

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ACLARAMIENTO DEL EDEMA
PULMONAR EN CERDOS CON PULMÓN
SANO POR EL MÉTODO DE LA
TERMODILUCIÓN TRANSPULMONAR**

D. Ángel Touma Fernández

DIRECTORES:

Dr. D. Enrique Fernández Mondéjar

Dr. D. Manuel García Delgado

Dr. D. Francisco Javier Gómez Jiménez

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. D. Enrique Fernández Mondéjar, por la dirección de este trabajo, su constante estímulo para la investigación y su confianza mostrada hacia mi en estos dos años.

Al Dr. Manuel García Delgado sin cuya colaboración y apoyo incondicional no habría sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Prof. Dr. D. Francisco Javier Gómez Jiménez por la amabilidad de codirigir esta Tesis Doctoral.

Al Dr. Eduardo Aguilar Alonso y a la Dra. Virginia Chamorro Marín por su desinteresada colaboración y los buenos momentos compartidos.

Al personal de la Unidad de Cirugía Experimental del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, especialmente a D.^a Amalia de la Rosa Montero y a D.^a Concepción López Rodríguez.

A mi familia, especialmente a mi tío, que han confiado en mi desde el principio y me han animado en todo momento.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I.A FORMACIÓN DEL EDEMA PULMONAR	2
I.A.1. FILTRACIÓN TRANSCAPILAR	4
I.A.1.1 CONDICIONAMIENTOS ANATÓMICOS	4
I.A.1.2 CONDICIONAMIENTOS FISIOLÓGICOS	6
I.A.2. FILTRACIÓN TRANSALVEOLAR	8
I.A.2.1 PAPEL DEL INTERSTICIO PULMONAR	8
I.A.2.2 PAPEL DEL EPITELIO ALVEOLAR	9
I.B ACLARAMIENTO DEL EDEMA PULMONAR	11
I.B.1 MECANISMOS RESPONSABLES	11
I.B.2 ESTRUCTURAS IMPLICADAS	13
I.B.2.1 CÉLULAS ALVEOLARES TIPO II	14
I.B.2.2 CÉLULAS ALVEOLARES TIPO I	14
I.B.2.3 EPITELIO DE VÍAS AÉREAS DISTALES	15
I.B.2.4 AQUAPORINAS	15
I.B.3 DIFERENCIAS EN EL ACLARAMIENTO SEGÚN LA ESPECIE	
ANIMAL	16
I.B.4 MECANISMOS REGULADORES	18
I.B.4.1 ESTIMULADORES	18
I.B.4.2 INHIBIDORES	21
I.C MEDICIÓN DEL ACLARAMIENTO DEL EDEMA PULMONAR	25
I.C.1 METODOLOGÍA EMPLEADA EN ESTUDIOS CLÍNICOS	25

I.C.1.1 ANÁLISIS DE LA CONCENTRACIÓN PROTEICA DE LÍQUIDO ALVEOLAR	25
I.C.2 METODOLOGÍA EMPLEADA EN ESTUDIOS EXPERIMENTALES	26
I.C.2.1 INTRODUCCIÓN DE SUERO SALINO FISIOLÓGICO CON UNA PROTEINA MARCADA Y ANÁLISIS SERIADO DE SU CONCENTRACIÓN	26
I.C.2.2 MÉTODO GRAVIMÉTRICO	28
I.C.3 METODOLOGÍA POTENCIALMENTE APLICABLE	28
I.C.3.1 RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	29
I.C.3.2 TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA, RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR Y TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES	30
I.C.3.3 MÉTODO DEL DOBLE INDICADOR	30
I.C.3.4 TERMODILUCIÓN TRANSPULMONAR	33
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	38
II.A HIPÓTESIS	39
II.B OBJETIVOS	40
III. MATERIAL Y MÉTODOS	41
III.A DISEÑO DEL ESTUDIO	42
III.A.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES	42
III.A.2 ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN	42
III.A.3 PROTOCOLO DE ESTUDIO	44
III.A.3.1 PREPARACIÓN DEL ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN	44
III.A.3.2 GRUPOS	45
III.A.3.3 ASIGNACIÓN A LOS GRUPOS	46
III.A.3.4 DETERMINACIONES	46
III.A.3.5 SACRIFICIO DEL ANIMAL	47

III.B PREPARACIÓN DEL MODELO EXPERIMENTAL	48
III.B.1 ANESTESIA	48
III.B.2 CATETERISMOS	48
III.B.3 APARATAJE	49
III.B.4 PROVOCACIÓN DEL EDEMA	51
III.C PARÁMETROS ESTUDIADOS	52
III:C.1. PARÁMETROS DE INTERCAMBIO GASEOSO	52
III.C.2 PARÁMETROS DE MECÁNICA RESPIRATORIA	52
III.C.3 PARÁMETROS HEMODINÁMICOS	53
III.D DETERMINACIONES DE AGUA PULMONAR EXTRAVASCULAR	55
III.E ACLARAMIENTO DEL EDEMA	56
III.F ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y SOPORTE INFORMÁTICO	57
III.G MÉTODO DE OBTENCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA	58
III.E MÉTODO DE REDACCIÓN Y ESTILO	59
IV RESULTADOS	60
IV.A RESULTADOS DE CADA UNO DE LOS GRUPOS	61
IV.B RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN DE AMBOS GRUPOS	97
V. DISCUSIÓN	114
V.A ACLARAMIENTO DEL EDEMA	114
V.A.1 VELOCIDAD DE ACLARAMIENTO	115
V.A.1.1 ¿ES CONSTANTE?	115
V.A.1.2 ¿DEPENDE DE LA INTENSIDAD DEL EDEMA?	117
V.A.2 ACLARAMIENTO EN DISTINTOS PERIODOS DE TIEMPO	119

