

ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL DEL PULMON EN LA PERITONITIS FECAL EXPERIMENTAL

A. ALMAZAN ENRIQUEZ *, A. CUÑADO RODRIGUEZ **
y A. GOMEZ ALONSO ***

Cátedra de Patología Quirúrgica.
Hospital Clínico Universitario. Facultad de
Medicina. Salamanca.

Introducción

Ha sido demostrado^{1,2} que sepsis de origen en cualquier lugar del organismo afectan gravemente a la función respiratoria, así como la frecuente ocurrencia de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes de cirugía general rutinaria en los que se desarrolló una infección intrabdominal y sepsis³.

Esta insuficiencia respiratoria aguda se produce en un número significativo de pacientes con sepsis, es imposible de diferenciar tanto en sus manifestaciones clínicas como en su curso fisiopatológico del complejo «síndrome de insuficiencia respiratoria aguda» descrito tras traumatismos o hemorragias importantes^{4,5}. Al mismo tiempo, las alteraciones anatomopatológicas observadas al microscopio óptico a nivel pulmonar en casos de septicemia grave o shock endotóxico son muy parecidas a las encontradas en el pulmón del shock hemorrágico o traumatismos graves^{6,7}, y en todo similares a las descritas inicialmente por Moon⁸. Esta alteración estructural, comenzando por discreto edema septal y congestión celular intravascular, así como zonas de colapso alveolar alternando con otras de enfisema, progresa hasta edema y hemorragias intersticiales e intralveolares extensas, junto con colapso alveolar difuso.

Las alteraciones ultraestructurales pulmonares han sido objeto de diversas publicaciones. En la experimentación animal, se han llevado a cabo estudios ultraestructurales de los cambios morfológicos en el pulmón tras inyección de endotoxina o bacterias vivas y muertas en diferentes especies. Así, tras inyección de endotoxina en la rata o conejo, se han observado aglutinaciones de plaquetas en los capilares pulmonares^{9, 10}. Igualmente, se han observado acúmulos intracapilares de leucocitos polimorfonucleares con degranulación¹⁰ y fragmentación de los mismos⁹. Otros hallazgos han consistido en trombos intravasculares y partículas de grasa¹⁰, ruptura de capilares¹¹, y depósitos de fibrina^{9, 11}, así como lesión de neumocitos tipo I y II¹⁰.

En otros experimentos con inyección de bacterias vivas, Sthebens y cols.¹² en el conejo, y Harrison y cols.¹³ en el perro, hallaron acúmulos de plaquetas y leucocitos en los capilares pulmonares, pero no bandas de fibrina.

La inyección de endotoxina en el Macaco Rhesus, provocó coagulación diseminada intravascular, aglutinación plaquetaria y secuestro y destrucción de leucocitos polimorfonucleares¹⁴. Coalson y cols.¹⁵ tras administrar inyección de endotoxina o bacterias *E. coli* vivas al Macaco Rhesus, no observaron coagulación intravascular, aunque sí aglutinación, degranulación fragmentación de leucocitos polimorfonucleares, edema perivascular y discreta lesión de los neumocitos tipo II.

* Médico adjunto de Cirugía.

** Jefe de Sección de Anatomía Patológica.

*** Catedrático de Patología Quirúrgica.

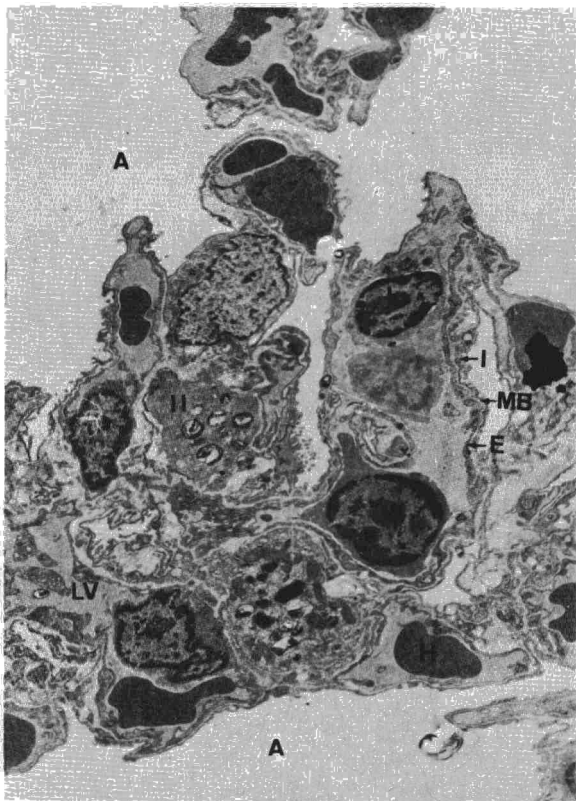


Fig. 1. Pulmón de rata normal. Se observan neumocitos tipo I y II, así como capilares (LV) conteniendo hematias (H), y linfocitos (L). A = Luz alveolar; E = Célula endotelial; MB = Membrana basal; I y II = neumocitos (A - : 3.0 × 1.000).

