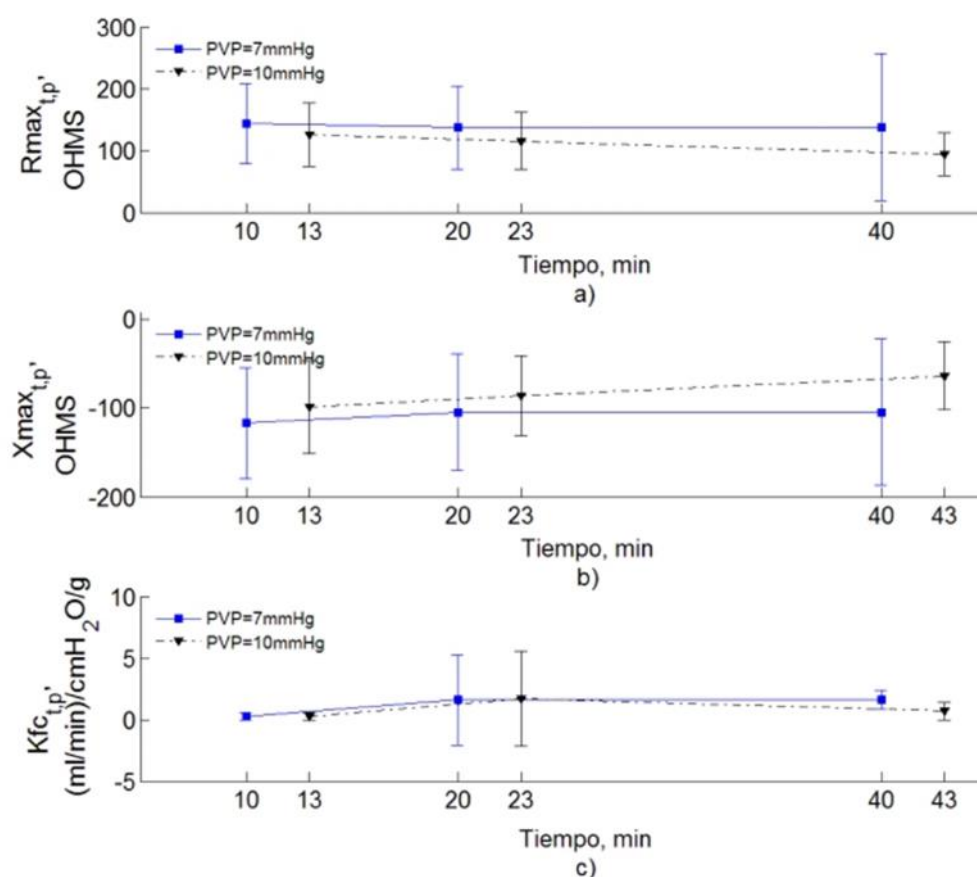


Figura 7.4. a) Cambios de $R_{\max_{t,p}'}$ y b) Cambios de $X_{\max_{t,p}'}$ c) $K_{fc_{t,p}'}$ durante la perfusión. El análisis de comparación múltiple indicó diferencias significativas en comparación al control ($R_{\max_{10,7}}$, $X_{\max_{10,7}}$ y $K_{fc_{10,7}}$ respectivamente).

El análisis estadístico (Tabla 5) muestra los valores de p con respecto al tiempo de perfusión (TP) y nivel de presión venosa pulmonar (NPV). Se obtuvieron diferencias significativas por tiempo de perfusión Kfc , R_{max} y X_{max} y solo los valores de X_{max} fueron afectados por la NPV usada presentando valores de “ p ” menores a 0.05. De la prueba de comparación múltiple (Tabla 6) es posible notar que la reactancia se diferencia entre grupos más que los valores de R_{max} y Kfc .

| <i>Tiempo, Min</i> | <i>R_{max}, OHMS</i> | <i>X_{max}, OHMS</i> | <i>Kfc (ml/min)/cmH₂O/g</i> |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|
| 10 | 148.89± 51.72 | -100.88± 43.46 | 0.22 ± 0.26 |
| 13 | 123.14± 48.95 | -79.65± 37.63 | 0.34 ± 0.41 |
| 20 | 145.25± 64.83 | -83.72± 46.78 | 1.46 ± 34.36 |
| 23 | 119.35± 54.24 | -67.99± 33.76 | 1.56 ± 3.70 |
| 40 | 114.66± 59.07 | -67.34± 47.28 | 0.68 ± 1.05 |
| 43 | 102.56± 43.15 | -54.59± 30.28 | 0.64 ± 0.69 |
| Valor de p por Factor TP | 0,0053* | 0,0017* | 0.0015* |
| Valor de p por Factor NPV | 0,0015* | 0,0013* | 0.0015* |

* Estadísticamente significativo.