V.A.3 INICIO DEL ACLARAMIENTO	119
V.A.4 COMPARACION DEL ACLARAMIENTO DEL EDEMA EN CERDOS CON OTRAS ESPECIES	120
V.B PARÁMETROS ESTUDIADOS	123
V.B.1 PARÁMETROS DE INTERCAMBIO GASEOSO Y MECÁNICA RESPIRATORIA	122
V.B.2 PARÁMETROS HEMODINÁMICOS	123
V.C CRÍTICA A LA METODOLOGÍA EMPLEADA	125
V.C.1 PROVOCACIÓN DEL EDEMA	125
V.C.2 CUANTIFICACIÓN DEL ACLARAMIENTO	126
V.D IMPLICACIONES CLÍNICAS	127
V.E SESGOS Y LIMITACIONES	128
VI. CONCLUSIÓN	129
VII. ABREVIATURAS	131
VIII. BIBLIOGRAFÍA	133

I. INTRODUCCIÓN

I.A FORMACIÓN DEL EDEMA PULMONAR

Edema pulmonar se define como anormal acumulación de líquido en el espacio extravascular pulmonar. En condiciones normales el contenido de agua pulmonar extravascular [(EVLW), del inglés extravascular lung water] es de unos 5-7 ml/kg¹⁻³, o sea, 500 ml en un adulto de 70 kg. Por definición una cantidad mayor de 500 ml se considera anormal, no apareciendo síntomas ni anormalidades fisiológicas hasta que el EVLW no alcanza aproximadamente el doble del valor normal.

Son múltiples las condiciones fisiopatológicas que pueden dar lugar a la formación del edema, así situaciones tan diversas como fallo ventricular izquierdo, aspiración de líquido, sepsis, traumatismos, transfusiones masivas de hemoderivados o enfermedad de grandes alturas por citar unos pocos pueden ser causa de edema pulmonar. Aunque son muchas las situaciones que pueden originar un edema pulmonar, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes son uno o dos procesos que pueden actuar individualmente o en conjunto. El edema pulmonar se desarrolla cuando los mecanismos de seguridad del pulmón son sobrepasados bien por el aumento de presiones transvascular, como en el edema pulmonar cardiogénico, o bien por el aumento de la permeabilidad vascular, como es el caso del síndrome de distrés respiratorio agudo.

La cantidad de EVLW, y por ende de edema pulmonar, puede conceptualizarse como el balance entre las fuerzas a favor y en contra de su formación. Estas fuerzas hacen referencia al concepto clásico del movimiento transpulmonar de fluidos según el cual éste se regía por factores exclusivamente físicos⁴ que estarían regidos por la ecuación de Starling. Este planteamiento continua vigente en la actualidad, particularmente en lo que se refiere a la filtración de líquidos desde el espacio vascular. Sin embargo, en los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento de los mecanismos responsables de la reabsorción de fluidos

intrapulmonares, superándose el concepto tradicionalmente pasivo que se regía por un balance entre fuerzas hidrostáticas y osmóticas como ya veremos más adelante.

Desde el punto de vista didáctico, este apartado ha sido estructurado en dos bloques:

1) Filtración transcápilar: Analiza el movimiento de fluidos desde el espacio vascular al intersticial.

2) Filtración transalveolar: Analiza el movimiento de fluidos entre los espacios intersticial y alveolar.

I.A.1 Filtración transcápilar

Es el movimiento de fluidos desde el espacio vascular al intersticial, y está condicionado desde el punto de vista anatómico por la presencia de poros en la barrera endotelial, y desde el punto de vista fisiológico por la ecuación de Starling.

I.A.1.1 Condicionamientos anatómicos

Anatómicamente la filtración transcápilar se realiza a través de los denominados “poros endoteliales de pequeño tamaño” situados entre la unión de las células endoteliales. El reducido tamaño de los poros dota al endotelio vascular pulmonar de una escasa conductancia a líquidos, pequeños solutos y proteínas, y, precisamente por la baja conductancia a proteínas éstas ejercen en la luz vascular una presión osmótica que ayuda a retener líquido en su interior, representando por tanto un factor de seguridad contra la formación del edema. A pesar de la amplia distribución de los poros la filtración de fluidos no se realiza de manera uniforme, fundamentalmente porque la presión hidrostática disminuye de forma progresiva a medida que se avanza en el lecho vascular hasta llegar al denominado punto de no filtración, a partir del cual el balance de presiones hidrostáticas y coloidosmóticas impide la filtración de fluidos.

En condiciones normales la filtración se realizará en la primera cuarta parte del lecho vascular pulmonar^{5,6}. Situaciones que condicionen un incremento de las presiones vasculares pulmonares, además de incrementar las presiones hidrostáticas producirán un desplazamiento del punto de no filtración hacia la derecha, aumentando por tanto la superficie de intercambio (figura I.1).