La mayor parte de estos estudios han sido llevados a cabo, no obstante, en modelos experimentales que no reproducían exactamente una situación clínica de sepsis¹⁶. Por lo tanto, el propósito del presente trabajo ha sido el de ampliar la investigación previa al estudiar y evaluar las lesiones ultraestructurales pulmonares en un modelo séptico por peritonitis fecal, situación clínica grave y frecuente en la práctica quirúrgica diaria, y probada causa de sepsis¹⁷, que muchas veces da origen a una neumonía bilateral grave^{18, 19}.

Material y métodos

El tipo, peso y otras características de los animales, así como la técnica anestésica y operatoria han sido descritos en detalles en otras publicaciones^{20, 21}. En resumen, el estudio consistió en la inducción de una peritonitis fecal por perforación de ciego en parejas de ratas anestesiadas mediante Ketolar. Las parejas de animales fueron sacrificadas a 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas a partir de la inducción de la peritonitis, con ánimo de observar la evolución de las lesiones pulmonares. El grupo totalizó pues, catorce ratas.

El sacrificio de los animales fue por descerebración, extrayéndose inmediatamente los pulmones y la tráquea en bloque mediante una esternotomía media ampliada a ambos lados siguiendo un espacio intercostal.

A fin de estudiar los pulmones de forma extensa, se obtuvieron muestras de la zona apical y basal derechas y central izquierda en un animal, y apical y basal izquierdas y central derecha en su pareja, como aconsejan Coalson y cols.¹⁵.

Se obtuvieron muestras para el microscopio óptico y electrónico a los intervalos señalados antes. Los hallazgos al microscopio óptico han sido ya comunicados²¹.

Para el estudio ultraestructural, las muestras obtenidas fueron sumergidas inmediatamente en una solución fijadora de aldehído glutárico al 2,5 % en tampón de cacodilato a 4° centígrados, troceando la muestra con cuchilla de acero inoxidable en pequeños bloques cuyo volumen no rebasaba los 2 mm³. El tiempo de fijación en esta solución fue de dos horas. A continuación, las muestras fueron lavadas con tampón de cacodilato durante 5 a 10 minutos y posteriormente fijadas en tetróxido de osmio durante una hora. Para la inclusión del tejido hemos utilizado el método SPURR (CEMS Cope Laboratoires Ltd., London, England). Cortes gruesos de control para el microscopio óptico fueron teñidos con azul de metileno, y posteriormente cortes ultrafinos (500-900 Å) contrastados en uranil y citrato de plomo para su observación al microscopio electrónico Philips EM-201, en el Servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Salamanca.

Resultados

Pulmón de rata normal: A efectos comparativos, se muestra en la figura 1 un septo interalveolar de un pulmón de rata normal. Una vasta red capilar se inserta en una fina estructura conectiva, rodeada de espacio alveolar. Se observa el epitelio alveolar constituido por los dos tipos de células (neumocitos I y II), y el endotelio capilar (E) con una parte gruesa donde asienta el núcleo y finas extensiones periféricas. Separando ambos, la membrana basal es bien visible (MB).

La barrera alveolo-capilar, constituida por los tres elementos descritos (epitelio, membrana basal y endotelio) es extremadamente fina en su mayor parte. La luz alveolar está libre y no contiene trasudados.

Pulmón de rata peritonítica: Aunque a veces se observaron, al igual que con el microscopio óptico, discretas variaciones de unas áreas examinadas a otras, en general la progresión de las lesiones estructurales en las distintas horas fue evidente. Las alteraciones apreciadas en los pulmones de los animales de la misma pareja fueron, en esencia, similares. Su detalle se especifica en la tabla I.

Los cambios comenzaron a ser evidentes, ya como discreta congestión y edema perivascular e intersticial en las muestras a las dos horas de inicio de la peritonitis.

