

Neumología y Cirugía de Tórax

Volumen
Volume **65**

Número
Number **1**

2006

Artículo:

Daño pulmonar asociado con el uso de la bomba de circulación extracorpórea durante la cirugía cardiaca

Derechos reservados, Copyright © 2006:
Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ **Índice de este número**
- ☞ **Más revistas**
- ☞ **Búsqueda**

Others sections in this web site:

- ☞ ***Contents of this number***
- ☞ ***More journals***
- ☞ ***Search***



medigraphic.com



Daño pulmonar asociado con el uso de la bomba de circulación extracorpórea durante la cirugía cardiaca

Juan Gabriel Posadas Calleja,¹ Guillermo Domínguez Cherit²

RESUMEN. Se ha descrito la presencia de daño pulmonar secundario al uso de la bomba de circulación extracorpórea (BCE) durante la cirugía cardiaca, con incremento significativo de la morbi-mortalidad. La fisiopatología del daño pulmonar asociado a la BCE es similar a la del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) por otras causas e involucra la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) originado por una serie de mediadores liberados durante el procedimiento. Las características clínicas del síndrome incluyen el daño pulmonar con aumento de las resistencias vasculares pulmonares, incremento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno con edema alveolar. La mayoría de los pacientes con el síndrome mejorarán en las siguientes 24 h después del BCE y no tendrán consecuencias.

Palabras clave: Bomba de circulación extracorpórea, cirugía cardiaca, daño pulmonar, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

ABSTRACT. It has been known since the early experience with cardiac surgery using cardiopulmonary bypass that significant pulmonary injury may follow these operations and can cause significant mortality and morbidity. It has since become clear that the clinical features and pathophysiology of pulmonary injury associated with cardiopulmonary bypass is nearly identical to ARDS associated with other etiologies. The lung injury is only a part of a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) that is probably activated to a variable degree in all patients undergoing cardiopulmonary bypass and perhaps those undergoing major operations without bypass. The clinical features of this syndrome include pulmonary injury with increased pulmonary vascular resistance, increased alveolar-arterial oxygen gradient with a pulmonary edema pattern show in chest radiography. Most patients have this syndrome resolve in the first 24 h after bypass and have no serious consequences.

Key words: Cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, lung injury, systemic inflammatory response syndrome.

INTRODUCCIÓN

La disfunción pulmonar en los pacientes posoperados de cirugía cardiovascular es un problema clínico significativo. Las manifestaciones van desde los cambios fisiológicos subclínicos hasta el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA),¹ lo cual incrementa la morbitmortalidad perioperatoria. La mortalidad asociada con el SIRA es mayor del 50%. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es el resultado de una serie de reaccio-

nes inmunológicas que involucran factores humorales, celulares y hemostáticos,² ocasionado por la pérdida de la homeostasis entre los mecanismos pro y antiinflamatorios. El SRIS está involucrado en la fisiopatología de la falla orgánica múltiple asociada a la cirugía cardiovascular.

El presente documento se involucra en los elementos más importantes de la fisiopatología de la falla pulmonar después de la cirugía cardiovascular.

LA RESPUESTA INFLAMATORIA ASOCIADA CON EL USO DE LA BOMBA DE CIRCULACIÓN EXTRACORPOREA (BCE) DURANTE LA CIRUGÍA CARDIACA

A partir de la década de los 50 del siglo pasado comenzó la era moderna de la cirugía cardiaca debido a la introducción de la bomba de circulación extracorpórea y también a partir de entonces se comenzó a observar una serie de complicaciones asociadas con su uso como la presencia de SRIS.³ Varios factores de la bomba están involucrados en este proceso, algunos inherentes al ma-

¹ Médico adscrito al Servicio de Terapia Intensiva.

² Jefe del Servicio de Terapia Intensiva.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Juan Gabriel Posadas Calleja.

Departamento de Medicina Crítica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan México DF.

E-mail: juangposadas@yahoo.com.

Teléfono (55) 54-87-09-00 Ext. 5020

terial de la misma como la exposición de la sangre a superficies y condiciones no fisiológicas, o bien a diversas circunstancias no relacionadas con el material, tales como el trauma quirúrgico, el proceso de isquemia-reperfusión orgánica, cambios en la temperatura corporal y la liberación de endotoxinas. El conjunto de estos factores se asocia con la activación del complemento, liberación de citocinas, activación de leucocitos, expresión de moléculas de adhesión y la producción de radicales libres de oxígeno, metabolitos del ácido araquidónico, factor activador de plaquetas, óxido nítrico y endotelinas.

ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento consta de aproximadamente 20 proteínas plasmáticas que se constituyen como una de las líneas más importantes de defensa del organismo y se describe su activación por lo menos a través de tres vías: la vía clásica, la vía alterna y la vía de las lectinas, cuando menos las primeras dos son activadas durante el uso de la BCE.

La exposición de la sangre a las paredes de los circuitos extracorpóreos produce la activación de la vía alterna y por lo tanto aumento de las concentraciones de C3a y C5a,⁴ mientras que el uso de protamina para revertir los efectos de la heparina, produce la activación de la vía clásica y aumento de las concentraciones de C4a y de C3a.⁵ El efecto neto de la activación del complemento es la producción de anafilatoxinas (C3a-C5a), lo cual favorece la liberación de histamina, incremento de la permeabilidad vascular, liberación de radicales libres de oxígeno leucocitarios y enzimas lisosomales. C3a es un potente activador de la agregación plaquetaria, mientras que C5a estimula la agregación de los neutrófilos y la adherencia a las células endoteliales.⁴ La activación del complemento y la hemodilución son los principales responsables de la caída de la cuenta de polimorfonucleares observada durante el uso de la BCE.⁶

ACTIVACIÓN Y ADHESIÓN DE LOS LEUCOCITOS

La activación leucocitaria durante el uso de la BCE ocurre por diversos mecanismos que incluyen C3a, C5a el factor activador de plaquetas (FAP) y el leucotrieno B₄. La adhesión de los leucocitos al endotelio vascular es un paso fundamental para el establecimiento del daño orgánico observado durante el SRIS secundario a la BCE. Esta adhesión se realiza a través de la expresión de proteínas de membrana leucocitaria como CD11/CD18, así como E-selectina y P-selectina.⁷ Algunos estudios en animales sugieren que una vez que se produce la expresión de las moléculas de adhesión, los neutrófilos activados son los principales responsables del daño inflamatorio

al nivel pulmonar⁸ así como del daño por isquemia-reperfusión miocárdico.⁹

RADICALES LIBRES DE OXÍGENO

Los leucocitos activados producen grandes cantidades de radicales libres de oxígeno como el ion superóxido, peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Estos compuestos actúan sobre las membranas lipídicas, incrementando su permeabilidad y ocasionando alteraciones en la función de diversas células. El incremento de los radicales se ha asociado con depresión miocárdica y alteraciones pulmonares.¹⁰ Debido a la vida media plasmática de estas moléculas resulta difícil la medición directa de las mismas, por lo que se utilizan marcadores indirectos como malondialdehído (MDA) que es un producto de la peroxidación lipídica de la membrana celular.¹¹ Está documentado que la peroxidación lipídica ocurre al inicio de la BCE y que es significativamente mayor con el uso de oxigenadores de burbuja que con los de membrana.¹² Se ha relacionado también el incremento de radicales libres de oxígeno con una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico, lo cual ocasiona vasoespasmo y trombosis después de la reperfusión del miocardio isquémico.

METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

Los dos grupos de productos del metabolismo del ácido araquidónico son los prostanoides y los leucotrienos. Los prostanoides más importantes son el tromboxano A₂ y las prostaglandinas. La fuente primaria de estos productos es la membrana celular de los neutrófilos. El tromboxano A₂ es un vasoconstrictor potente, además de que favorece la agregación plaquetaria y la inhibición selectiva de sus receptores o de su síntesis elimina virtualmente el daño pulmonar y mejora significativamente la función ventricular derecha después del uso de la BCE. Sin embargo, las prostaglandinas E₁ (PGE₁), PGE₂ y la prostaciclina (PGI₂) se liberan también en el curso de la BCE y sus efectos de vasodilatación y antiagregantes plaquetarios promueven efectos protectores contra el tromboxano A₂.¹³ Los leucotrienos son quimioatrayentes potentes, además de que aumentan la permeabilidad vascular. Se ha demostrado el aumento en las concentraciones de leucotrienos en los sujetos expuestos a la BCE y pueden tener un papel importante en la generación de falla pulmonar y falla multiorgánica.¹⁴