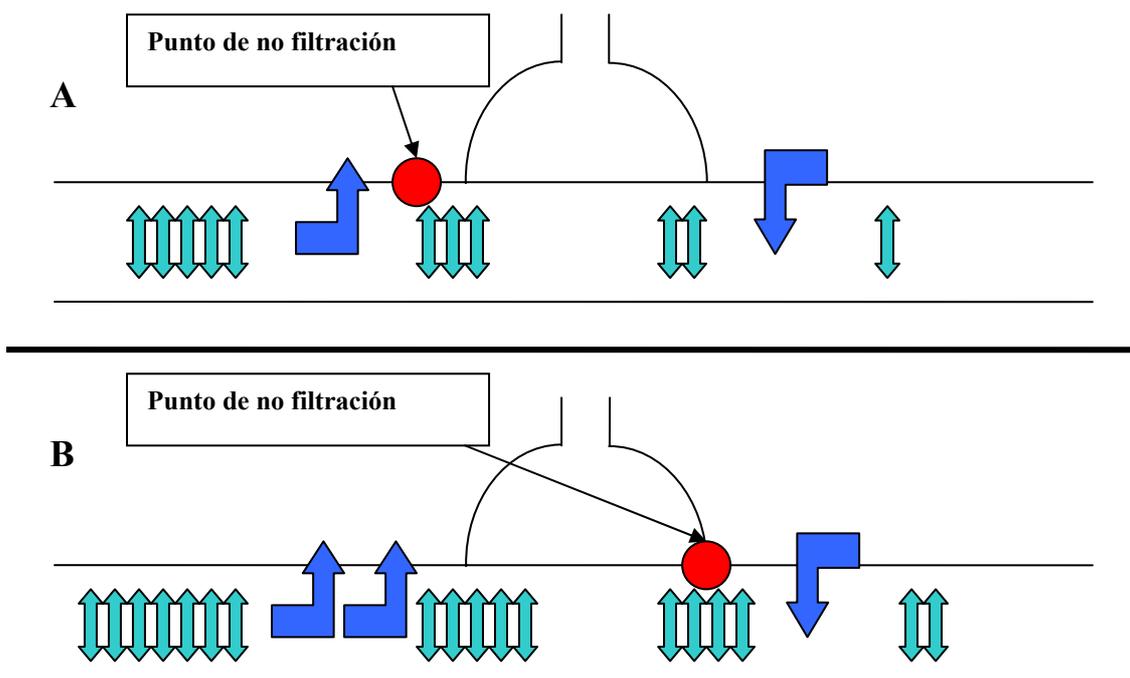


Figura I.1. Representación de la filtración transcapilar de fluidos en el lecho microvascular pulmonar. La presión de la arteria pulmonar disminuye progresivamente a lo largo de su trayecto originando cambios en la relación entre presiones hidrostática y oncótica. A: Representa una situación “normal”; en la parte proximal de la arteriola la presión de la arteria pulmonar es superior a la coloidosmótica, originando la filtración de fluidos desde el espacio vascular al intersticial. El descenso progresivo de la presión arterial pulmonar hace que se alcance el punto de no filtración de forma relativamente temprana, y a partir de aquí la filtración iría en sentido contrario. B: Situación originada en casos de hipertensión pulmonar, desplazando el punto de no filtración hacia la derecha aumentando por tanto la superficie de intercambio.

Ambos factores, el aumento de presión por una parte, y el aumento de superficie de intercambio por otra, contribuirán al aumento del EVLW, y si los mecanismos de reabsorción no aumentan paralelamente, el resultado será la aparición de un edema pulmonar.

Además del mecanismo pasivo de intercambio de fluidos en la pared endotelial se han identificado mecanismos activos responsables fundamentalmente del transporte de proteínas y que son atribuidos al mecanismo caveolar. Se trata de una forma de transporte transcelular de proteínas a través de una estructura endotelial, el caveolo, que envuelve proteínas plasmáticas y las transporta fuera de la luz endotelial. La forma en que estos factores influirían en la formación y aclaramiento del edema pulmonar todavía no está del todo aclarada⁷.

I.A.1.2 Condicionamientos fisiológicos

El punto inicial en la formación de un edema es el paso de fluidos desde el espacio vascular al intersticial, y su magnitud viene regida por el balance entre fuerzas hidrostáticas y oncóticas según la ecuación de Starling (figura I.2):

$$Q = K (P_c - P_i) - \sum (\mu_c - \mu_i)$$

Donde Q es el volumen de líquido trasudado; K es el coeficiente de filtración (volumen de fluido que atraviesa el endotelio por unidad de presión); P_c , la presión hidrostática capilar; P_i , la presión hidrostática intersticial; \sum , el coeficiente de reflexión osmótica (refleja la permeabilidad del endotelio a las proteínas de manera que un valor cero indica libre paso de proteínas, y un valor de uno indicaría nulo paso a través de la membrana); μ_c , la presión coloidosmótica capilar y μ_i la presión coloidosmótica intersticial.

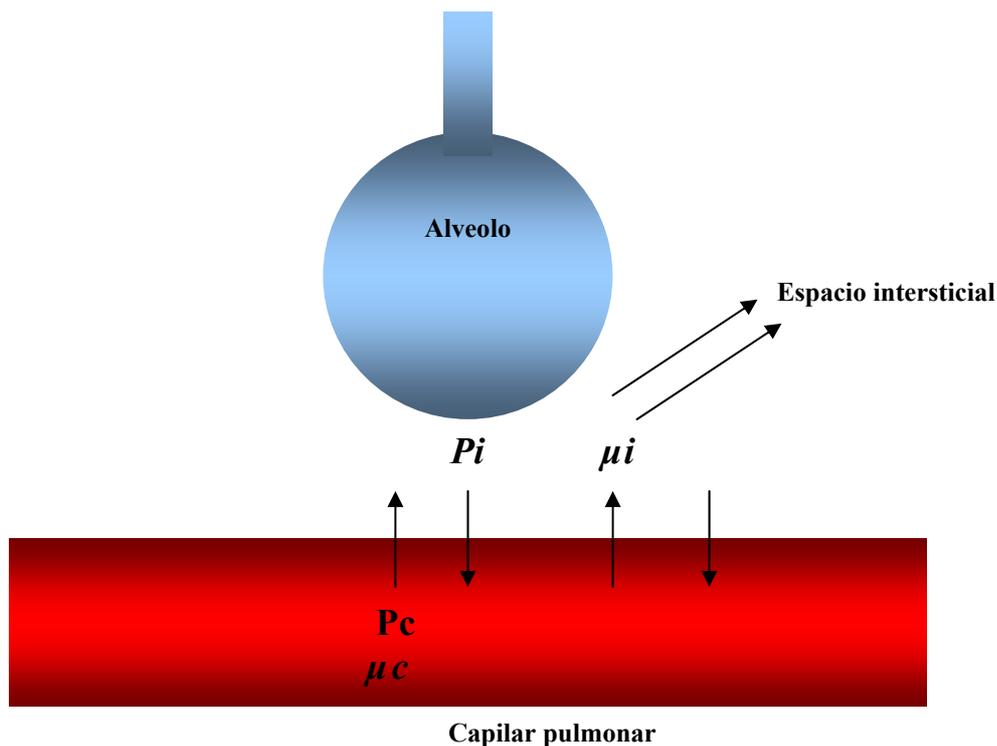


Figura I.2. Representación del balance de fuerzas responsable del movimiento de fluidos en la interfase alveolo-capilar, siendo P_c la presión hidrostática capilar, P_i la presión hidrostática intersticial, μ_c la presión oncótica capilar y μ_i la presión oncótica intersticial.