A las cuatro horas, el parenquima pulmonar mostraba ultraestructuralmente estasia y acúmulo de hematias en los capilares (fig. 2) apareciendo éstos casi totalmente ocluidos. Algunos hematias aparecían en fase de hemólisis.

Tanto el epitelio como el endotelio aparecían intactos, aunque ambos presentaban algunas vacuolas citoplasmáticas, existiendo moderado edema en el espacio perivascular en ciertas zonas. El espacio alveolar mostraba en algunos bloques examinados un trasudado y cierta cantidad de material lamelar libre (figura 2).

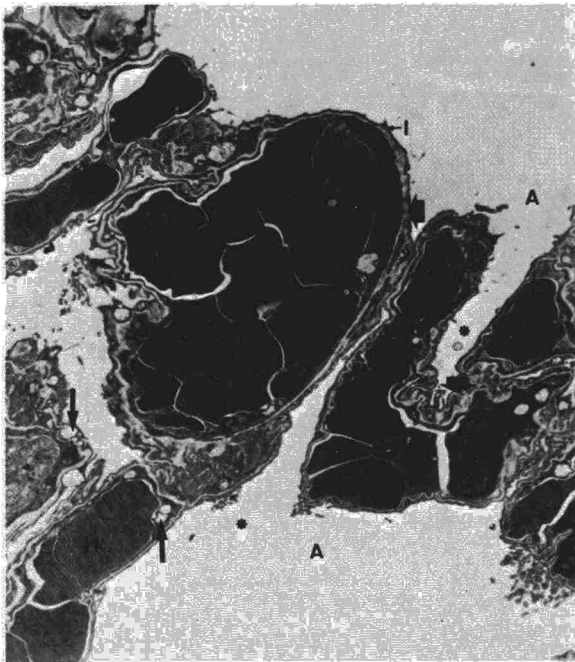


Fig. 2. Pulmón de rata peritonítica por perforación de ciego, de cuatro horas de duración. Detalle de un septo interalveolar. Nótese el intenso acúmulo de eritrocitos (H) en los capilares, algunos en fase temprana de hemólisis (✕). Las flechas finas indican vacuolas en endotelio y neumocito tipo I, (✱) = Trasudado y material proteináceo libre en la luz alveolar (A). (A - : 3.0 X 1.000)



Fig. 4. Pulmón de rata peritonítica por perforación de ciego de diez horas de evolución. Obsérvese el intenso colapso alveolar (A) conteniendo detritus, el acúmulo intracapilar de gran cantidad de hemáticos (H) y leucocitos polimorfonucleares (P), que se encuentran degranulados y en una zona sufriendo fragmentación (dobles flechas). Se aprecia un neumocito tipo II (II), protuyendo en la luz alveolar. El endotelio capilar presenta numerosas vacuolas (flechas gruesas). La flecha única señala rarefacción del endotelio en zona de contacto leucocitario. (A - : 3.0 X 1.000).



Fig. 3. Pulmón de rata peritonítica por perforación de ciego, de ocho horas de evolución. Nótese la presencia de un leucocito polimorfonuclear degranulado (P), y la existencia de numerosos neumocitos tipo II (II), así como macrófagos (MA). H = hemático; A = luz alveolar. (A - : 4.5 X 1.000).

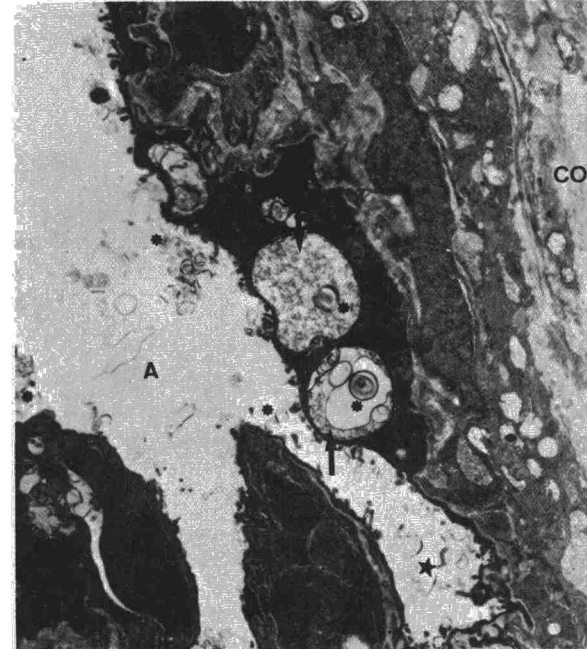


Fig. 5. Pulmón de rata peritonítica por perforación de ciego de diez horas de evolución. Nótese las grandes vacuolas citoplásmicas (flechas) en un neumocito tipo II, conteniendo cuerpos lamelares (✱), que pueden verse asimismo excretados en gran cantidad en el espacio alveolar (A) en el que igualmente se observan otros organelos y detritus (✱). Co = colágeno. (A - : 4.5 X 1.000).