Tabla 5. Valor medio y desviación estándar por tiempo. El ANOVA de medidas repetidas se realizó por los factores Tiempo de perfusión (TP) y Nivel de PVP (NPV). El tamaño de la muestra fue $n=15$.

| <i>Grupo control (tiempo)</i> | <i>Grupos diferentes</i> | | |
|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------|
| | <i>R_{max_t}</i> | <i>X_{max_t}</i> | <i>Kfc_t</i> |
| 10 | 43 | 40,43 | 20, 23, 43 |
| 13 | - | 43 | - |
| 20 | 43 | 43 | - |
| 23 | - | - | 10 |
| 40 | - | 10 | - |
| 43 | 20, 10 | 10, 13, 20 | 10 |

Tabla 6. Comparación múltiple entre tiempos de perfusión (Tukey-Kramer)

**CARACTERIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA
ESPECTROSCOPIA
DE IMPEDANCIA COMO ÍNDICE DEL
CONTENIDO DE
LÍQUIDO PULMONAR**

Tesis que presenta:

Nadezhda Aguilar Blas

Para Obtener el grado de

Maestra en Ciencias en Ingeniería Biomédica

Asesor interno: M.C. Miguel Cadena Méndez

Asesor externo: Dr. Patricio Santillán Doherty

Jurado Calificador:

Presidente: DR. RAMÓN GONZÁLEZ CAMARENA

UAM-I

Secretario(a): DRA. NOHRA ELSY BELTRÁN VARGAS

UAM-I

Vocal: DR. PATRICO SANTILLÁN DOHERTY

INCMNSZ

México, D.F. mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Espectroscopia de impedancia, edema pulmonar, falla primaria del injerto, trasplante pulmonar, perfusión, isquemia.

*Eduardo
Patricio Santillán Doherty*
B

II) Grupo 2. Medición del Espectro de Impedancia en Tejido Pulmonar en Isquemia. La figura 7.5 muestra los valores de R_{max} y X_{max} en diferentes tiempos de isquemia.

Las curvas de R_{max} y X_{max} en promedio indican una disminución con respecto al tiempo de isquemia. Se muestran los resultados para pulmón izquierdo (Fig. 7.5 A)) y derecho (Fig. 7.5 B)). A pesar de que ambas gráficas muestran una tendencia a perder resistencia y reactancia, no se observaron diferencias significativas (Tablas 7 y 8).

| <i>Tiempo, min</i> | <i>Rmax OHMS</i> | <i>Xmax, OHMS</i> |
|--------------------|----------------------|-----------------------|
| 0 | 123.00± 69.26 | -107.62 ± 77,73 |
| 30 | 104.30± 36.35 | -98.80 ± 40,63 |
| 60 | 115.42± 65.95 | -88.19 ± 54,50 |
| Valor de p | 0.079303 | 0.093019 |

* Estadísticamente significativo.

Tabla 7. Valor medio y desviación estándar por tiempo de isquemia pulmón izquierdo. El ANOVA de medidas se hizo con respecto al tiempo, se muestran los valores de p. El tamaño de la muestra estadístico. Tamaño de la muestra fue igual a 7

| <i>Tiempo</i> | <i>Rmax</i> | <i>Xmax</i> |
|-------------------|----------------|----------------|
| 0 | 100.88 ± 42.17 | -88.52 ± 60.04 |
| 30 | 77.00 ± 20.90 | -57.22 ± 28.55 |
| 60 | 73.20 ± 15.40 | -51.07 ± 18.75 |
| Valor de p | 0.057755 | 0.063922 |

* Estadísticamente significativo.

Tabla 8. Valor medio y desviación estándar por tiempo de isquemia pulmón derecho. El ANOVA de medidas se hizo con respecto al tiempo, se muestran los valores de p. El tamaño de la muestra estadístico. Tamaño de la muestra fue igual a 7

III) Grupo 3. Medición del tejido Pulmonar “In-situ”. Los valores de R_{max} y X_{max} para los grupos con ventilación y estático se muestran en las figura 7.6 (inciso A y B, respectivamente), se muestran los valores obtenidos tanto para el pulmón izquierdo y derecho. Se observa que existe una diferencia entre pulmones en ambos casos pero sin diferencias significativas (Tablas 9 y 10).

