

HIPOTENSION ARTERIAL DURANTE LA ADMINISTRACION DE PLASMA EN CIRUGIA CARDIACA BAJO CIRCULACION EXTRACORPOREA

*YOLANDA MUNGUÍA-FAJARDO

**PASTOR LUNA-ORTIZ

***RODOLFO BARRAGÁN-GARCÍA

****JAVIER MOLINA-MÉNDEZ

*****FLORENCIA VARGAS-VAROCKOVA

*****GUILLERMO FERNÁNDEZ-DE LA REGUERA

RESUMEN

Estudiamos la incidencia de hipotensión arterial al utilizar plasma fresco congelado (PFC) postcirculación extracorpórea (CEC) en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, siendo 16 pacientes, 9 femeninos y 7 masculinos entre 16 y 60 años. Durante la administración de PFC se registró la tensión arterial (TA) y el PFC se suspendió en caso de hipotensión. Quince pacientes tenían TA sistólica > 90 mmHg; en 8 casos se observó hipotensión de 16 a 55% de los valores previos en un lapso de 2 a 7 minutos; un paciente que ya estaba hipotenso siguió sin cambio. La diferencia de TA antes y durante la administración de PFC fue significativa ($P = 0.0039$). De los 8 pacientes que sufrieron hipotensión, 6 se recuperaron en un lapso de 6 a 15 minutos, 3 de ellos al suspender el PFC y 3 con inotrópicos vasoactivos; uno tardó en recuperarse 1 hora 40 minutos a pesar de la administración de inotrópicos vasoactivos y otro falleció. La hipotensión arterial post CEC ha sido reportada en casos aislados por algunos autores y nosotros la encontramos con mayor frecuencia. La causa de este problema parece estar en relación con los cambios de temperatura, pH y activación del sistema de cininas en el plasma sometido a congelamiento y la rapidez con que se administra el PFC. Concluimos que la administración de PFC debe ser lenta sobre todo en los pacientes inestables hemodinámicamente post CEC y no debe administrarse profilácticamente.

Palabras clave: Cirugía de corazón abierto: Hipotensión arterial transanestésica.

Plasma y cirugía de corazón abierto.

SUMMARY

We studied the incidence of hypotension with the use of fresh frozen plasma (FFP) in patients undergoing extracorporeal circulation (ECC) for cardiac surgery. There were 16 patients, 9 females and 7 males, ages 16 to 60 years. During FFP administration the blood pressure (BP) was recorded and FFP suspended if hypotension developed. The systolic BP of 15 patients was ≥ 90 mm Hg; in 8 patients hypotension from 16 to 55% of the previous values was noted within 2 to 7 minutes; 1 patient who was hypotensive did not change. The difference between the BP before and during the administration of FFP was significant ($p = 0.0039$). Six of the 8 hypotensive patients showed improvement of the BP over a 6 to 15 minute period. three patients improved when the FFP was stopped and 3 required inotropic drugs. One improved in 1 hour 40 minutes with the use of inotropes and another died. Hypotension has been reported by some authors in the immediate post-ECC period in isolated cases and we found a high incidence. The cause of this problem is related to changes in temperature, pH and activation of the kinase system in thawed plasma and the rate of FFP administration. We conclude that the administration of FFP should be slow, specially in hemodynamic unstable patients after ECC and not used prophylactically.

Key words: Cardiac surgery: arterial hypotension during anesthesia

Cardiac surgery and plasma protein fraction.

*Médico ayudante.

Jefe de Servicio.

***Jefe de Servicio de Cirugía.

****Médico Residente.

*****Jefe de Investigación y Divulgación del Centro Hospitalario "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E. México, D.F.

*****Jefe de Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Postoperatorios.

Trabajo recibido del Servicio de Anestesiología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Recibido: 5 de agosto de 1985. Aceptado: 29 de octubre de 1985.

Sobretiros: Pastor Luna-Ortiz. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Juan Badino No. 1, Secc. XVI, Tlalpan, C.P. 14040, México, D.F.