TABLA I

Lesiones ultraestructurales pulmonares en las distintas horas post-peritonitis fecal.

Hora	Luz capilar	Intersticio	Luz alveolar	Endotelio	Epitelio
2	Congestión	Edema moderado	Normal	Intacto	Intacto
4	Ectasia y acúmulo de hematies. Hemolisis	Edema moderado	Material proteiná- ceo y lamelar es- caso	Intacto	Intacto
6	Ectasia y acúmulo de hematies y leucocitos polimorfonucleares	Edema	Material proteiná- ceo. Cuerpos la- melares.	Intacto	Intacto
8	Ectasia y acúmulo de hematies y polimorfos. Degranulación de po- limorfos	Edema Edema	Similar al estadio anterior.	Intacto	Proliferación de neumocitos tipo II
10	Acúmulo de leucoci- tos polimorfonuclea- res con degranulación y fragmentación	Extenso edema	Colapso fecal. Material proteiná- ceo. Cuerpos la- melares. Detritus celulares	Intacto (salvo borrosidad en zona de contacto de leu- cocitos y vacuoli- zación)	Proliferación neu- mocitos II. Engro- samiento de pro- longaciones alares y microvellosida- des prominentes en neumocitos ti- po I. Vacuoliza- ción neumocitos I
12	Similares al estadio anterior	Extenso edema	Similar al estadio anterior. Algunos hematies.	Similar al estadio anterior	Similar al estadio anterior

En las horas siguientes, las alteraciones se hicieron progresivamente más evidentes (figs. 3 a 7).

Muy llamativa fue la gran proliferación de neumocitos tipo II (fig. 3), algunas veces pro- yuyendo en el espacio alveolar (fig. 4), en contra de su normal localización en nichos de la pared (fig. 1). El citoplasma de estas células se había vacuolizado, aunque sus inclusiones se mantenían inalteradas. Estos cuerpos lamelares se observaron igualmente excitados en la luz alveolar (figs. 5 y 7).

En contraste con otros autores¹⁹, no hemos encontrado zonas desnudas de epitelio, aunque las prolongaciones alares de los neumocitos tipo I mostraban engrosamiento irregular, gran cantidad de vacuolas, y microvellosidades, que eran muy prominentes en algunas zonas (fig. 6).

Característica fue la presencia en los capilares de numerosos leucocitos polimorfonucleares en los que se observaron ciertos cambios degenerativos tales como degranulación, rarefacción de citoplasma, y en ocasiones fragmentación (figs. 3, 4 y 7). En algunas zonas, y especialmente hacia las diez horas de evolución de la peritonitis, estos leucocitos aparecían fusionados al endotelio como fase inicial de migración. En estos lugares el endotelio mostraba un borde borroso, no bien definido (figs. 4 y 7).

El endotelio capilar permaneció intacto, no habiendo evidenciado alteraciones salvo en las zonas descritas donde los leucocitos aparecían como fusionados al mismo. Si se observaron, en cam-

bio, numerosas vesículas y algunas vacuolas cito- plásmicas mayores (figs. 4 y 6).

El colapso alveolar fue evidente en muchas zonas hacia las diez horas de la peritonitis (fig. 4), apareciendo la luz alveolar conteniendo gran cantidad de exudado proteináceo, cuerpos lame- lares y detritus celulares. El espacio perivascular aparecía en ciertas áreas ensanchado por edema que asimismo, separaba las fibras colágenas en el intersticio (figs. 4 y 6).

Ciertos hallazgos negativos son de interés. En contraste con la gran cantidad de leucocitos en los capilares que, en las fases finales, casi aparecían en número igual a los hematies, muy raramente se observaron trombocitos. No hemos encontrado tampoco bacterias ni acúmulos de fibrina.

Discusión

En este estudio se ha examinado el pulmón durante el curso de una endotoxemia letal en la rata, animal cuya anatomía ultraestructural pul- monar ha sido ya bien descrita por Karrer²².