Según la ecuación de Starling en condiciones normales la cantidad de fluido que se filtra en la zona arteriolar de los capilares pulmonares es similar a la que se reabsorbe en la zona venosa. Este concepto no es del todo cierto, existiendo algunos factores que pueden modificarla como son:

A) Superficie vascular perfundida

El sistema vascular pulmonar es una red de baja resistencia formada por vasos muy distensibles. Esto condiciona una gran capacidad de adaptación, por lo que, situaciones que provoquen un descenso de las presiones pulmonares (hipovolemia, hipotensión) reducirán de forma drástica la superficie vascular perfundida⁸, limitando por tanto las posibilidades de filtración de fluidos al espacio intersticial.

B) Drenaje linfático

Tradicionalmente se le ha otorgado un papel preponderante, y se ha considerado que un desajuste entre el agua filtrada y el drenaje linfático desembocaba irremediablemente en edema pulmonar⁹. En este sentido, un gran número de estudios han demostrado claramente un aumento del flujo linfático a consecuencia de alteraciones que supongan un incremento del balance transvascular de presiones o de la superficie de intercambio, entre las que se incluyen el aumento de presión auricular izquierda^{10,11}, dilución de las proteínas plasmáticas^{11,12}, y reclutamiento de la superficie de filtración con el incremento del flujo^{10,13}. De esta forma, cualquier circunstancia que suponga una limitación al drenaje linfático originará un aumento del EVLW.

I.A.2 Filtración transalveolar

Hay que distinguir por una parte el paso de fluidos desde el espacio intersticial al alveolo por una parte y en sentido inverso por otra. En este apartado sólo nos ocuparemos del primer punto, siendo el siguiente analizado con más detalle en el apartado I.B.

I.A.2.1 Papel del intersticio pulmonar

La matriz tisular intersticial proporciona una fuerte estructura elástica para la delicada interfase alveolo-capilar, y consiste principalmente en colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos. Estos últimos son responsables de dotar al intersticio pulmonar de una adecuada compliancia, característica ésta que es fundamental para el mantenimiento de la dinámica vascular pulmonar¹⁴.

Sabemos que conforme avanza la formación del edema pulmonar el intersticio pulmonar se ensancha, hallazgo que sugiere que éste actuaría a modo de “almacen” de líquido, evitando, gracias al aumento de la compliancia, que el líquido penetre en el interior del alveolo. Este aumento de la compliancia permite además aumentos del volumen intersticial sin compresión de los vasos pulmonares, por lo que en ausencia de factores adicionales como vasoconstricción pulmonar hipóxica, en situaciones de edema pulmonar el flujo sanguíneo no estaría comprometido¹⁵. Estas características hacen del intersticio pulmonar un importante factor contra la formación del edema, de manera que cuando es sobrepasado comienza el llenado alveolar, y con éste el edema pulmonar clínicamente relevante.

I.A.2.2 Papel del epitelio alveolar

El epitelio alveolar y de vías aéreas es casi impermeable a todos los solutos, no solo a proteínas, y tiene muy poca conductancia a líquidos¹⁶⁻¹⁹. De hecho, el epitelio alveolar es diez veces menos permeable a solutos que el endotelio vascular¹⁶. Esto hace que el epitelio alveolar constituya una sustancial barrera al paso de líquido intersticial y proteínas al espacio alveolar. Morfológicamente, el comportamiento restrictivo de la barrera epitelial alveolar es debido a las estrechas uniones intercelulares entre células epiteliales tanto tipo I (escamosas) como tipo II (cuboidales). Las características anatómicas del epitelio alveolar se revisan en el apartado I.B.

El mecanismo responsable del paso de fluidos desde el espacio intersticial al interior del alveolo no es bien conocido, y probablemente sea diferente dependiendo del tipo de edema.

En el caso de edema pulmonar lesional (síndrome de distrés respiratorio agudo) las propias lesiones de la membrana alveolar serían las responsables de la incompetencia de dicha membrana y permitirían el paso al alveolo de abundante líquido proveniente de un lecho vascular muy permeable. De esta forma puede explicarse la inundación del espacio alveolar con el característico líquido de aspecto hemorrágico y rico en proteínas.

En el caso de edema pulmonar hidrostático, la explicación sobre el modo en que se origina la inundación alveolar no es tan clara. Según la hipótesis más aceptada el fluido atravesaría la vía aérea no a través del epitelio alveolar, sino del epitelio bronquiolar, más débil y permeable²⁰ desde donde el líquido avanzaría distalmente hasta ocupar el alveolo.

I.B ACLARAMIENTO DEL EDEMA PULMONAR

Son muchos los conocimientos que tenemos sobre la formación del edema pulmonar, sin embargo, la reabsorción del edema no es del todo conocida. En este apartado se explican los mecanismos responsables del aclaramiento del edema, las estructuras anatómicas implicadas en el mismo, las diferencias en la reabsorción de fluidos en las distintas especies animales y los factores que pueden alterar el aclaramiento.

I.B.1 Mecanismos responsables del aclaramiento

Durante muchos años existió la creencia generalizada de que la diferencia entre presiones hidrostáticas y osmóticas eran las únicas responsables de la retirada del exceso de fluido en el edema pulmonar. No fue hasta el año 1982 y tras el aislamiento y cultivo de células alveolares tipo II que Matthay y colaboradores²¹ proporcionaron evidencias de que el balance de fluidos en el pulmón estaba regulado por mecanismos de transporte activo de iones a través del epitelio alveolar.