Existen reportes de pacientes que han presentado disminución de la tensión arterial (TA) con la administración de plasma^{1,3} y sus derivados. Se ha observado disminución de la TA al administrar fracción proteica del plasma (FPP) (una solución al 5% derivada del plasma humano) durante circulación extracorpórea (CEC) y cuando se administra a goteo rápido en los períodos preinducción anestésica, pre CEC y post CEC en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC^{4,8}. Además, varios autores han reportado edema pulmonar no cardiogénico (EPNC) e hipotensión arterial después de la administración de sangre y sus productos, dentro de estos plasma fresco congelado (PFC) tanto en cirugía cardíaca⁹⁻¹² como no cardíaca^{13, 14} y en pacientes no quirúrgicos^{15, 16}. En el Instituto Nacional de Cardiología desde hace algunos años se ha venido observando que la administración de PFC a goteo rápido puede producir disminución de la TA en los períodos post CEC y post operatorio inmediato de la cirugía cardíaca, produciendo inestabilidad hemodinámica muy importante en algunos de estos pacientes que ya tienen baja reserva cardíaca para compensar esta disminución de la TA. Debido a esto, se decidió monitorizar y hacer un registro continuo de la TA, así como vigilar estrechamente a los pacientes que ameritaron plasma en los períodos post CEC y post operatorio inmediato a fin de observar en cuantos de ellos se presentaba hipotensión arterial.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 16 pacientes (9 del sexo femenino y 7 del sexo masculino) durante un período de 3 meses, con edades comprendidas entre 16 y 60 años, sometidos a cirugía cardíaca bajo CEC. Los tipos de cardiopatías y tratamientos quirúrgicos se muestran en el cuadro I, incluyendo 3 casos de cardiopatías congénitas y 13 casos de cardiopatías adquiridas, con clasificación I a III de acuerdo a la New York Heart Association.

La medicación preanestésica se hizo con diazepam 5 a 10 mg. v. o. la noche anterior a la cirugía y una hora antes de la cirugía se administró diazepam 5 a 10 mg y dehidrobenzoperidol 2.5 a 5 mg. i. m. Bajo anestesia local se canularon 2 venas periféricas, se canuló radial y se pasó catéter central por venas basilica o cefálica y en caso de no lograrlo se pasó por yugular externa. En 3 pacientes se colocó catéter de Swan Ganz después de la intubación. Inducción: fentanyl 10 a 25 mcg/Kg. solo o asociado pentotal 1 a 4 mg/kg. o diazepam 3 a 15 mg., según el caso, pavulon 100 mcg/kg. Mantenimiento: fentanyl 10 a 40 mcg/Kg, pavulon 6 a 12 mg. halothano o ehtrane y oxígeno 4 litros por minuto.

Circulación extracorpórea: previo a la canulación de aorta y venas cavae se administró heparina 3 UI/Kg. Las soluciones empleadas para el llenado del circuito y

del oxigenador fueron: normosol M en solución glucosada al 5% y: plasma, solución hartman o solución glucosada al 5%. En el inicio de la CEC se administró metilprednisolona 30 mg/Kg. y para protección cerebral tiopental sódico 8 mg/Kg. El flujo de la bomba fue 2.25 x m² de superficie corporal. La temperatura bajó hasta 26°C. El tiempo de pinzamiento de la aorta varió de 15 a 91 min. (55.12 ± 20.98; x ± DE) durante el cual se administró solución cardioplégica (solución a 4°C conteniendo solución hartman 1000 c.c., KCl 20 mEq, hidrocortisona 125 mg., bicarbonato de sodio 12 mEq, manitol al 20% 10 c.c.) 8 mg/kg y la mitad de esta dosis cada 20 minutos. El tiempo de CEC fue de 47 a 146 min. (92.43 ± 26.66). El efecto de la heparina se neutralizó con protamina 1.3 mg. por cada mg. de heparina circulante.