Uniformemente, ya desde los estadios iniciales, el exudado proteináceo intersticial y alveolar fue característico, edema que fue progresando gra- dualmente. A este respecto, es importante señalar la ausencia de lesión endotelial en nuestro estu- dio, lo que coincide con los hallazgos de ciertos autores^{14, 15, 19}, aunque discrepa de otros como Harrison y cols.¹³, quienes encontraron evidencia

de separación endotelial en los lugares en los que los leucocitos se adherían a la pared endotelial. Nosotros no lo hemos observado ni en dichas zonas, aunque la borrosidad endotelial apreciada pudiera ser indicativa de pérdida de integridad estructural. Sin embargo, la extraordinaria plasticidad y capacidad reproductora de las células endoteliales puede hacer difícil el hallazgo de lesiones transitorias.

Otros experimentos^{23, 24} y observaciones morfológicas²⁵, indican que la alteración del epitelio alveolar, más que la del endotelio capilar sería la determinante de la permeabilidad de la barrera alveolo-capilar a grandes moléculas. Ciertos autores^{11, 17} explican así el edema alveolar, al haber observado frecuentes áreas de denudación de la membrana basal. Nosotros no hemos observado lesión epitelial en las células tipo I, aunque sí cierto grado de edema y signos de actividad tales como microvellosidades prominentes y vesículas, que fueron también un hallazgo frecuente en el endotelio. Es de notar que en estudios con el microscopio electrónico se ha observado un aumento de la cantidad de vesículas pinocíticas en el endotelio de zonas con un incremento de la perfusión o la absorción de fluido²⁶.

La extensa proliferación de células epiteliales tipo II (neumocitos tipo II), con evidentes signos de hiperactividad, fue muy llamativa. Esta reacción se interpreta como el primer estadio de reparación epitelial^{27, 28} y posiblemente indique un aceleramiento de la reposición del surfactante destruido.

En contraste con previas publicaciones^{11, 14, 19} no hemos encontrado evidencia de fibrina intra o extravascular, y muy raramente trombocitos. Estos hallazgos negativos coinciden, sin embargo, con los de Coalson y cols.¹⁵. La razón de esta discrepancia quizá se base en el diferente tipo de experimentación, o al hecho demostrado por muchos investigadores de que las agregaciones plaquetarias y trombos de fibrina son reversibles y pueden desaparecer sin dejar rastro o dejando simplemente evidencia de daño vascular^{29, 30}.

Leucocitos polimorfonucleares: La secuestro, pérdida de su granulación específica, y en algunos casos fragmentación de leucocitos polimorfonucleares en los capilares pulmonares ha sido un hallazgo evidente y constante en estadios avanzados. Este hecho ha sido observado por diferentes autores en situaciones de endotoxemia^{1, 2, 10, 14, 15, 19, 27}. Otros, han demostrado una depleción importante de leucocitos en la sangre venosa pulmonar tras la inyección intravenosa de *E. coli*¹⁵, fenómeno que ha sido igualmente observado en otros tipos de shock^{16, 31, 32}.

Ratliff y cols.^{33, 34}, han podido evitar algunas de las alteraciones estructurales que se producen en el shock experimental mediante el tratamiento previo con esteroides, previniendo además la leu-