ENDOTOXINAS

Las endotoxinas juegan un papel muy importante como activadores de la respuesta inflamatoria. Se ha demostrado el aumento de los niveles circulantes de endotoxinas durante

y después del uso de la BCE.¹⁵ Existen varias fuentes probables de endotoxinas durante la BCE, pero el intestino es quizás la más importante de todas.¹⁶ La vasoconstricción esplácnica durante la cirugía y la BCE, favorece la presencia de isquemia de la mucosa intestinal con aumento de la permeabilidad, lo cual podría explicar el paso de toxinas desde la luz hacia la circulación.¹⁷ Algunos estudios sugieren que el tiempo de BCE se relaciona con el incremento de la permeabilidad intestinal.¹⁸ Otro estudio demostró que el nivel de endotoxinas al final de la BCE se relaciona con vasoconstricción, la duración del pinzamiento aórtico y el grado de hipo-osmolaridad durante la BCE.¹⁹

La presencia de la endotoxemia contribuye a la activación del complemento y de la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (FNT), lo cual se relaciona con un aumento del consumo de oxígeno.²⁰

C/TOCINAS

La liberación de citocinas se produce por diversos factores que incluyen el proceso de isquemia-reperfusión, activación del complemento, liberación de endotoxinas y por efecto de otras citocinas.²¹ Durante la BCE se han detectado niveles aumentados de interleucinas (IL)-6 y 8 como moléculas proinflamatorias, que se correlacionan con la duración de la isquemia miocárdica durante la BCE. Correlaciona también con la presencia de disfunción cardíaca después de salir de la BCE. La IL-8 es un quimioatractante potente de neutrófilos y juega un papel importante en la generación de daño pulmonar asociado con el secuestro de leucocitos a este nivel.

FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS (FAP)

Se trata de un fosfolípido sintetizado en las plaquetas, las células del endotelio vascular y en el miocardio.²² Los receptores de FAP se encuentran en la membrana celular de los neutrófilos, monocitos y células endoteliales. Se comporta como un excelente quimiotáctico de neutrófilos, activador del mismo y promotor de la agregación plaquetaria.²³ Está demostrado su papel en el daño de isquemia-reperfusión, probablemente por los efectos deletéreos sobre el rendimiento cardíaco y en la hemodinamia, lo cual sugiere que se trata de uno de los mediadores clave del daño pulmonar y cardíaco después de salir de la BCE.²⁴

ÓXIDO NÍTRICO (ON)

El ON es el principal regulador del tono vasomotor y del flujo capilar; previene además la trombosis al inhibir la adhesión tanto plaquetaria como leucocitaria al endotelio.²⁵ Aunque su vida media es demasiado corta, constantemente se produce ON y se oxida rápidamente a nitratos, los cuales se convierten a su vez en nitratos.²⁶ La

sintetasa del óxido nítrico (SON) se encuentra en dos formas principales, su forma constitutiva depende de calcio para su activación y se produce en el endotelio vascular y es la principal responsable de los cambios en el tono vasomotor. La forma inducible de la SON, no depende de calcio y se produce en los macrófagos en grandes cantidades y bajo ciertas circunstancias puede producir daño tisular. La expresión de la forma inducible se puede bloquear con el uso de glucocorticoides. Durante el uso de la BCE aumenta significativamente la producción de SON inducible, quizás por acción de las citocinas proinflamatorias. Evora y colaboradores²⁷ demostraron que la reperfusión posterior a retirar el clipaje de la aorta durante la BCE favorece la disfunción de la proteína G en el endotelio coronario, con una disminución en la producción de ON y por lo tanto vasoespasmo coronario.