Las primeras evidencias de que el aclaramiento del edema alveolar requería de un proceso de transporte activo de iones se obtuvieron en estudios realizados en ovejas²¹, y el descubrimiento clave fue que el aclaramiento del edema ocurría a pesar de una creciente concentración de proteínas en los espacios aéreos del pulmón. El aumento de la concentración proteica se traducía en un incremento en la presión oncótica de los espacios aéreos distales. La elevación de la concentración proteica en los espacios aéreos distales y su descenso en el intersticio pulmonar proporcionaron fuertes evidencias de que líquido libre de proteínas estaba siendo reabsorbido desde los espacios aéreos distales hacia el intersticio, sosteniendo la hipótesis de que el transporte activo de iones era el responsable del aclaramiento de fluidos (figura I.3).

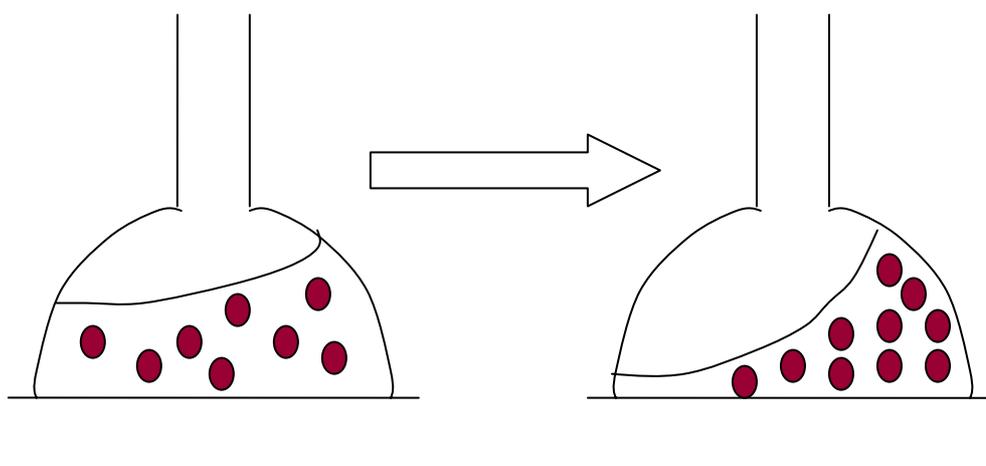


Figura I.3. Representación del aclaramiento alveolar de fluidos en la que se puede observar la disminución de líquido alveolar a pesar de un creciente aumento de la concentración proteica (los círculos rojos representan las proteínas), lo que sostendría el transporte activo de fluidos como principal responsable del aclaramiento del edema pulmonar.

Sabemos que si se considera al transporte activo de iones el principal responsable del aclaramiento de fluidos, al tratarse éste de un proceso metabólico debería ser temperatura-dependiente, es decir, situaciones de hipotermia inhibirían el aclaramiento. Esta hipótesis ha sido sostenida por distintos estudios, así un estudio *in situ* en una preparación de pulmón de cabra perfundido²² demostró que la velocidad de aclaramiento disminuía progresivamente conforme la temperatura bajaba de 37 a 18° C, obteniéndose posteriormente resultados similares en pulmones perfundidos de rata²³ y en pulmón humano *ex vivo*²⁴, en los que la hipotermia inhibió el transporte vectorial de iones y por tanto el aclaramiento.

Aunque el principal mecanismo responsable del aclaramiento del edema alveolar es el transporte vectorial iones a través del epitelio alveolar, es importante también identificar las principales mecanismos responsables del aclaramiento una vez que el líquido ha alcanzado el espacio intersticial. A este nivel el mecanismo responsable del aclaramiento si parece estar ligado a los fundamentos de la ley de Starling, donde la diferencia de presión hidrostática y coloidosmótica gobernaría el

movimiento de fluidos²⁵. No obstante, quedan aspectos oscuros en este razonamiento, como se deduce de estudios en los que se demostró que el aclaramiento del exceso de fluidos pulmonar se conservaba en ausencia de flujo sanguíneo pulmonar^{26,27}. Así mismo, se ha demostrado que el aclaramiento de fluidos está presente en modelos pulmonares aislados no perfundidos²⁸, incluyendo modelos de pulmón humano^{24,29}. Por otra parte, tampoco parece ser decisivo el papel que el sistema linfático desempeña en la reabsorción de fluidos, considerándose actualmente que no más de un 10-15% del agua intersticial es aclarada por el sistema linfático^{27,30}. De hecho, en pacientes sometidos a trasplante pulmonar, el drenaje linfático no se restablece hasta pasadas al menos dos semanas³¹, y se considera que esta circunstancia tiene más trascendencia por lo que supone de limitación de la respuesta inmunitaria ligada a los nódulos linfáticos³².

Todos estos argumentos nos permiten concluir que la reabsorción pulmonar de fluidos se realiza a través de varios mecanismos, aunque a los que tradicionalmente se les había otorgado un papel preponderante, como es el caso del sistema linfático, no representan más que un papel complementario en la reabsorción pulmonar de fluidos, siendo el principal mecanismo responsable de ésta el transporte vectorial de iones en el epitelio alveolar.

I.B.2 Estructuras implicadas en el aclaramiento

La reabsorción de fluidos puede ocurrir en tanto en el alveolo como en las vías aéreas distales. La contribución exacta de cada uno de ellos a la reabsorción de fluidos todavía no está completamente establecida.

El alveolo está constituido por un delgado epitelio (0,1-0,2 μm) que cubre el 99% de la superficie aérea pulmonar, que a su vez está compuesto por las delgadas células escamosas (células tipo I) y por células cuboidales (tipo II)^{33,34}. El epitelio de

las vías aéreas distales está compuesto por células epiteliales polarizadas con capacidad para transportar sodio y cloro, que incluyen a las células ciliadas de Clara y células cuboidales no ciliadas (figura I.4). A continuación repasamos el papel de cada una de estas estructuras en el aclaramiento del edema pulmonar.