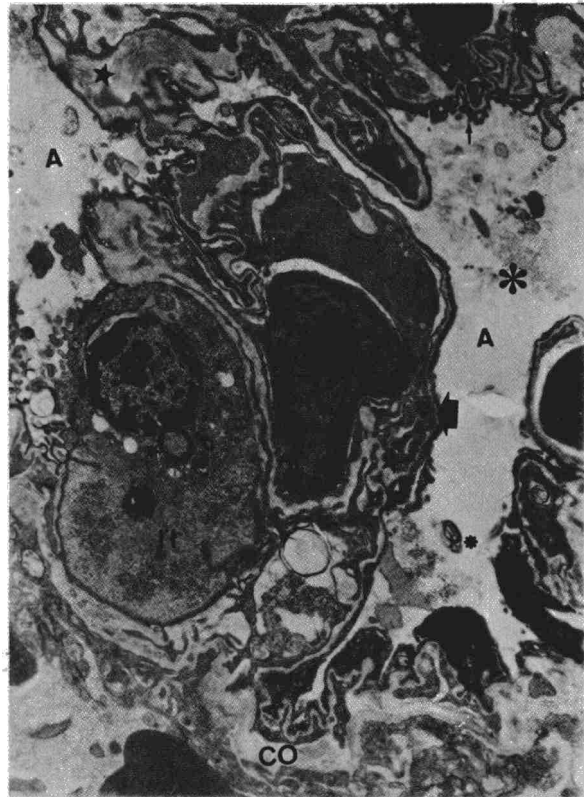


Fig. 6. Pulmón de rata peritonítica por perforación de ciego, de diez horas de evolución. Detalle de un septo en el que pueden apreciarse numerosas vacuolas y microvellosidades prominentes en algunas zonas (flecha fina) de las prolongaciones alares de un neumocito tipo I. Un neumocito tipo II (II), contiene cuerpos lamelares (**) que igualmente aparecen excretados en la luz alveolar, la cual, asimismo contiene organelos, detritus y material proteináceo (*). El endotelio presenta numerosas vesículas (flecha gruesa) y el espacio perivascular aparece ensanchado por edema (*). Co = colágeno. (A - : 4.5 X 1,000).

cocitosis intravascular pulmonar. Brown y Willoughby¹⁰ protegieron igualmente de alteraciones estructurales a los pulmones de ratas en la hemorragia endotoxinémica, mediante la administración sistemática de un fármaco citotóxico que deprimió el número de leucocitos circulantes.

Estos experimentos parecen por tanto apoyar el posible papel de los leucocitos en las lesiones pulmonares del shock y sepsis. Es muy posible que los pulmones resulten lesionados como consecuencia de una descarga lisosómica a partir de los polimorfonucleares. La degranulación leucocitaria fue una alteración destacada en nuestros experimentos, y se ha demostrado que los gránulos específicos de estas células son lisosomas, debido a su composición morfológica, contenido enzimático y actividad funcional³⁴.

Probablemente la endotoxina, bien directamente³⁵, bien acidificando el medio intracelular³⁶, o mediante alguna reacción inmunológica, labilice las membranas lisosómicas conduciendo así a la liberación de enzimas proteolíticas no sólo lesivas para el endotelio capilar, sino instauradoras

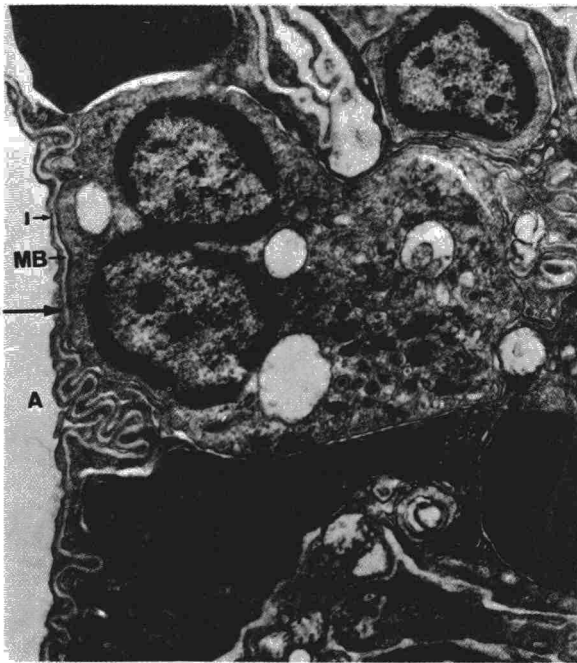


Fig. 7. Pulmón de rata peritonítica por perforación de ciego de diez horas de evolución. Un leucocito polimorfonuclear (P), se encuentra en el límite de la membrana basal (MB). En dicha zona (flecha), el endotelio muestra un borde borroso. I = neumocito tipo I. A = luz alveolar. (A - : 10×1.000).

de círculos viciosos que potencian y propagan sus efectos (activación del sistema de kininas, coagulación intravascular, etc.)³⁷.

El conocido efecto estabilizador de las membranas celulares y lisosomiales del acetilsalicilato y de los corticoides^{38, 39} seguramente es el responsable de la prevención de las lesiones estructurales pulmonares observadas en los estudios citados^{32, 33} al actuar sobre los polimorfonucleares, evitando la liberación de sus enzimas. Nosotros, en experimentos ya comunicados²¹, pudimos demostrar un retraso en la aparición de lesiones estructurales pulmonares graves en ratas peritoníticas previamente tratadas con corticoides y acetilsalicilato de lisina.