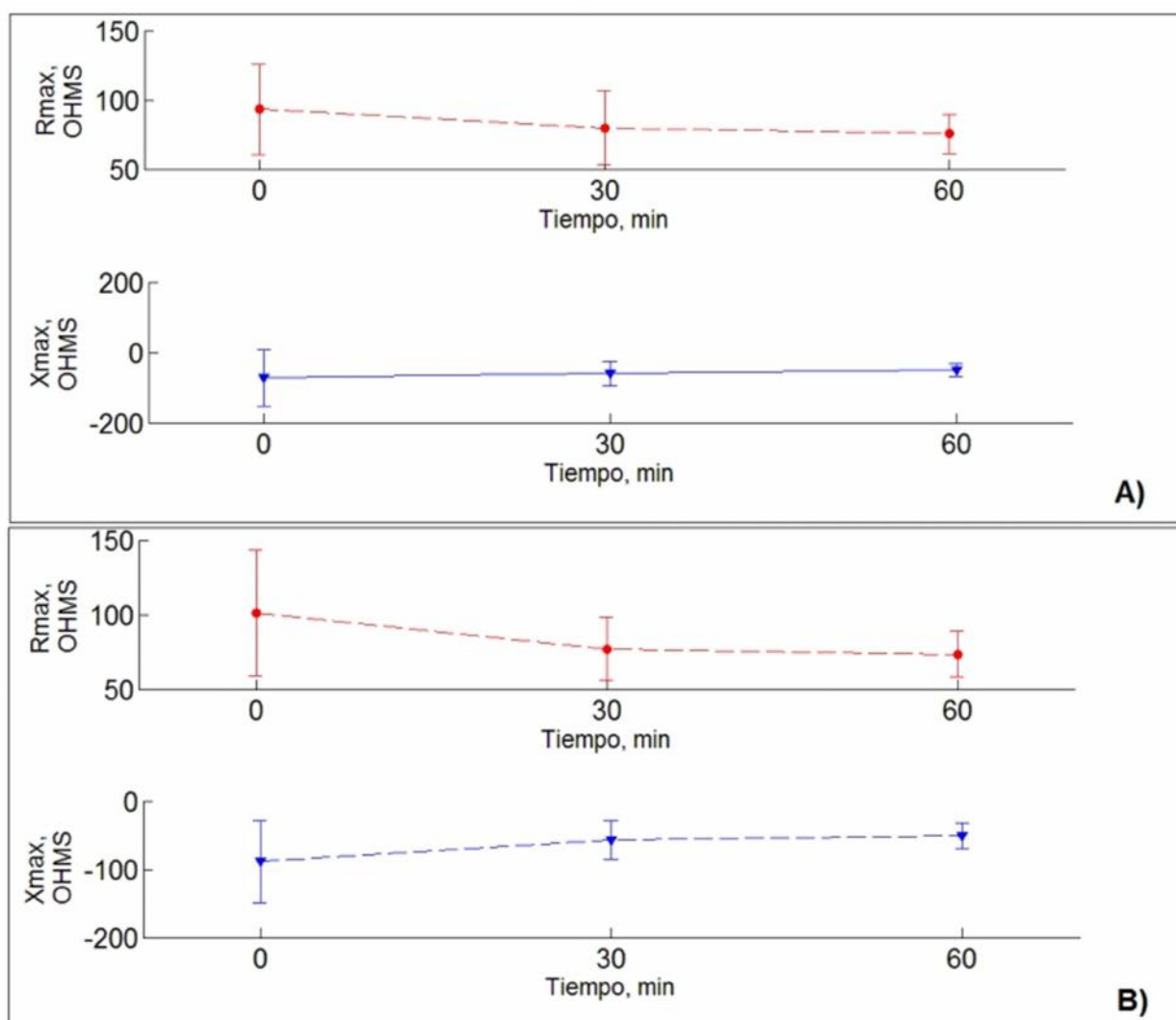


Figura 7.5. Cambios de resistencia y reactancia máximas con respecto al tiempo de isquemia. A) Pulmón izquierdo. B) Pulmón derecho.

| <i>Pulmón</i> | R_{max} | X_{max} |
|-------------------|--------------------|--------------------|
| <i>PI</i> | 87.13 ± 40.62 | -57 ± 55.88 |
| <i>PD</i> | 201.72 ± 191.5 | -103.87 ± 34.8 |
| <i>Valor de p</i> | 0.0612 | 0.0979 |

* Estadísticamente significativo.

Tabla 9. Valor medio y desviación estándar por pulmón (PI: Pulmón izquierdo, PD: Pulmón derecho) en pulmones estático. El análisis T-Student se realizó entre PI y PD, se muestra el valor de p. El tamaño de la muestra fue 7