ENDOTELINAS

Se trata del vasoconstrictor endógeno más potente, que se libera desde el endotelio vascular y que se le ha relacionado con los eventos patológicos observados en el pulmón como el asma, SIRA y la hipertensión pulmonar.²⁸ Se sabe que el riñón es aproximadamente 10 veces más sensible a los efectos de la endotelina en relación con el resto de los tejidos. En un estudio se encontraron niveles elevados de endotelina-1 al final del uso de la BCE, lo cual correlacionó positivamente con el tiempo de exposición a la bomba y de manera inversa con los volúmenes urinarios, lo cual sugiere el papel de este mediador en la génesis de la insuficiencia renal asociada con la BCE.²⁹ El pulmón es el sitio más importante de regulación entre la producción y la depuración de la endotelina en el cuerpo y existe evidencia de la disfunción de los mecanismos de depuración pulmonar de endotelina-1 después del retiro del clipaje aórtico.³⁰ La producción de endotelina-1 aumenta durante la isquemia-reperfusión y a ésta se atribuyen los efectos de vasoconstricción coronaria que pueden ser revertidos con nitroglicerina,³¹ aquí es donde se puede observar una pérdida del balance en las concentraciones de endotelina-1 y de ON, lo cual tiene como consecuencia final el vasoespasmo coronario y la afección del rendimiento cardíaco después de la cirugía cardiaca con BCE.³² También induce vasoconstricción local en las pequeñas venas pulmonares, lo cual puede producir edema pulmonar.³³

ALTERACIONES PULMONARES DESPUÉS DE LA CIRUGÍA CARDIACA

ALTERACIONES FISIOLÓGICAS

En general podríamos mencionar dos alteraciones: el intercambio de gases y las alteraciones de la mecánica

pulmonar. Los parámetros utilizados para documentar estas alteraciones son el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno ($P[A-a]O_2$), la medición de los cortocircuitos intrapulmonares, las resistencias vasculares pulmonares (RVP), la distensibilidad y el grado de edema pulmonar.

En los pacientes postoperatorios de cirugía cardiaca se ha observado un incremento en el $P[A-a]O_2$, aumento significativo de los cortocircuitos, disminución de la distensibilidad pulmonar y disminución de la capacidad funcional residual. Se ha reportado también aumento de la permeabilidad alveolar, cambios en la producción y aumento de las RVP.

El incremento de la permeabilidad en la membrana alvéolo-capilar favorece la formación de edema alveolar, acúmulo de proteínas y secuestro de células inflamatorias, fenómenos que en conjunto favorecen el daño alveolar.

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

Existen algunos marcadores bioquímicos de daño pulmonar después de la cirugía cardiaca: la elastasa de neutrófilos, fragmentos de colágena, procalcitonina y la disminución en las concentraciones de óxido nítrico (ON).

La elastasa de neutrófilos es una proteasa cuya elevación a nivel circulatorio y en el lavado broncoalveolar (LBA), ha sido asociada con la presencia de daño alveolar.³⁴ El fragmento proteico 7S derivado de la colágena tipo IV se ha utilizado como marcador de daño alveolar, ya que los niveles elevados de ésta, correlacionan con la presencia de altas concentraciones de la metaloproteína de matriz y de neutrófilos en el LBA de los enfermos sometidos a cirugía cardiaca.³⁵

La disminución de las concentraciones de ON observada en estos enfermos, puede ser resultado del daño endotelial o del daño a la membrana alveolar probablemente de origen inflamatorio.³⁶

ALTERACIONES HISTOLÓGICAS

Las biopsias pulmonares durante los procedimientos de cirugía cardiaca asociados con la BCE han revelado: edema alveolar, extravasación de eritrocitos y neutrófilos, además de congestión capilar alveolar.³⁷

FACTORES ETIOLÓGICOS DE LA DISFUNCIÓN PULMONAR SECUNDARIA A LA CIRUGÍA CARDIACA

Existen varios factores que alteran la función pulmonar en los enfermos sometidos a cirugías mayores, principalmente relacionados con la anestesia general.³⁸ Fisiológicamente, existe una disminución del 30% de la capacidad funcional residual (CRF) sólo por la posición en decúbito supino, el uso de sedación, analgesia y relaja-

ción produce atelectasias y reduce aún más la CRF quizá hasta un 30% más. Estos factores podrían justificar algunas de las alteraciones pulmonares observadas después del uso de la BCE, sin embargo la evidencia inflamatoria relatada anteriormente podría contribuir significativamente en el establecimiento del daño pulmonar y en el retraso de la recuperación postoperatoria. Los factores asociados con esta respuesta inflamatoria han sido descritos con amplitud previamente en el texto y obedecen a factores inherentes a los materiales utilizados en la bomba y a las características de la cirugía *per se*.³⁹

El impacto de la temperatura durante la cirugía cardiaca asociada con el uso de BCE tiene patrones encontrados. Un estudio no encontró diferencias en el intercambio de gases con diferentes temperaturas de perfusión,⁴⁰ mientras que otro grupo reportó la disminución de los cortocircuitos pulmonares y de los gradientes alvéolo-arterial y arterio-venoso de O_2 en el grupo de pacientes normotérmicos, lo cual sugiere que el estado de normotermia preserva la función pulmonar en los enfermos sujetos a cirugía cardiaca con BCE.⁴¹