CUADRO I
Tipos de cardiopatía y tratamiento quirúrgico

Diagnósticos	Núm. de casos	Tratamiento quirúrgico
Cardiopatías congénitas		
Comunicación interventricular	1	Cierre de comunicación interventricular
Comunicación interauricular	2	Cierre de comunicación
Tetralogía de Fallot	1	Corrección total
Cardiopatías adquiridas		
Cardiopatía reumática inactiva (CRI)	3	Sustitución valvular mitral (2 casos)
Doble lesión mitral con Estenosis predominante		Comisurotomía mitral abierta más plastia (1 caso)
CRI doble lesión mitral con insuficiencia predominante	1	Valvuloplastia mitral abierta con anillo de Carpentier.
CRI doble lesión mitral e insuficiencia tricuspídea	3	Comisurotomía mitral más exploración tricuspídea (1 caso)
		Sustitución valvular mitral y anuloplastia tricuspídea (1 caso)
		Sustitución valvular mitral (1 caso)
CRI y doble lesión aórtica	1	Sustitución valvular aórtica
CRI: Estenosis aórtica y Cardiopatía isquémica	1	Sustitución valvular aórtica y revascularización coronaria (2 puentes)
Cardiopatía isquémica con insuficiencia coronaria	2	Revascularización coronaria (3 puentes) (1 caso) y Revascularización coronaria (1 puente) (1 caso)
Disfunción de prótesis mitral con insuficiencia tricuspídea	2	Sustitución valvular mitral (1 caso)
		Sustitución valvular mitral con plastia tricuspídea (1 caso)

Posterior a la estabilización hemodinámica de los pacientes en el período post CEC, previo registro de TA, se les administró PFC como expansor de volumen o como terapia en deficiencia de factores de la coagulación, iniciando a una velocidad de 60 gotas por minuto, la cual se aumentó de acuerdo a la tolerancia de cada paciente y el PFC se suspendió al observar disminución de la TA. Si la TA no se recuperó con la suspensión del PFC, se administraron inotrópicos vasoactivos del tipo de la dopamina, adrenalina y/o noradrenalina. En todos los casos se hizo el registro de la TA durante la administración de PFC y en los períodos previos y posterior inmediato.

Las diferencias de la TA sistólica (TAS) entre los períodos antes y durante la administración de PFC fueron analizados por medio de la prueba exacta del Fisher.

RESULTADOS

De los 16 pacientes estudiados, 15 tuvieron TAS ≥ 90 mm. Hg. antes de PFC. Después de PFC, de estos 15 pacientes 8 se hipotensaron (TAS ≤ 90 mm. Hg) en un período de 2 a 7 min. 3.62 ± 1.61 variando esta hipotensión de 16 a 55% en relación a valores previos a PFC. Hubo solamente un paciente hipotenso antes de PFC y continuó en este estado después del mismo. No hubo alteraciones cutáneas o respiratorias como manifestaciones de anafilaxia. Analizando la presencia o ausencia de hipotensión arterial antes y durante la administración de PFC, se encontró que las diferencias son estadísticamente significativas ($P = 0.0039$).

De los 9 pacientes hipotensos durante PFC, uno continuó hipotenso, 6 recuperaron cifras tensionales sistólicas normales en un periodo de 6 a 15 min. (11.6 ± 3.38) al suspender PFC, requiriendo en 3 casos la administración de inotrópicos vasoactivos; un paciente se recuperó en una hora 40 min. con inotrópicos vasoactivos, con mejor respuesta a noradrenalina y uno a pesar de los inotrópicos vasoactivos presentó fibrilación ventricular y posteriormente paro cardiocirculatorio 6.5 min. después de PFC, por lo que se abrió nuevamente el tórax, se dió masaje directo y al no obtener respuesta se asistió con CEC durante 103 min., después de los cuales el corazón no levantaba presión a pesar de los inotrópicos vasoactivos, encontrándose flácido, por lo que se dió por fallecida la paciente. La cantidad de PFC administrada fue la siguiente: en los 8 pacientes que no mostraron cambios en la TAS durante la transfusión fue de una unidad (250 c.c.) en 7 de ellos y 2 unidades en uno, el cual no mostró tampoco cambios en la TAS después de la segunda unidad. A los 8 pacientes que se hipotensaron se les administró de 25 a 150 c.c. de una unidad, en 2 de ellos se transfundió una segunda unidad no mostrando cambios en la TAS y en uno de estos últimos se inició una tercera unidad el segundo día postoperatorio obser-

vando disminución de la TAS en 30% al transfundir 100 c.c., por lo que se suspendió PFC y se administraron inotrópicos vasoactivos, recuperándose en un período de 7 min. Los valores individuales de la TAS antes, durante y después de PFC aparecen en la figura 1. En la figura 2 se muestra la evolución del caso de la paciente fallecida.