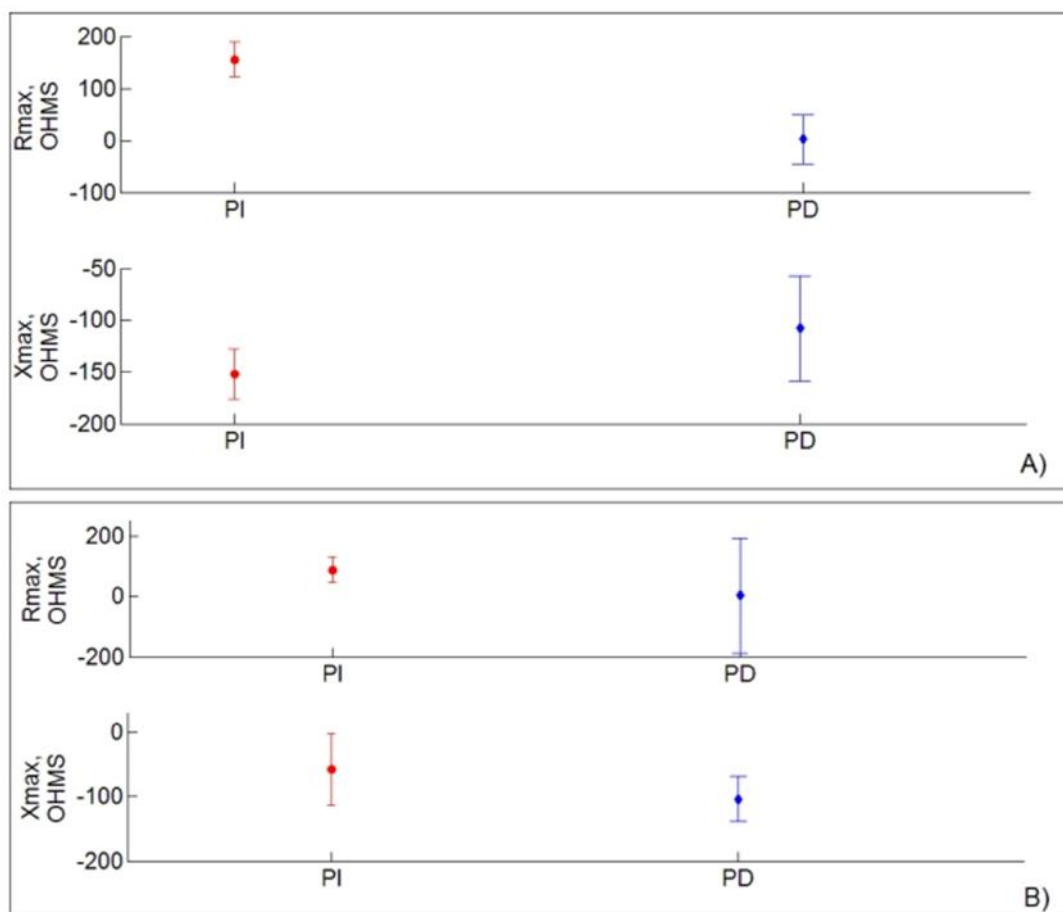


Figura 7.6. Mediciones "in situ", valores de resistencia y reactancia máximas. A) Pulmones Ventilados. B) Pulmón Estaticos.

| <i>Pulmón</i> | R_{max} | X_{max} |
|-------------------|----------------|-----------------|
| <i>PI</i> | 155.02 ± 33.58 | -152.62 ± 24.30 |
| <i>PD</i> | 139.56 ± 47.24 | -107.7 ± 50.97 |
| <i>Valor de p</i> | 0.5 | 0.6 |

* Estadísticamente significativo.

Valor medio y desviación estándar por pulmón (PI: Pulmón izquierdo, PD: Pulmón derecho) en pulmones estaticos. El análisis T- Student se realizó entre PI y PD, se muestra el valor de p. El tamaño de la muestra fue 7

CAPÍTULO 8

DISCUSIÓN

Los trabajos dedicados a las mediciones de bioimpedancia en tejido y edema pulmonar se orientan en el estudio de la resistividad del pulmón y no presentan en sus resultados el análisis de los cambios de resistencia y reactancia por separado. En el proceso de formación de edema pulmonar, además de ocurrir cambios en el volumen de líquido intra y extracelular, ocurren alteraciones en la membrana alveolo-capilar. El análisis simultáneo de los cambios de resistencia y reactancia en el proceso de formación de edema pueden relacionarse con ambos eventos (cambios del volumen de líquido y alteraciones en la membrana) siendo un aporte importante al estudio de edema pulmonar por medio de bioimpedancia. En ésta tesis se encontró que los valores de R_{\max} y X_{\max} durante la perfusión, mantienen relación con el contenido de líquido del tejido, mostrando cambios referentes al aumento de volumen de líquido del tejido por incremento de la presión venosa pulmonar. Durante el incremento de presión venosa pulmonar se observó una pérdida de los valores de R_{\max} y X_{\max} debido a los aumentos del contenido de líquido. A pesar de que las modificaciones en R_{\max} y X_{\max} concuerdan con los cambios en peso (fig. 7.2), hay una baja correlación entre R_{\max} y X_{\max} con la ganancia de peso (Regresión lineal). El análisis de la evolución R_{\max} y X_{\max} con respecto al Kfc confirma que existe una pérdida de R_{\max} y X_{\max} por la formación de edema. En ambos casos los cambios más significativos con respecto al valor inicial ($R_{\max 0,0}$ y $X_{\max 0,0}$) parecen ocurrir primero en X_{\max} que en R_{\max} . Debido a los resultados obtenidos en esta tesis, se cree que los cambios en reactancia máxima suceden primero que los de resistencia máxima y que podrían relacionarse con los cambios en la membrana alveolo-capilar los cuales suceden antes de la inundación alveolar, ya que en el caso del tejido pulmonar, la resistencia se ve principalmente influenciada por el contenido de aire, por lo cual el cambio más significativo en resistencia sucedería al producirse edema alveolar

Se debe tomar en cuenta que tanto el cálculo del coeficiente de filtración capilar y las mediciones en peso son altamente influenciados por ruido como movimientos por la ventilación del paquete pulmonar y perfusión, lo que puede influir en la mala correlación de dichas técnicas con los cambios en R_{\max} y X_{\max} , por lo cual sería pertinente usar otro tipo de estándar de oro para completar la validación de las mediciones de impedancia.

Medición en el Modelo de Órgano Aislado y Perfundido.