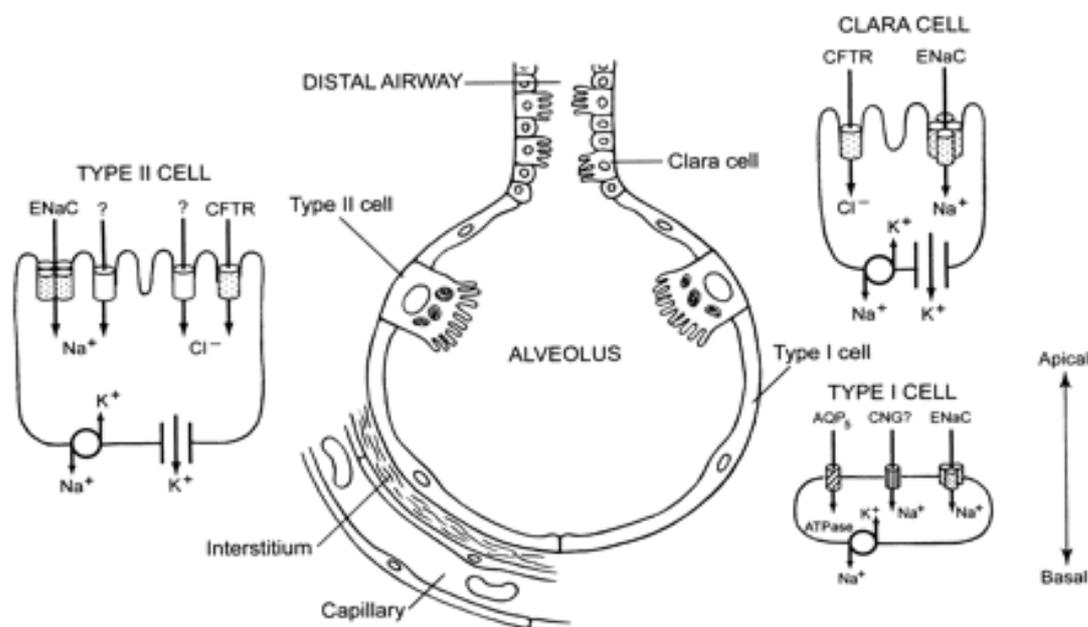


Figura I.4. Esquema del epitelio alveolar y de vías aéreas distales en el que se pueden apreciar las principales estructuras implicadas en el aclaramiento del edema pulmonar.

I.B.2.1 Células alveolares tipo II

Son las principales responsables del aclaramiento del edema pulmonar. Esta función la realizan mediante el transporte vectorial de sodio desde la superficie apical a la basolateral³⁴⁻⁴¹, desde donde el sodio es bombeado activamente hasta el intersticio pulmonar mediante la bomba Na⁺,K⁺,ATPase.

I.B.2.2 Células alveolares tipo I

Pese a cubrir el 95% de la superficie alveolar³⁴, el papel de las células alveolares tipo I en el transporte vectorial de fluidos en el pulmón todavía es desconocido, aunque son numerosos los investigadores que tratan de evaluar su potencial contribución. En este sentido recientes estudios^{42,43} han demostrado la

existencia de mecanismos de transporte activo de sodio en las células alveolares tipo I, sugiriendo un probable papel de dichas células en el aclaramiento alveolar de fluidos.

I.B.2.3 Epitelio de vías aéreas distales

La contribución global del epitelio de vías aéreas distales al aclaramiento del edema pulmonar todavía está por definir, aunque algunos hallazgos sugieren un más que probable papel de estas células en la reabsorción del edema pulmonar. Al igual que las células epiteliales alveolares, se ha demostrado que el epitelio de vías aéreas distales transporta activamente sodio por mediación de la bomba de $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{ATPasa}^{44}$ (figura 1.4), siendo las células de Clara las más ampliamente implicadas en este proceso^{45,46}. Además recientes estudios confirman la presencia en el epitelio de vías aéreas distales de una proteína transportadora que parece estar muy implicada en el aclaramiento del edema pulmonar, se trata del CFTR (del inglés cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)⁴⁷. Toda esta información proporciona sostén a un posible papel del epitelio de vías aéreas distales en el aclaramiento de fluidos, a pesar de la limitada extensión que éste ocupa en el conjunto de la superficie aérea pulmonar.

I.B.2.4 Aquaporinas

Las aquaporinas (AQP) son una familia de proteínas de membrana que funcionalmente actúan como transportadores de agua, permitiendo el paso del agua a través de la membrana epitelial alveolar sin necesidad de seguir o compensar variaciones osmóticas. Actualmente se conocen más de diez tipos de los que al menos cuatro se expresan en el pulmón. La AQP I se expresa en el endotelio microvascular, mientras que la AQP 3 y AQP 4 lo hacen en las vías aéreas proximales estando ésta última también está presente en las distales. La AQP 5 está presente en las células

alveolares tipo I y en células de glándulas submucosas. Su eliminación en glándulas submucosas de las vías aéreas proximales es la única eliminación de AQP que reduce discretamente el transporte de fluidos.

Aunque sus funciones todavía no están del todo aclaradas, sabemos que la contribución de las AQP al aclaramiento del edema es casi testimonial⁴⁸, considerándose de especial importancia en la reabsorción del líquido pulmonar fetal y la capacidad de transición hacia la primera respiración⁴⁹.

I.B.3 Diferencias en el aclaramiento según la especie animal

Se han observado importantes diferencias en la velocidad basal de aclaramiento de fluidos en las distintas especies animales (gráfico I.1). La mayoría de los estudios diseñados con el objetivo de cuantificar el aclaramiento del edema han sido realizados utilizando modelos animales in vivo, empleando la misma metodología para la medida del aclaramiento del edema alveolar, que consiste en medir la concentración proteica de una solución instilada en los espacios aéreos distales como índice del aclaramiento alveolar de fluidos, de manera que mediciones seriadas de la concentración proteica permitan conocer la velocidad de aclaramiento del edema pulmonar. Esta metodología puede presentar claras limitaciones como se verá con mayor profundidad en el apartado I.C. Con la utilización de esta metodología el aclaramiento más lento se observó en perros^{28,50}, velocidades medias se observaron en ovejas y cabras^{51,52,21,22}, y la más alta velocidad de aclaramiento se observó en los animales más pequeños, esto es, conejos, cobayas, ratas y ratones⁵³⁻⁵⁷. Como vemos todavía se desconoce la velocidad de aclaramiento en el cerdo, a pesar de ser una especie animal ampliamente utilizada en investigación.