DISCUSION

Se han observado reacciones adversas al administrar plasma y derivados en pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo CEC, encontrando dentro de éstas, hipotensión arterial y EPNC. La hipotensión se cree que se deba a la activación del sistema de cininas durante el proceso de elaboración del plasma y derivados con la liberación de bradicinina, el más potente vasodilatador mamífero, que junto con la calidina forman las cininas,

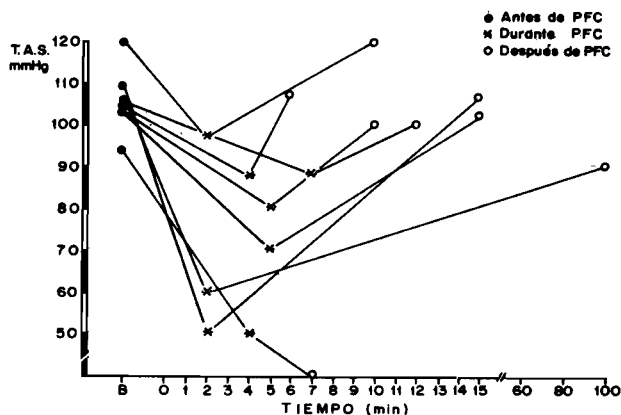


Figura 1. Gráfica de valores de tensión arterial sistólica (TAS) antes, durante y después de plasma fresco congelado (PFC) y el tiempo en que se presentaron estos eventos en los 8 pacientes que se hipotensaron.

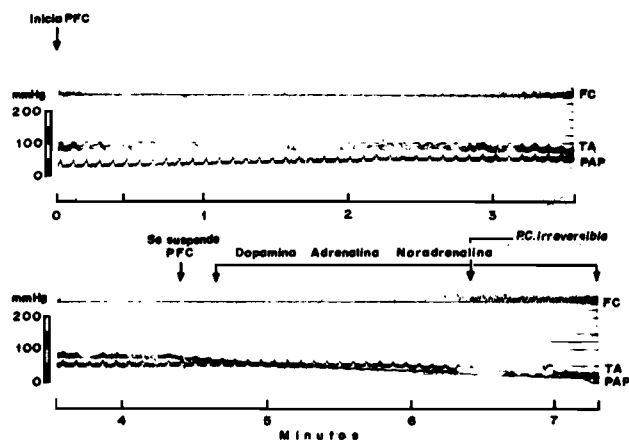


Figura 2. Gráfica de tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC) y presión de la arteria pulmonar (PAP) de una paciente que presentó hipotensión arterial y paro cardíaco irreversible con la administración de 150 c.c. de plasma fresco congelado (PFC).

las cuales son sustancias vasoactivas que producen vasodilatación arteriolar generalizada, disminución de las resistencias totales y presión arterial sistémica, aumento del gasto cardíaco, de la frecuencia cardíaca y del volumen latido, aumento de la permeabilidad capilar e influyen en la migración de los leucocitos. Se inactiva en el pulmón y en el plasma; se metaboliza del 60 al 90% en un simple paso a través del lecho pulmonar por enzimas presentes en las células endoteliales pulmonares y en el plasma se inactiva por cininas plasmáticas. La formación de bradicinina se inicia con la activación del factor XII (factor de Hageman) que al fragmentarse activa la precalicreína para formar caliceína, la cual actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular para formar bradicinina. Este sistema de cininas es controlado por el inhibidor del complemento que inhibe la caliceína y alfa, antiplasmina que inhibe la plasmina¹⁷⁻¹⁹.