Conclusión

Los resultados de la presente experimentación confirman que, en la peritonitis fecal grave, se producen lesiones ultraestructurales en el pulmón semejantes a las descritas en el shock hemorrágico o endotóxico^{10, 11, 14, 15}, e incluso cuando el agente lesivo llega por vía aérea^{40, 41}. Aparentemente, la lesión celular y el patrón de reparación en el pulmón son inespecíficos y uniformes, y no reflejan el origen del agente lesivo.

Igualmente, los presentes hallazgos, sugieren que en las alteraciones producidas intervienen los leucocitos polimorfonucleares, y apoyan las implicaciones terapéuticas ya comunicadas anteriormente^{20, 21}.

Resumen

Se provocó una peritonitis fecal por perforación del ciego en parejas de ratas anestesiadas mediante inyección de Ketolar. Los animales fueron sacrificados a distintas horas a partir de la inducción de la peritonitis, con objeto de estudiar las lesiones al microscopio electrónico.

En especial, los hallazgos sugieren que en las alteraciones producidas intervienen los leucocitos polimorfonucleares, lo que apoyaría el papel terapéutico de los corticoides y acetil-salicilato de lisina en el pulmón de shock y sepsis.

Summary

EXPERIMENTALLY INDUCED FECAL PERITONITIS AND THE ULTRASTRUCTURE OF THE LUNG

Peritonitis was experimentally induced by perforating the cecum in rats previously anesthetized by Ketolar injection.

The animals were sacrificed at different intervals after induction of the peritonitis and the lesions studied with electron microscope.

The findings suggested that polymorphonuclear leukocytes played a role in producing alterations thus confirming the therapeutic value of corticosteroids and lysine acetylsalicylate for the treatment of pulmonary shock and sepsis.

BIBLIOGRAFIA

1. Clowes GHA Jr: Pulmonary abnormalities in sepsis. *Surg Clin North Am* 1974; 54: 991-1011.
2. Clowes GHA Jr, Hirsh EMF, Williams L: Septic lung and shock lung in man. *Ann Surg* 1975; 181: 681-686.
3. Vito L, Dennis RC, Weisel RD, Hechtman HB: Sepsis presenting as acute respiratory insufficiency. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138: 896-900.
4. Bergofsky EH: The adult respiratory acute insufficiency syndrome following non-thoracic trauma: the lung in shock. *Am J Cardiol* 1970; 26: 619-626.
5. Petty TL, Ashbaugh DG: The adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1971; 60: 323-330.
6. Clowes GHA Jr, Zuscheid W, Turner M, Blenburn G, Rbien J, Toala P, Green G: Observations on the pathogenesis of pneumonitis associated with severe infections in other parts of the body. *Ann Surg* 1968; 167: 630-645.
7. Cledes MJ, Bony D, Emeriau MM, Potaux L: Le poumon des peritonites. *Bord Med* 1972; 116: 1989-1991.
8. Monn VH: The pathology of secondary shock. *Am J Path* 1948; 24: 235-262.
9. Mc Kay DG, Margaretten W, Csavossy I: An electron microscope study of the effects of bacterial endotoxin on the blood-vascular system. *Lab Invest* 1966; 15: 1815-1829.
10. Brown AA, Willoughby DA: Alteraciones estructurales en el pulmón de la rata consecutivas a tres tipos de shock. En *New aspects of trasylol therapy*. GL Haberland y DH Lewis (Editores) FD Schattner Verlag. Stuttgart-New York, 1973; 6: 21-35.
11. De Palma RG, Coil J, Dais JH, Holden WD: Cellular and ultrastructural changes in edotoxemia; a light electron microscopy study. *Surgery* 1972; 62: 505-515.
12. Stehbins WE, Kostianovsky M, Sonnenwirth AC:

- Ultrastructure of the pulmonary microcirculation in experimental streptococcal bacteraemia. *Quart J Exp Physiol* 1969; 54: 432-441.
13. Harrison LH, Hinshaw LB, Coalson JJ, Greenfield LJ: Effects of live *E. Coli* bacteremic shock on pulmonary hemodynamics and capillary permeability. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61: 795-803.
 14. Mc Kay DG, Margaretten W, Csavossy I: An electron microscope study of endotoxin shock in Rhesus monkeys. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 125: 825-832.
 15. Coalson JJ, Hinshaw LB, Fuenter CA: The pulmonary ultrastructure in septic shock. *Exp Molec Pathol* 1970; 12: 84-103.
 16. Ratliff JL, Fletcher JR, Hirsh EF, Kopriva CJ: The mechanism of the «lung lesion» in shock. *Adv Exp Med Biol* 1971; 23: 203-211.
 17. Peloux Y: Bacteriological studies of peritonitis. *Ann Anaesthesiol* 1978; 19: 895-902.
 18. Cuevas P, de la Maza LM, Gibbert J, Fine J: The lung lesion in four different types of shock in rabbits. *Arch Surg* 1972; 104: 319-322.
 19. Bachofen M, Weibel ER: Alterations of the gas-exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 589-615.
 20. Almazán Enríquez A, Gómez Alonso A, García García J, del Villar JL, Henarejos López A: Valor del uso profiláctico de un corticoide y una droga antiinflamatoria no esteroidea en la peritonitis experimental endógena. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1980; 58: 367-372.
 21. Almazán Enríquez A, Ramon Boyero M, Lozano Sánchez F, Gómez Alonso A: Profilaxis de las alteraciones estructurales pulmonares en la peritonitis experimental. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1982 (en prensa).
 22. Karrer HE: The ultrastructure of mouse lung. General architecture of capillary and alveolar walls. *J Biophysic Biochem Cytol* 1956; 2: 241-252.
 23. Staub NC: Pulmonary edema. *Physiol Rev* 1974; 54: 678-683.
 24. Brigham KL, Woolverton WC, Blake LH, Staub NC: Increased sheep lung vascular permeability caused by pneumomonas bacteria. *J Clin Invest* 1974; 54: 792-800.
 25. Schneeberger EE: Ultrastructural basis for alveolar-capillary permeability to protein. En: *Lung Liquids*. Ciba Foundation Symposium, vol 38. Elsevier, Excerpta Médica North Holland - New York 1976, pp. 3.
 26. Leeson TS, Leeson CR: A light and electron microscope study of developing respiratory tissue in the rat. *J Anat* 1964; 98: 183-197.
 27. Carrington CB, Green TJ: Granular pneumocytes in early repair of diffuse alveolar injury. *Arch Intern Med* 1970; 126: 464-470.
 28. Bachofen M, Weibel ER: Basic pattern of tissue repair in human lungs following unespecific injury. *Chest* 1974; (Suppl) 1: 14-20.
 29. Robb HJ: The role of microembolism in the production of irreversible shock. *Ann Surg* 1963; 158: 685-691.
 30. Radegram K: Circulatory and respiratory effects of induced platelet aggregation. *Acta Chir Scand (suppl)* 1971; 420: 9-15.
 31. Berman IR, Gutiérrez VS, Burran EL, Boatrich RD: Intravascular microaggregation in young men with combat trauma. *Surg Forum* 1969; 20: 14-20.
 32. Berman IR: The lung lesion in shock. *Adv Esp Med Biol* 1971; 23: 51-65.
 33. Ratliff NB, Wilson JW, Mikat E: Altered leucocytes in pulmonary vessels of dogs in hemorrhagic shock. *Microvasc Res* 1970; 2: 7-19.
 34. Ratliff NB, Wilson JW, Mikat E, Hackel DB, Graham TC: The lung in hemorrhagic shock. IV: The role of the neutrophilic polymorphonuclear leucocytes. *Am J Pathol* 1971; 65: 325-334.
 35. Cohn AZ, Hirsch JG: The isolation and properties of the specific cytoplasmic granules of rabbit polymorphonuclear leucocytes. *J Exptl Med* 1960; 112: 938-989.
 36. Gladstone GP: General pathology. Ed. Lord Florey. Lloyd Luke, London; 1970.
 37. Weissman G, Thomas L: On a mechanism of tissue damage by bacterial endotoxin. En *Bacterial Endotoxins*. Rutgers Univ Press New Brunswick, New Jersey 1964; pp. 602-609.
 38. Almazán Enríquez A: Alteraciones estructurales pulmonares en la peritonitis experimental. Tesis doctoral. Univ. de Salamanca 1979; 78-79.
 39. Miller WS, Smith JH Jr.: Effect of acetylsalicylic acid on lysosomes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 122: 634-639.
 40. Al-Kaisi N, Parrat JR, Siddiqui HH, Zeintlin IJ: Feline endotoxin shock: effect of methylprednisolone on kininogen depletion, on pulmonary circulation and on survival. *Br J. Pharmacol* 1977; 60: 471-477.
 41. Evans MJ, Johnson LV: Cell renewal in the lungs of rats exposed to low levels of ozone. *Exp Mol Pathol* 1976; 24: 70-76.