Actualmente con el resurgimiento de la cirugía cardiaca sin bomba, se ha demostrado una disminución significativa de los niveles de citocinas en comparación con la observada en los enfermos en quienes se utilizó la BCE, lo cual se asocia con la disminución del deterioro funcional pulmonar postoperatorio.⁴² También se han reportado niveles menores de neutrófilos y monocitos circulantes, de elastasa de neutrófilos y de estrés oxidativo.⁴³ A pesar de lo anterior, tanto los enfermos sometidos a cirugía cardiaca con BCE como aquéllos sin ella, experimentan las mismas alteraciones en el intercambio de gases, sin diferencias en la disminución de la PaO_2 , el incremento de $P[A-a]O_2$ y de los cortocircuitos, lo cual pone de manifiesto que el uso de la BCE a pesar de alterar la mecánica pulmonar, no es el único factor que altera el intercambio de gases durante la cirugía cardiaca.⁴⁴

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

ESTEROIDES Y APROTININA

Los agentes farmacológicos mejor estudiados y más ampliamente utilizados para prevenir y tratar la disfunción pulmonar son los glucocorticoides y la aprotinina. La administración de corticoides antes del inicio de la BCE reduce los niveles séricos de IL-6, IL-8⁴⁵ y FNT alfa y un pobre efecto sobre la activación del complemento reduce la expresión de CD11 y por lo tanto la activación de neutrófilos y la neutropenia post BCE; sin embargo un estudio comparativo, aleatorizado no encontró diferencias en los parámetros de intercambio gaseoso entre los pacientes premedicados con metilprednisolona y placebo sometidos a cirugía cardiaca.⁴⁶

La aprotinina reduce la liberación de FNT alfa, IL-8 y de la elastasa de los neutrófilos, la activación leucocitaria y la expresión de las moléculas de adhesión.⁴⁷ El uso de aprotinina antes de la conexión al sistema de la BCE reduce la morbilidad postoperatoria y la estancia en la unidad de terapia intensiva, el SRIS y la disfunción pulmonar particularmente también disminuyen con el uso de aprotinina en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco.

DEPLECIÓN LEUCOCITARIA

La deplección leucocitaria como estrategia terapéutica para la prevención del daño pulmonar asociado con la BCE tiene resultados controversiales, el efecto principal es la atenuación de la respuesta inflamatoria con disminución de los niveles de IL-8 y de la generación de radicales libres.^{48,49}

HEMOFILTRACIÓN CONTINUA

La hemofiltración de grandes volúmenes con la remoción masiva de productos inflamatorios de la circulación, reduce significativamente el edema sistémico, la hipertensión pulmonar y se obtiene mejoría de la función pulmonar (disminución de las resistencias vasculares pulmonares, mejoría de la distensibilidad pulmonar y de los parámetros de intercambio gaseoso).⁵⁰

CAMBIOS EN LOS CIRCUITOS ARTIFICIALES

Los circuitos impregnados con heparina están asociados con la reducción en la activación leucocitaria y de la liberación de citocinas, lo cual atenúa el SRIS posterior al uso de la BCE.⁵¹ Además, el uso de oxigenadores de membrana se asocian con un incremento de la activación leucocitaria durante la BCE y por lo tanto se deben evitar.

VENTILACIÓN MECÁNICA CONTINUA DURANTE LA BCE

La hipoventilación durante la cirugía cardíaca y la BCE se asocia con el desarrollo de atelectasias, edema pulmonar hidrostático, disminución significativa de la complianza y altas tasas de infección postoperatoria, por lo que se sugiere continuar con la ventilación mecánica durante el procedimiento; sin embargo los estudios clínicos son inconsistentes y la evidencia de mejoría en la función pulmonar es pobre.⁵²