Hay varios estudios que reportan que el uso de FPP (Solución al 5% derivada del plasma humano que contiene ciertas proteínas, en su mayor parte albúmina, que es calentada a 60°C durante 10 horas para destruir el virus de la hepatitis por suero homólogo y se usa como sustituto del plasma desde el punto de vista de expansor plasmático y como una solución proteica nutricional para uso humano intravenoso)²⁰ en los pacientes bajo circulación extracorpórea puede producir disminución de la TA⁴⁻⁸. Una directiva de la Food and Drug Administration en los Estados Unidos de Norteamérica contraindicó su uso por su posible efecto hipotensor²¹.

Se ha observado que en algunos lotes de FPP se encuentran niveles elevados de bradicinina, en comparación con otros lotes de albúmina, los cuales al ser administrados produjeron hipotensión arterial.²² Se han encontrado concentraciones elevadas de precalicreína y factor activador de precalicreína en lotes de FPP con liberación de bradicinina e hipotensión arterial^{8, 23} y también se ha encontrado una sustancia como cininógeno en FPP no calentada²⁴ Nagoaka y Katori²⁵ creen que la formación de cininas se lleva a cabo en la máquina de circulación extracorpórea ya que los niveles de cininas fueron mayores en muestras de sangre tomadas al salir de la máquina que al entrar. Van der Starre y cols.^{6, 7} han mostrado inhibición de hipotensión arterial con inhibidor C₁ esterasa, un inhibidor del sistema de cininas. También se ha tratado de explicar esta hipotensión como efecto vasodilatador del acetato de sodio que contiene esta FPP.²⁷

Probablemente el sistema de cininas se active por el calentamiento al que es sometido la FPP destruyendo el inhibidor del complemento el cual inhibe la caliceína, además, las fracciones de plasma preparadas por el método de etanol frío de Cohn, como la FPP, se ha demostrado que tienen muchos componentes del sistema formador de cininas, incluyendo cininógeno, caliceína y cininas.²⁵

Como podemos ver, hay varios estudios que documentan y explican la hipotensión arterial después de FPP; la relación entre hipotensión y plasma ha sido poco estudiada, pero ya que el mecanismo de producción de hipotensión parece ser similar al del FPP, se expusieron los trabajos sobre esta solución.

Los artículos escritos sobre plasma e hipotensión son los siguientes: Carlson y cols.¹ observaron disminución de la TA mayor del 10% durante CEC en 6 de 10 pacientes que se les administró PFC, concluyendo que esta hipotensión se debió a vasodilatación periférica, ya que los cambios en la TA durante CEC con un flujo constante, solamente refleja cambios en las resistencias vasculares periféricas. Cooper y cols.² reportaron hipotensión arterial importante en 5 niños sometidos a cirugía cardíaca, 4 de ellos bajo CEC, durante la administración de PFC en el período postoperatorio inmediato, relacionando esta hipotensión con vasodilatación periférica por cininas activadas. Kaye³ observó disminución de la TA con la administración de plasma fresco liofilizado, la cual se normalizó en un período de 5 minutos: estas soluciones se cree que contienen caliceína, la cual tiene una vida media de 3 minutos y no es destruida por el pulmón. Kosinski²⁸ mostró un aumento hasta de 10 veces el valor normal de caliceína (0.04 MM/min.) y una menor concentración de precalicreína en muestras de plasma enfriado lentamente en comparación con las que se enfriaron rápidamente. Debido a los riesgos que implica la administración de plasma, algunos autores^{29, 30} hacen un llamado de atención para limitar su uso solamente en indicaciones precisas.