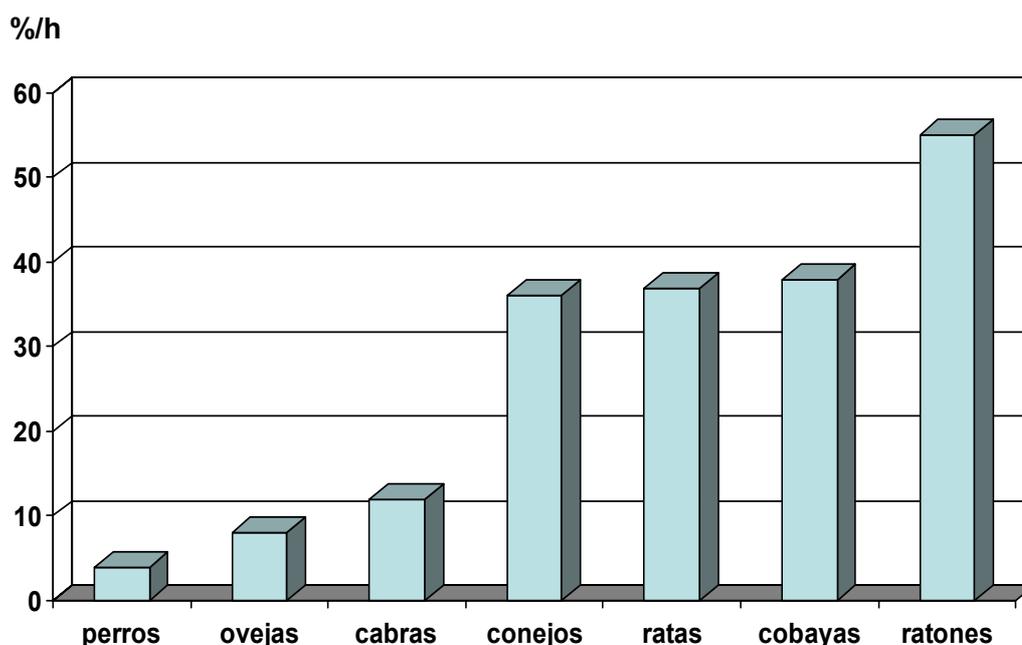


Gráfico I.1. Aclaramiento basal de fluidos in vivo en diferentes especies animales expresado en %/h. La velocidad más lenta corresponde a perros, media en ovejas y cabras y la más alta en los animales más pequeños. La velocidad de aclaramiento en el cerdo no está descrita, a pesar de su amplia utilización en estudios experimentales.

La velocidad basal de aclaramiento en humanos ha sido difícil de estimar, pero tomando como referencia el primer estudio realizado con este fin en un modelo pulmonar aislado y no perfundido la velocidad de aclaramiento parece ser intermedia-rápida²⁴. Posteriormente, estudios realizados in vivo en situaciones de edema pulmonar hidrostático⁵⁸, confirman que la máxima velocidad de aclaramiento es algo superior a las de las especies de tamaño mediano estudiadas, estimándose en un 20-25%/h.

La explicación para las diferencias de aclaramiento entre las distintas especies no está clara, aunque parece estar relacionada con el número o actividad de los canales de sodio o cloro o con la densidad de Na^+ , K^+ , ATPasa en el epitelio alveolar de las distintas especies. También es posible que la contribución del epitelio de vías aéreas distales pueda no ser uniforme en todas las especies.

I.B.4 Mecanismos reguladores del aclaramiento

I.B.4.1 Estimuladores

- **Dependientes de catecolaminas**

Es el mecanismo regulador del aclaramiento alveolar de fluidos [(AFC) del inglés alveolar fluid clearance] más ampliamente estudiado. Muchos estudios han demostrado que los agentes beta adrenérgicos, especialmente los agonistas beta-2, son capaces de estimular el transporte epitelial alveolar de sodio y agua en las distintas especies animales. El efecto de los agentes beta-2 es mediado en parte por mecanismos dependientes de AMPc⁵⁹, parcialmente inhibido por amiloride y parece no estar relacionado con el incremento del flujo sanguíneo pulmonar que simultáneamente es inducido por dichos fármacos⁵². En este sentido, nuestro grupo ha demostrado que el aumento del gasto cardiaco inducido por agentes inotrópicos no produce aumentos significativos del EVLW, siempre que este aumento del gasto cardiaco [(CO) del inglés cardiac output] no se acompañe de aumentos de las presiones pulmonares⁶⁰.

Los agonistas beta-2 parecen ser efectivos tanto por administración intravenosa como por instilación directa en las vías aéreas distales^{52,61}. Aunque los primeros estudios se basaban exclusivamente en agentes beta-2, otros estudios más recientes indican que la estimulación beta-1 es también efectiva en la estimulación del AFC. De acuerdo con estos datos se han identificado receptores beta-1 y beta-2 tanto en la superficie apical como en la basolateral del epitelio alveolar⁶².

Curiosamente, algunas especies no responden a los agonistas beta-2 aumentando el AFC, particularmente conejos y hamsters^{57,63}. Es por esto que la realización de estudios en pulmón humano ex vivo han sido de especial importancia

para determinar la respuesta del epitelio alveolar en humano a los agonistas beta-2. En este sentido, varios estudios^{24,29} han indicado un marcado aumento de la velocidad de aclaramiento del edema alveolar con el empleo de agentes beta-2 adrenérgicos. La magnitud de este efecto es similar al observado en otras especies animales, en las que los agentes beta-2 duplicaban la velocidad de aclaramiento de fluidos respecto a la basal. A continuación se expone una relación de los estudios más recientes sobre los efectos de agentes beta agonistas en el aclaramiento del edema pulmonar (tabla I.1).