Análisis con respecto a los cambios en peso. El espectro de impedancia en el tejido pulmonar depende del contenido de aire, número de alveolos, el volumen de sangre, espacio inter celular, células epiteliales y endoteliales [60]. Cualquier modificación en el tejido pulmonar que condicione el contenido de aire en los alveolos modificará los valores de impedancia del

tejido pulmonar [60]. A pesar de que se ha reportado que la zona de dispersión beta podría reflejar principalmente la polarización de los capilares y las estructuras celulares del epitelio que rodea el alvéolo, la modificación de la impedancia en este rango de frecuencia se encuentra principalmente influenciada por el volumen aéreo en su valor resistivo. El incremento del contenido de líquido pulmonar por distensión de los capilares se interpreta como un aumento del volumen conductor del tejido pulmonar. Es por ello que en la fig. 7.2 se observa una pérdida de resistencia y reactancia por la modificación del contenido de líquido pulmonar. El regreso a PVP basal después de cada incremento se refleja como un regreso de los valores de impedancia a casi su valor inicial, a pesar de ello se puede notar que de igual manera que el peso (Fig. 7.2) los valores de resistencia y reactancia no vuelven por completo al valor inicial, lo que por cambio en peso indicaría que el tejido inicia la formación de edema. La resistencia ha sido relacionada con el volumen intra y extracelular, por lo que se esperaría que tuviera mejor correlación con la ganancia de líquido; sin embargo en el caso del tejido pulmonar parece ser más dominante la influencia del volumen del espacio aéreo alveolar en los valores resistivos. La reactancia máxima por el contrario parece tener mejor correlación con el contenido de líquido pulmonar, siendo un valor no reportado antes en tejido pulmonar.

Análisis con respecto al K_{fc} . Los resultados del cálculo del coeficiente de filtración capilar muestran diferencias significativas principalmente con respecto al tiempo de perfusión, lo que confirma la formación de edema que son relacionados con los cambios en R_{max} y X_{max} en los momentos en los que se realizó la medición de K_{fc} (Figura 7.4). La coincidencia en las variaciones de R_{max} y X_{max} con respecto al K_{fc} sugieren concordancia entre la técnica estándar y los valores de impedancia. De igual manera que en análisis con respecto al peso, los resultados de la prueba de comparación múltiple muestran que los cambios en reactancia son más diferenciables en tiempo que los cambios en resistencia. El edema pulmonar como se mencionó en los antecedentes sucede en tres etapas:

Etapa 1. Incremento en la transferencia de líquido de los capilares al espacio intersticial [18].

Etapa 2. Edema Intersticial.

Etapa 3. Inundación alveolar (edema alveolar) [18].

Esto explicaría que los cambios de reactancia sucedan primero que los de resistencia, ya que la resistencia en el tejido pulmonar es especialmente influenciada por la parte alveolar, por lo cual se esperaría que el cambio más significativo en resistencia se encuentre en la etapa tres cuando ocurre la inundación alveolar. Se considera que los cambios en reactancia máxima reflejan principalmente la modificación de la permeabilidad de la membrana alveolo capilar y el edema a nivel intersticial. Este hecho no ha sido reportado previamente y sería conveniente la comprobación con otro tipo de método.

La mala correlación de los valores de impedancia con las técnicas estándar, sugiere tanto una afinación del modelo experimental para evitar errores producidos por ventilación, perfusión y movimientos de la sonda, como la validación de los cambios de R_{max} y X_{max} por otras técnicas estándar que permitan aclarar dichos cambios.

Medición durante el tiempo de Isquemia. El análisis estadístico (Tablas 7 y 8) no mostró diferencias significativas entre las curvas lo cual pudo deberse al tamaño de la muestra. La pérdida de impedancia con respecto al tiempo de isquemia es importante de evaluar y correlacionar con análisis histopatológicos para que pueda ser usada de manera formal durante la preservación. Las desviaciones estándar indican la necesidad de aumentar el tamaño de la muestra y este estudio servirá para establecer el tamaño indicado de la muestra en trabajos futuros. Adicionalmente debería incluirse un análisis con un tiempo de isquemia más prolongado semejante al tiempo de preservación.

Medición "In- Situ". A pesar de existir una diferencia visible entre las curvas obtenidas del pulmón derecho e izquierdo en ambos subgrupos (ventilación y estático), el análisis estadístico (tablas 9 y 10) no mostró diferencias significativas entre pulmones, estas diferencias entre pulmones ya han sido reportadas en la literatura y se debe a la diferencia en volumen de ambos pulmones. También parece aumentar la resistencia en pulmones ventilados, esto se debe a que el tejido pulmonar tiene una relación directa con el volumen de aire.

CAPÍTULO 9

CONCLUSIÓN

En base a los resultados obtenidos se encuentran los cambios en R_{\max} y X_{\max} se considera que la impedancia puede ofrecer información valiosa usándola como técnica de monitoreo de edema pulmonar. A pesar de no existir diferencias significativas por el tiempo de isquemia, el incremento de la muestra, podría favorecer a comprobar que la espectroscopía de impedancia puede ser implementada como técnica de monitoreo del pulmón para trasplante, considerando algunos eventos que suceden tras la muerte cerebral del paciente, como es el tiempo de isquemia durante la preservación del órgano. La implementación de una técnica de monitoreo del órgano en el proceso de trasplante, como es la EI, sería de gran impacto en pacientes que reciben un órgano de un donador cadavérico, ya que puede usarse como método de vigilancia de del órgano antes y después del trasplante para prevenir FPI. La espectroscopía de impedancia puede ser empleada como técnica de monitoreo de edema y ser indicador de la integridad celular del tejido empleando los cambios en resistencia y reactancia máxima. Sin embargo, deben realizarse más estudios para comprobar la concordancia de los valores de R_{\max} y X_{\max} con las técnicas estándar, estudiar su sensibilidad y especificidad. La mejora de experimento en general es necesaria para evitar errores de medición. De igual forma, es necesario controlar el nivel de influencia de la ventilación de los órganos en las mediciones durante su perfusión. Como trabajo a futuro debería considerarse el modelado de la influencia de la ventilación, perfusión, presión venosa en los cambios de R_{\max} y X_{\max} .