En este estudio existe relación entre el PFC y la producción de hipotensión, ya que el tiempo de presentación de esta y el tiempo de recuperación (excepto en 2 casos) en relación a la administración y suspensión de plasma respectivamente fue corto, como en los estudios expuestos, siendo esta hipotensión importante, como en el trabajo de Cooper y cols.²

Probablemente esta hipotensión se deba, como en los estudios mencionados anteriormente, a la presencia en el PFC administrado de alguna sustancia como bradicinina, precalicreína y/o caliceína, produciendo estas 2 últimas bradicinina al entrar en la circulación, ocasionando vasodilatación periférica y posteriormente hipotensión. Se sabe que los cambios de temperatura y pH activan el sistema de cininas¹⁰ y el congelamiento lento del plasma activa también este mismo sistema, con producción de precursores de bradicinina en las unidades PFC, en relación al congelamiento rápido.²⁸ En el Instituto Nacional de Cardiología el congelamiento del plasma es lento, lo que nos daría una mayor concentración de bradicinina, precalicreína y/o caliceína en el PFC, aunque esta sería diferente en cada unidad, como lo han demostrado los estudios con FPP^{8, 22, 23} y PFC,²⁸ lo que explicaría el hecho de que no se presentó

hipotensión con todas las unidades de plasma, en el que en un mismo paciente no se observó hipotensión con todas las unidades administradas y los diferentes grados de hipotensión y el tiempo de recuperación en los pacientes que se hipotensaron; puede ser que en el caso del paciente que tardó una hora 40 min. en recuperarse la concentración de estas sustancias en el plasma administrado fue mayor y en el paciente que murió la concentración fue aun más importante. Además, las condiciones hemodinámicas previas juegan un papel importante y el riesgo de disminución de la TA puede ser mayor en pacientes con mínima reserva cardíaca.⁴ Un hecho que apoya el que sea bradicinina lo que se encuentra en el PFC, es que el goteo rápido de plasma produce una hipotensión mayor que el goteo lento y los valores de la TA son casi normales si este es demasiado lento, dando tiempo a que la bradicinina sea metabolizada en su paso por los pulmones, lo que no ocurre cuando el goteo es rápido.

Se ha observado además, colapso vascular periférico y EPNC en cirugía cardíaca con CEC después de la administración de sangre y PFC⁹⁻¹² cuadro que se ha presentado también después de estos productos y derivados del plasma en cirugía no cardíaca^{13, 14} y en pacientes no quirúrgicos.^{15, 16} Esto se ha tratado de explicar como reacción alérgica o anafilactoide y algunos autores han encontrado la presencia de anticuerpos antigranulocitos, antileucocitos y linfocitotóxicos en las unidades de donadores dirigidos contra antígenos del receptor; también se ha relacionado con la activación del complemento.

Se sabe que el complemento se activa con la reacción antígeno anticuerpo³¹ y cuando la sangre se pone en contacto con membranas artificiales como en unidades de leucoféresis,^{32, 33} equipos para diálisis renal³⁴ y oxigenadores durante CEC, encontrando además que la interfase sangre gas de los oxigenadores de burbuja es parcialmente responsables de esta activación.³⁵ Las anafilotoxinas C3a y C5a derivadas del complemento son espasmógenas: estimulan la liberación de histamina de las células cebadas, contraen el músculo liso y aumentan la permeabilidad vascular. C5a interactúa directamente con receptores con afinidad específica para neutrófilos periféricos iniciando respuestas celulares que incluye quimiotaxis, autoagregación, adherencia aumentada, liberación enzimática lisosomal y generación de radicales superóxidos; la autoagregación y adheren-

cia aumentada se cree que son responsables de la leucopenia y la leucostasis vascular pulmonar.³⁵ La respuesta vascular pulmonar a la activación del complemento es mediada por la síntesis de tromboxano y prostaciclina, en una proporción de 20:1 y es posible que los componentes del complemento activado estimulen a los leucocitos para que los sintetizen o que esto ocurra porque los leucocitos aglutinados en la microcirculación pulmonar liberen enzimas lisosomales o radicales superóxidos o hidróxilos, lo que puede dañar las células endoteliales pulmonares y éstas sintetizen tromboxano y prostaciclina, produciendo una vasoconstricción pulmonar, ya que el primero es sintetizado en mayor proporción que el segundo.³⁶

En este estudio probablemente no podría explicarse la hipotensión como alérgica o anafilactoide porque se presentó durante y no después de la transfusión, no hubo antecedentes de transfusión previa y el cuadro cedió algunas veces sin tratamiento, únicamente con la suspensión del plasma y otras con inotrópicos vasoactivos, aunque tanto en el paciente que se recuperó en un tiempo mayor como en el que se murió a pesar de la administración de drogas vasoactivas, pudo haber otro fenómeno agregado como una mayor activación del complemento por el oxigenador de la bomba de CEC, con la liberación de histamina que aumentó la vasodilatación periférica provocada por la bradicinina y los medicamentos administrados no fueron capaces de compensarla.