MANTENIMIENTO DE LA PERFUSIÓN PULMONAR DURANTE LA BCE

De la experiencia derivada del trasplante cardíaco, se sabe que a pesar de que la circulación bronquial contribu-

ye con el 5% necesario para mantener el aporte de oxígeno necesario durante la hipotermia y el uso de BCE, ésta puede ser sacrificada sin ocasionar disfunción pulmonar obvia.⁵³ La isquemia-reperfusión incrementa la liberación de mediadores inflamatorios que contribuyen al desarrollo de daño pulmonar. Se sabe también que el pulmón es tanto fuente productora de mediadores inflamatorios como centro de depuración de los mismos, por lo que el preservar la perfusión pulmonar durante el uso de la BCE podría favorecer la depuración de los mediadores inflamatorios y disminuir el daño pulmonar postoperatorio. Se ha observado mejoría de la función pulmonar con el uso de perfusión de la arteria pulmonar durante la BCE en animales,⁵⁴ neonatos⁵⁵ y adultos.⁵⁶

CONCLUSIÓN

El uso de la BCE está asociado con una serie de sucesos que producen en conjunto la liberación de diversos mediadores inflamatorios y desencadenan el SRIS. Las características clínicas del síndrome incluyen el daño pulmonar e inclusive la falla orgánica múltiple. Existe evidencia de que algunas intervenciones terapéuticas pueden atenuar la respuesta inflamatoria y limitar el daño pulmonar asociado.

REFERENCIAS

1. Fowler AA, Hamman RF, Good JT et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. Ann Intern Med 1983; 98: 593-597.
2. Jonson MR. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: Are we any closer to understanding the enigma? Crit Care Med 1999; 27: 1048-1049.
3. Cremer J, Martin M, Redl II, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann Thorac Surg 1996; 61: 1714-20.
4. Utley JR, Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. J Card Surg 1990; 5: 177-89.
5. Moore FD Jr, Warner KG, Assousa S, et al. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass: attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution. Ann Surg 1988; 208: 95-103.
6. Fosse E, Mollnes TE, Ingvaldsen B. Complement activation during major operations with or without cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93: 860-66.
7. Dreyer WJ, Michael LII, Millman EE, et al. Neutrophil sequestration and pulmonary dysfunction in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass: evidence for a CD18-dependent mechanism. Circulation 1995; 92: 2276-83.
8. Gillinov Am, Redmond JM, Winkelstein JA, et al. Complement and neutrophil adhesion during cardiopulmonary bypass: a study in the complement-deficient dog. Ann Thorac Surg 1994; 57: 345-52.