Bibliografía

- [1] Santillán Patricio, Jasso Victoria, Olmos, Raúl, Sotres Avelina, and Argote Luis Marcelo, “Trasplante de pulmón”, *Revista de Investigación Clínica*, vol. 57, pp. 350–57, 2005.
- [2] “<http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>”.
- [3] López Suárez, E. Miñambres, Aristab Robles, and N. Ballesteros, “Disfunción primaria del injerto tras el trasplante pulmonar”, *Medicina Intensiva*, vol. 460, pp. 1–7, 2012.
- [4] “<http://www.ishlt.org>”.
- [5] De Perrot M and Mingyao L, “Ischemia reperfusion induced lung injury”, *American Journal of Respiratory Critical Care*, vol. 167, pp. 490–5W, 2003.
- [6] James C and Parke I, “Evaluation of lung injury in rats and mice”, *American Journal of Physiology Lung Cell Mol Physiol*, vol. 286, pp. L231–6, 2004.
- [7] Cutillo AG, “The clinical assessment of lung water”, *Chest*, vol. 92, pp. 319–25, 1987.
- [8] Beltran N, *Caracterización y Validación de Clínica de Espectros de Impedancia de la mucosa Gástrica*, PhD thesis, UAM-I, 2006.
- [9] González Cesar, *Validación de la terapia guiada por espectroscopía de impedancia eléctrica gástrica en un modelo experimental de choque séptico inducido*, PhD thesis, UAM-Iztapalapa, 2003.
- [10] Godínez García M, *Detección de errores en la medición de espectroscopía de impedancia tisular gástrica*, PhD thesis, UAM-Iztapalapa, 2010.
- [11] Pinzón Javier, *Caracterización del daño tisular por estimulación eléctrica de un sistema de espectroscopía de impedancia*, PhD thesis, UAM-Iztapalapa, 2007.
- [12] Sánchez Yudibeth, *Modelo bioeléctrico del tejido intestinal sometido a espectroscopía de impedancia*, PhD thesis, UAM-Iztapalapa, 2003.
- [13] González Cesar, Villanueva Clea, Othman Salah, Narváez Raúl, and Sacristan Emilio, “Impedance spectroscopy for monitoring ischemic injury in the intestinal mucosa”, *Physiol Meas*, vol. 24, pp. 277–289, 2003.
- [14] West Jhon, *Fisiología y Fisiopatología Pulmonar*, LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS., 2008.
- [15] Schwartzstein Richard M, *Respiratory Physiology a Clinical Approach*, Wolters Kluwer and Lippincott Williams, 2006.
- [16] Des Jardins Terry, *Cardiopulmonary Anatomy and Physiology : Essentials of Respiratory Care*, DELMAR, 2008.
- [17] P. Dahlem, W. Van Aalderen, and A. Bos, “Pediatric acute lung injury”, *Pediatric Respiratory Reviews*, vol. 8, pp. 348–62, 2008.

- [18] Nicholas S and Stavros N, “Non-cardiogenic pulmonary edema”, *Hellenic Journal of Cardiology*, vol. 44, pp. 385–91, 2003.
- [19] “<http://www.iner.salud.gob.mx/>”.
- [20] García Covarrubias, Salerno T, and Panos L, “Estado actual del trasplante pulmonar”, *Gac Méd Méx* No. 4, vol. 143, pp. 324, 2007.
- [21] Cypel M, Young C, and Hirayama S, “Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion”, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 27, pp. 1319–25, 2008.
- [22] James C Lee and Jason D Christie, “Primary graft dysfunction”, *Proceedings of the American Thoracic Society*, vol. 6, pp. 40–44, 2009.
- [23] Adler A and Amyot R, “Monitoring changes in lung air and liquid volumes with electrical impedance tomography”, *Journal of Applied Physiology*, vol. 83, pp. 1762–7, 1997.
- [24] Meier T, Luepschen H, Karsten J, Leibecke T, Grobherr M, and Gehring H, “Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography”, *Intensive Care Med*, vol. 34, pp. 543–50, 2008.
- [25] West Peter, Kunst A, Vazquez G, and Stephan H, “Monitoring of recruitment and derecruitment by electrical impedance tomography in a model of acute lung injury”, *Crit Care Med*, vol. 28, pp. 3891–95, 2000.
- [26] Tsutomu S and Keiji T, “Ischemia-reperfusion lung injury in rabbits: mechanisms of injury and protection”, *American Journal of Physiology Lung Cell Mol Physiol*, vol. 276, pp. 137–45, 1999.
- [27] Thabut G, Mal H, Cerrina J, and Dartevielle P, “Graft ischemic time and outcome of lung transplantation”, *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 171, pp. 786, 2005.
- [28] Okada Yoshinori and Kondo Takashi, “Preservation solution for lung transplantation”, *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 57, pp. 635–39, 2009.