Debido a los resultados de este estudio, en el Instituto Nacional de Cardiología el congelamiento del plasma se está haciendo rápido, con hielo seco y acetona, para tratar de disminuir la activación del sistema de cininas y de esta forma disminuir los factores que producen hipotensión, aunque son necesarios estudios posteriores para determinar la causa de este problema.

CONCLUSION

Por lo anteriormente expuesto creemos que el PFC no debe ser administrado profilácticamente después de CEC porque puede producir hipotensión arterial y en caso de que su empleo sea necesario su administración sería a goteo lento y con control estricto de la TA, sobre todo en los pacientes en malas condiciones hemodinámicas.

REFERENCIAS

1. CARLSON S A, KOSINSKI K A, AKINS C W, BUCKLEY M J, LOWENSTEIN E: *Vasodilator effect of fresh frozen plasma (FFP)*. *Anesthesiology* 1983; 59 (Suppl): 19.
2. COOPER J R, MILAM J D, KEATS A S: *Hypotension in children following administration of fresh frozen plasma*. Symposium International on Cardiovascular Surgery. Sep. 12-14, 1985; 9.
3. KAYE E: *The hypotensive effect of fresh lyophilized plasma*. *Anaesthesia Intensive Care* 1976; 4:194.
4. BLAND J H L, LAVER M B, LOWENSTEIN E: *Vasodilator effect of commercial 5% plasma protein fraction solutions*. *JAMA* 1973, 224:1721-1724.
5. BLAND J H L, LAVER M B, LOWENSTEIN E: *Hypotension due to 5*