9. Youker KA, Hawkins IIK, Kukielka GL, et al. Molecular evidence for induction of intracellular adhesion molecule-1 in the viable border zone associated with ischemia-reperfusion injury of the dog heart. *Circulation* 1994; 89: 2736-46.
10. Prasad K, Kalra J, Chaudhary AK, et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and cardiac function at organ and cellular level. *Am Heart J* 1990; 119: 538-50.
11. Prasad K, Kalra J, Bharadwaj B, et al. Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am Heart J* 1992; 123: 37-45.
12. Toivonen IJ, Ahotupa M. Free radical free reaction products and antioxidant capacity in arterial plasma during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 140-47.
13. Downing SW, Edmunds LII Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1236-43.
14. Gadaleta D, Davis JM. Cardiopulmonary failure and the production of leukotrienes. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 309-19.
15. Nilsson L, Kulander L, Nyström SO, et al. Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 777-80.
16. Baue AE. The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 822-39.
17. Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, et al. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* 1995; 108: 718-24.
18. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275: 1007-12.
19. Jansen PGM, Velthuis II, Oudemans-van Straaten IIM, et al. Perfusion-related factors of endotoxin release during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 125-29.
20. Te Velthuis II, Jansen PGM, Oudemans-van Straaten IIM, et al. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1663-69.
21. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 269-76.
22. Ko W, Hawes AS, Lazenby WD, et al. Myocardial reperfusion injury: platelet-activating factor stimulates polymorphonuclear leukocyte hydrogen peroxide production during myocardial reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 297-308.
23. Kubes P, Ibbotson G, Russell J, et al. Role of platelet-activating factor in ischemia/reperfusion-induced leukocyte adherence. *Am J Physiol* 1990; 259: G300-05.
24. Zehr KJ, Poston RS, Lee PC, et al. Platelet activating factor inhibition reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 328-35.
25. Metha JL. Endothelium, coronary vasodilation, and organic nitrates. *Am Heart J* 1995; 129: 382-91.
26. Rodeberg DA, Chaet MS, Bass RC, et al. Nitric oxide: an overview. *Am J Surg* 1995; 170: 292-303.
27. Evora PRB, Pearson PJ, Shaff HJV. Impaired endothelium-dependent relaxation after coronary reperfusion injury: evidence of G-protein dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1550-56.
28. Michael JR, Markewitz BA. Endothelins and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 555-81.
29. Zhu ZG, Wang MS, Jiang ZB, et al. The dynamic change of plasma endothelin-1 during the perioperative period in patients with rheumatic valvular disease and secondary pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 960-68.
30. Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 1996; 94: 1578-84.
31. McGowan FX Jr, Davis PJ, Siewers RD, et al. Coronary vasoconstriction mediated by endothelin-1 in neonates: reversal by nitroglycerin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 88-98.
32. Hiramatsu T, Forbess JM, Miura T, et al. Effects of endothelin-1 and L-arginine after cold ischemia in lamb hearts. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 36-41.
33. Aharinejad S, Schraufnagel DE, Miksovsky A, et al. Endothelin-1 focally constricts pulmonary veins in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 148-56.
34. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, et al. Acute Lung Injury during cardiopulmonary bypass: are the neutrophils responsible? *Chest* 1995; 108: 1551-1556.
35. Torii K, Lida KI, Miyazaki Y, et al. Higher concentrations of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of patients with adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 43-46.
36. Pearl JM, Nelson DP, Wellmann SA, et al. Acute hypoxia and reoxygenation impairs exhaled nitric oxide release and pulmonary mechanics. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 931-938.
37. Carney DE, Lutz CJ, Picone AL, et al. Matrix metalloproteinase inhibitor prevents acute lung injury after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999; 100: 400-406.
38. Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, et al. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation: a proposal of atelectasis. *Anesthesiology* 1985; 62: 247-254.
39. Taggart DP. Respiratory dysfunction alter cardiac surgery: effects of avoiding cardiopulmonary bypass and the use of bilateral internal mammary arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 31-37.
40. Birdi I, Regragui IA, SIAT MB, et al. Effects of cardiopulmonary bypass temperature on pulmonary gas exchange after coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 118-123.
41. Ranucci M, Soro G, Frigiola A, et al. Normothermic perfusion and lung function after cardiopulmonary bypass, effects in pulmonary risk patients. *Perfusion* 1997; 12: 309-315.
42. Diegeler A, Doll N, Rauch T, et al. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: a comparison of limited approach, "off pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000; 102(suppl): III95-III100.

43. Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 785-791.
44. Cox CM, Ascione R, Cohen AM, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas Exchange: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 140-145.
45. Picone AL, Lutz CJ, Finck C, et al. Multiple sequential insults cause post-pump syndrome. *Ann Thorac Surg* 1999 ; 67 : 978-985.
46. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman B, et al. Pulmonary effects of methylprednisolone in patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *Anesth Analg* 1998; 87: 27-33.
47. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-692.
48. Gu YJ, de Vries AJ, Vos P, et al. Leukocyte depletion during cardiac operation: A new approach through the venous bypass circuit. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:604-609
49. Johnson D, Thomson D, Mycyk T, et al. Depletion of neutrophils by filter during aortocoronary bypass surgery transiently improves postoperative cardiorespiratory status. *Chest* 1995; 107:1253-1259
50. Nagashima M, Shin'oka T, Nollert G, et al. High volume continuous hemofiltration during cardiopulmonary bypass attenuates pulmonary dysfunction in neonatal lambs after deep hypothermic circulatory arrest. *Circulation* 1998; 98(suppl): II378-II384
51. Wan S, LeClerc JL, Antoine M, et al. Heparin-coated circuits reduce myocardial injury in heart or heart-lung transplantation: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1230-1235
52. Magnusson L, Wicky S, Tyden H, et al. Repeated vital capacity maneuvers after cardiopulmonary bypass effects on lung function in a pig model. *Br J Anaes* 1998; 80:682-684.
53. Loer SA, Scheeren TW, Tarnow J. How much oxygen does the human lung consume? *Anesthesiology* 1997; 86:532-537
54. Serraf A, Robotin M, Bonnet N, et al. Alteration of the neonatal pulmonary physiology after total cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114:1061-1069
55. Suzuki T, Fukuda T, Ito T, et al. Continuous pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass prevents lung injury in infants. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:602-606
56. Richter JA, Meisner H, Tassani P, et al. Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 69:77-83