- [29] Padilla A and Padilla J, “Estado actual de la preservación pulmonar”, *Bronconeumología*, vol. 40, pp. 86–93, 2004.
- [30] “<http://international.transmedics.com>”.
- [31] Yamada T and Hirose H, “Dielectric spectrogram for evaluating ischemic microstructural changes of the liver in simple cold preservation”, *Surgery Today*, vol. 32, pp. 1058–63, 2002.
- [32] Brown LM and Liu KD, “Measurement of extravascular lung water using the single indicator method in patients: research and potential clinical value”, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, vol. 297, pp. 547–58, 2009.
- [33] Staub C, “Pulmonary edema: physiologic approaches to management”, *Chest*, vol. 74, pp. 559–64, 1978.
- [34] Fernandez E and Castano J, “Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung”, *J Crit Care*, vol. 18, pp. 253–58, 2003.
- [35] Lange N and Schuster D, “The measurement of lung water”, *Critical Care*, vol. 3, pp. R19–R24, 1999.
- [36] Cypel M, Yeung C, and Hirayama S, “Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation”, *N Engl J Med*, vol. 364, pp. 1431–40., 2011.
- [37] Snashall M and Suzanne J, “The radiographic detection of acute pulmonary oedema, a comparison of radiographic appearances, densitometry and lung water in dogs”, *British Journal of Radiology*, vol. 54, pp. 227, 1981.
- [38] Zlochiver S and Arad M, “A portable bio-impedance system for monitoring lung resistivity”, *Medical Engineering & Physics*, vol. 29, pp. 93–100, 2007.
- [39] Fein A and RF Grossman, “Evaluation of transthoracic electrical impedance in the diagnosis of pulmonary edema”, *Circulation*, American Heart Association, vol. 60, pp. 1156–60, 1979.
- [40] Lisa M. Brown and Liu D. Kathleen, “Measurement of extravascular lung water using the single indicator method in patients: research and potential clinical value”, *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 297, pp. 547–58, 2009.
- [41] Bhattacharya J, “Interpreting the lung microvascular filtration coefficient”, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, vol. 293, pp. L93–L10, 2007.
- [42] “<https://www.kentscientific.com>”.
- [43] Niemeier RW, “The isolated perfused lung”, *Environ Health Perspect.*, vol. 56, pp. 35–41, 1984.

- [44] Bravo Carlos, Medición del Coeficiente de Filtración Capilar mediante el método de doble oclusión en pulmones aislados y preservados, PhD thesis, UNAM, 2007.
- [45] Macdonald Ross, Impedance Spectroscopy Theory, Experiment, and Applications, John Wiley & Sons, Inc, 2005.
- [46] Svere G, Bioimpedance and Bioelectricity Basics, Elsevier, 2008.
- [47] Parker Catherine and Gary Thibodeau, Anatomía y Fisiología, Mc- Graw Hill, 1983. [48] W Buño and A. Araque, “Propiedades eléctricas de las membranas de las células excitables”, Master’s thesis, Instituto Cajal, CSIC, Madrid, España, 2007.
- [49] Deana A and Ramanathan T, “Electrical impedance spectroscopy study of biological tissues”, Journal of Electrostatics, vol. 66, pp. 165–77, 2008.
- [50] “<http://www.eisscan.com>”.
- [51] Walker DC, Smallwood RH, Keshtar A, Wilkinson BA, and Hamdy FC, “Modelling the electrical properties of bladder tissue—quantifying impedance changes due to inflammation and oedema.”, Physiological Measurements, vol. 3, pp. 251–68, 2005.
- [52] Beltran N, Ceron U, Sanchez G, Remolina M, Godinez MM, Peralta IY, and Sacristan E, “Incidence of gastric mucosal injury as measured by reactance in critically ill patients”, J Intensive Care Med., vol. 0885, 2012.
- [53] Beltran N, Sanchez G, Godinez MM, Diaz U, and Sacristan E, “The predictive value of gastric reactance for postoperative morbidity and mortality in cardiac surgery patients.”, Physiological measurement, vol. 31(11), pp. 1423–36, 2010.
- [54] Wester J, Electrical Impedance tomography, Adam Hilger, 1990.
- [55] Meritxell G and Antoni I, “Electrical bioimpedance measurement during hypothermic rat kidney preservation for assessing ischemic injury”, Biosensors and Bioelectronics, vol. 20, pp. 1866–1871, 2005.
- [56] Ahn HS, HJ Shin SS, Yun and, and Kim JY, “Measurement of bioimpedance and cell viability during ischemia-reperfusion in the rat liver”, Engineering in Medicine and Biology, vol. 2, pp. 1945–7, 2005.
- [57] Transplantation Proceedings, Ed., Electrical Impedance of the Liver During Experimental Long-Term Liver Preservation, vol. 39. Elseiver Inc, 2007.
- [58] Lan Cui Mei, Soo Ahn Hyun, Yeon Kim Jong, and Jin Shin Hyoun, “Bioelectrical impedance may predict cell viability during ischemia and reperfusion in rat liver”, J Korean Med Sci, vol. 25, pp. 577–82, 2010.