- per cent plasma protein fractions (letter). *N Engl J Med* 1972; 286:109.
6. VAN DER STARRE P, SINCLAIR D, DAMEN J, BRUMMELHUIS H: *Inhibition of the hypotensive effect of plasma protein solutions by C₁ esterase inhibitor*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:738-740.
 7. VAN DER STARRE P, SINCLAIR D, DAMEN J, BRUMMELHUIS H: *C₁ esterase-inhibitor concentrate prevents hypotension from plasma-protein solutions (letter)*. *N Engl J Med* 1979; 300:1276.
 8. VAN ROSELVET R F, BAKKER J C, SINCLAIR D M AND VAN MOURIK J A: *Bradykinin mediated hypotension after infusion of plasma-protein fraction*. *J Lab Clin Med* 1982; 100:288-295.
 9. CULLIFORD A T, THOMAS S, SPENCER T: *Fulminating non cardiogenic pulmonary edema. A newly recognized hazard during cardiac operations*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80:868-875.
 10. HASHIM S W, KAY H R, HAMMOND G L, KOPF G S, GEHA A S: *Non-cardiogenic pulmonary edema after cardiopulmonary bypass: an anaphylactic reaction to fresh frozen plasma*. *Am J Surg* 1984; 147:560-564.
 11. LATSON T W, KICKLER T S, BAUMGARTNER W A: *pulmonary hypertension and noncardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary bypass: a leukoagglutinin reaction*. 7th Annual Meeting of the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. Apr 28 May 1, 1985:96.
 12. ROY R C, TETZLAFF J E: *Non-Cardiogenic edema following transfusion with fresh frozen plasma*. 7th Annual Meeting of the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. Apr. 28 May 1, 1985: 97.
 13. BASTIT D, CAVELIER B, ROPARTZ, GODIN M, FILLASTRE J P: *Syndrome de détresse respiratoire aigue de l'adulte au cours d'une transfusion de plasma frais congelé*. *Presse Med* 1984; 13:444.
 14. POPOVSKY M A, ABEL M D, MORE S B: *Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies*. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:185-189.
 15. BASTIT C, CAVELIER B, ROPARTZ C: *"Poumon blanc" au cours de transfusions de granulocytes*. *Nouv Presse Méd* 1982; 11:2156.
 16. O'CONNOR J G, ERSKINE, PRINGLE T H: *Pulmonary edema after transfusion with fresh frozen plasma*. *Br Med J* 1981; 282:379-380.
 17. COLMAN R W: *Formation of human plasma kinin*. *New Engl J Med* 1974; 291:509-515.
 18. COLMAN R W: *Paradoxical hypotension after volume expansion with plasma protein fraction*. *New Engl J Med* 1967; 299:97-98.
 19. GOODMAN A, GOODMAN L S, GILMAN A: *The pharmacological basis of therapeutics*. Sixth edition. MacMillan Publishing Co., Inc. printed in U.S.A., 1980, Pág. 661.
 20. BERTRAND J J: *Clinical investigations with a heat-treated plasma protein fraction-plasmanate*. *Vox Sang* 1959; 4:385-402.
 21. *Adverse reaction to plasma protein fraction*. *FDA Drug Bull*, 1977; 7:2.
 22. ELLISON N, BEHAR M, MACVAUGH H, MARSHALL B E: *Bradykinin, plasma fraction, and hypotension*. *Ann Thorac Surg* 1980; 29:15-19.
 23. ALVING B M: *Hypotension associated with prekallikrein activator (Hageman-factor fragments) in plasma protein fraction*. *New Engl J Med* 1978; 299:66-70.
 24. IZAKA K, MORICHI S, FUJITA Y: *A kininogen-like substance in heated human plasma proteins*. *Transfusion* 1975; 15:46-53.
 25. IZAKA K, TSUTSUI E, MIMA Y, HASEGAWA E: *A bradykinin-like substance in heat treated human plasma protein fraction*. *Transfusion* 1974; 14:243.
 26. NAGOAKA H, KATORI M, HASEGAWA E: *Inhibition of kinin formation by a kallikrein inhibitor during extracorporeal circulation in open-heart surgery*. *Circulation* 1975; 52:325-332.
 27. OLINGER G, N, WERNER P H, BONCHEK L I, BOERBOOM L E: *Vasodilator effects of the sodium acetate in pooled protein fraction*. *Ann Surg* 1979; 190:305-311.
 28. KOSKINSKI K, CARVALHO A, LOWENSTEIN E: *Hypotensive effect of fresh frozen plasma and activation of the kallikrein system*. *Blood* 1984; 64 (Suppl): 228.
 29. *Consensus conference: Fresh-frozen plasma. Indications and risks*. *JAMA* 1985; 253:551-553.
 30. BOVE J R: *Fresh frozen plasma: too few indications-too much use*. *Anesth Analg* 1985; 64:849-850.
 31. GUYTON A C: *Tratado de Fisiología Médica*. Sexta edición Edit. Interamericana. México, D.F. 1984. Pág. 95.
 32. HAMMERSCHMIDT D E, CRADDOCK P R, MCCULLOUGH J, KRONENBERG R S, DALMASSO A P, JACOB H S: *Complement activation and pulmonary leukostasis during nylon fiber filtration leukapheresis*. *Blood* 1978; 51:721-730.
 33. NUSBACHER J, ROSENFELD S I, MACPHERSON J L, THIEM P A, LEDDY J P: *Nylon fiber leukopheresis: Associated complement component changes and granulocytopenia*. *Blood* 1978; 51:539-565.
 34. CRADDOCK P R, FEHR J B, BRIGHAM K L, KRONENBERG R S, JACOB H S: *Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis*. *New Engl J Med* 1977; 296:769-774.
 35. CHENOWETH D E, COOPER S W, HUGLI T E, STEWART R W, BLACKSTONE E H, KIRKLIN J W: *Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphilotoxins*. *New Engl J Med* 1981; 304:497-503.
 36. McDONALD J W D, ALI M, MORGAN E, TOWNSEND E R, COOPER J D: *Thromboxane synthesis by sources other than platelets in association with complement induced pulmonary leukostasis and pulmonary hypertension in sheep*. *Cir Res* 1983; 42:1-6.