- [59] Surowiec Andrew and Stuchly Stanislaw, “Dielectric polarization of animal lung at radio frequencies”, Transactions on Biomedical Engineering, vol. 34, pp. 62–70, 1987.
- [60] Nopp P, Harris ND, and Brown TX, Zhao BH, “Model for the dielectric properties of human lung tissue against frequency and air content”, Med. Biol. Eng. Comput, vol. 35, pp. 695–702, 1997.
- [61] Mayer M, Brunner P, Merwa R, and Scharfetter H, “Monitoring of lung edema using focused impedance spectroscopy: a feasibility study”, Physiological Measurements, vol. 26, pp. 185–192, 2005.
- [62] Beckmann L and S Leonhardt D, Riesen, “Optimal electrode placement and frequency range selection for the detection of lung water using bioimpedance spectroscopy”, Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS, pp. 2685– 88, 2007.
- [63] Muse and rat anesthesia and analgesia Manual, 2008.
- [64] Othman Salah, Espectrometro de Impedancia para monitoreo de daño isquémico tisular, PhD thesis, UAM-Iztapalapa, 1999.
- [65] PATENTE. Complex impedance spectrometer using parallel demodulation and digital conversion., number Patent US 6,970,738 in www.wikipatents.com, 2005.
- [66] PATENTE. Impedance spectroscopy method for monitoring ischemic mucosal damage in hollow viscous organs, number Patent US 6,965,795 in <http://es.patents.com>, 2005.
- [67] PATENTE. Impedance spectroscopy system and catheter for ischemic mucosal damage monitoring with hollow viscous organs, number Patent US 6,882,879 in <http://www.wikipatents.com>, 2005.



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

Dirección de Investigación

FORMA ÚNICA PARA REGISTRO DE PROYECTOS

No invada las zonas sombreadas

FECHA DE RECEPCIÓN : 2010-09-04

CLAVE: CEX - 36 - 10 / 11 - 1

TÍTULO: Monitoreo de edema pulmonar

en un modelo experimental por espectroscopia de impedancia.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: NADEZHDA AGUILAR

DEPARTAMENTO O SERVICIO: CIRUGIA EXPERIMENTAL

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

- | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | 1. Investigación Clínica |
| <input type="checkbox"/> | 2. Investigación Experimental |
| <input type="checkbox"/> | 3. Investigación Documental |
| <input type="checkbox"/> | 4. Desarrollo Tecnológico |
| <input type="checkbox"/> | 5. Investigación Epidemiológica |
| <input type="checkbox"/> | 6. Otros |

- (incluye seres humanos o sus productos biológicos)
- (incluye animales de investigación o sus productos biológicos)
- (revisión de expedientes, revisión bibliográfica, informe de casos, etc.)
- (instrumental, equipo, métodos diagnósticos, drogas nuevas, etc)
- (estudios en poblaciones, en comunidad o en hospital)
- (organización de eventos, asistencia a reuniones, donativos, etc)

PATROCINADORES:

| | | |
|---|-----------|--------------|
| 0 | Cantidad: | 0 |
| 0 | | 0 |
| 0 | | 0 |
| | | TOTAL |

PERÍODO DE UTILIZACIÓN DE LOS RECURSOS:

de mes: 09 año: 2010 a mes: 03 año: 2011

FORMA EN LA QUE SE RECIBIRÁN LOS FONDOS:

| | | | | |
|--------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Primer año: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Segundo año: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tercer año: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cuarto año: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Quinto año: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | primer trimestre | segundo trimestre | tercer trimestre | cuarto trimestre |

COSTOS TOTALES DE LA INVESTIGACIÓN
(ver instrucciones al reverso)

| | |
|---|----------|
| 1. Personal: | 0 |
| (sueldos y sobresueldos al personal) | |
| 2. Equipos: | 0 |
| (de laboratorio, cómputo, transporte, etc.) | |
| 3. Materiales: | 0 |
| (reactivos, consumibles, desechables, etc.) | |
| 4. Animales: | 0 |
| (adquisición, cuidado, procedimientos, etc.) | |
| 5. Estudios: | 0 |
| (de laboratorio, gabinete, especiales, etc.) | |
| 6. Viáticos: | 0 |
| (reuniones científicas y trabajo de campo) | |
| 7. Publicaciones: | 0 |
| (costos directos de publicación, sobretiros) | |
| 8. Suscripción: | 0 |
| (libros, revistas, software, periódico, etc.) | |
| 9. Varios: | 0 |
| (teléfono, fax, fotocopias, mensajería, etc.) | |
| 10. Fondo de Apoyo: | 0 |
| (15% de la cantidad total del proyecto) | |
| TOTAL: | 0 |

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán" Universidad
Autónoma Metropolitana Unidad
Iztapalapa.

FIRMAS

| | |
|---------------------------------------|--|
| Investigador Responsable | Jefe del Departamento |
| Comité de Investigación en Humanos | Comité de Investigación en Animales |
| Director de Investigación | Director General |
| Fecha de Resolución | |