Estudio	Modelo animal	Fármaco	Efecto
Perkins et al⁶⁴	Pacientes con SDRA o ALI	Albuterol	+
Gu et al⁶⁵	Ratas	Denopamina, terbutalina y BRL-37344	+
Sakuma et al⁶⁶	Humanos y ratas	Adrenalina y noradrenalina	+
Sugita et al⁶⁷	Perros trasplantados	Terbutalina	-
Ware et al⁶⁸	Pulmón humano de donante	Terbutalina	+
Atabai et al⁶⁹	Pacientes en ventilación mecánica	Albuterol	+
Sartori et al⁷⁰	Edema de grandes alturas en humanos	Salmeterol	+
Planes et al⁷¹	Células alveolares de rata tipo II	Terbutalina	+
Morgan et al⁷²	Ratas	Isoproterenol	-
Norlin et al⁷³	Ratas	Terbutalina	+
Saldias et al⁷⁴	Ratas	Terbutalina e isoproterenol	+
Frank et al⁷⁵	Ovejas y ratas	Salmeterol	+

Tabla I.1. Aclaramiento alveolar de fluidos por agentes beta agonistas. El signo + corresponde a estimulación, y el - a carencia de efecto.

- **Independientes de catecolaminas**

En los últimos años se han identificado varios mecanismos independientes de catecolaminas que pueden regular el transporte de fluidos a través de los espacios aéreos distales, así factores hormonales como glucocorticoides, hormona tiroidea, insulina y estrógenos pueden estimular el transporte epitelial de fluidos. Además, algunos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de queratinocitos [(KGF) del inglés keratinocyte growth factor], citokinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y proteínas con actividad enzimática como serinproteasas pueden, por distintos mecanismos estimular el aclaramiento alveolar de fluidos.

I.B.4.2 Inhibidores

- **Farmacológicos**

A) Amiloride y ovabaina

Existen dos fármacos que han sido ampliamente utilizados para el estudio del transporte epitelial de fluidos. Ambos ejercen un papel inhibitor en la reabsorción de fluidos aunque por distintos mecanismos de acción, así el amiloride actúa inhibiendo la entrada de sodio en el epitelio alveolar y de vías aéreas distales en los canales sensibles (recordamos que en el epitelio alveolar los canales epiteliales de sodio pueden ser sensibles o no sensibles al efecto del amiloride) y la ovabaina actúa inhibiendo la bomba de $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{ATPasa}$.

El amiloride inhibe entre 40-70% del aclaramiento basal en conejos, ovejas, ratas, cobayas, ratones y pulmón humano⁷⁶, inhibiendo también la entrada de sodio en el epitelio distal de vías aéreas de ovejas y cerdos⁷⁷. La inhibición de la bomba de $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{ATPasa}$ mediante ovabaina reduce el aclaramiento de fluidos a pesar de que

ha sido difícil de estudiar su efecto en animales sanos debido a su gran toxicidad cardiaca. Curiosamente, en pulmón aislado de rata, la ovabaina inhibe más del 90% del aclaramiento de fluidos^{78,79}.

B) Anestésicos

Los anestésicos pueden afectar el transporte epitelial de fluidos a nivel del epitelio alveolar. Sabemos que en estudios realizados en ratas el halotano y el isoflurano disminuyen el AFC mediante la inhibición del componente sensible a amiloride, efecto que era rápidamente revertido tras el cese de la exposición a halotano⁸⁰. Los mecanismos por los que el halotano produce una disminución del aclaramiento del edema no están completamente elucidados, aunque parece ser que modifica directamente la actividad de los canales de Na⁺ y K⁺ en las células tipo II⁸¹.

Por otra parte la lidocaina ha demostrado disminuir el AFC en un 50% en estudios realizados en ratas⁸². Este efecto era completamente reversible con agonistas beta-2 adrenérgicos⁸².

C) Betabloqueantes

Distintos estudios han demostrado la capacidad de los betabloqueantes tanto selectivos⁵⁶ (atenolol) como no selectivos^{55,83} (propranolol) para inhibir el aumento del aclaramiento del edema producido por los beta agonistas. Esta inhibición del aclaramiento se produce sólo si previamente hay una estimulación beta adrenérgica del mismo, no inhibiendo la reabsorción en condiciones basales.

- **No farmacológicos**

A) Hipoxia

La hipoxia puede darse en grandes alturas y en una gran variedad de condiciones patológicas asociadas a enfermedades respiratorias agudas o crónicas. Se sabe que, en estudios realizados en ratas y modelos pulmonares aislados perfundidos la hipoxia disminuyó el AFC mediante la inhibición de los canales sensibles a amiloride^{84,85}.

B) Oxígeno reactivo y nitrógeno

En distintas condiciones patológicas, en respuesta a la liberación de citokinas proinflamatorias, los neutrófilos y macrófagos activados pueden localizarse en el pulmón y migrar hacia los espacios aéreos pulmonares liberando óxido nítrico, que ha demostrado contribuir a la inhibición del AFC en modelos de lesión pulmonar asociados a inflamación de las vías aéreas⁸⁶⁻⁸⁹. Por otra parte, agentes oxidantes pueden también inhibir el AFC como han demostrado algunos estudios^{90,91}.

Estimulación	Inhibición
Catecolaminas y β -agonistas	Hipoxia
Factores de crecimiento	Oxidantes
Citokinas	Óxido nítrico
Glucocorticoides	Halotano/Isoflurano
Hormona tiroidea	Lidocaina
Insulina	Betabloqueantes
Estrógenos	Amiloride y ovabaina
Serinproteasas	

Tabla I.2. Selección de los principales mecanismos que pueden alterar el aclaramiento alveolar de fluidos.

I.C MEDICIÓN DEL ACLARAMIENTO DEL EDEMA PULMONAR

En el estudio del aclaramiento del edema pulmonar resulta básico disponer de una metodología capaz de detectar cambios en la cantidad de EVLW de forma seriada, de manera que nos permita conocer el curso del edema pulmonar y si la actuación terapéutica está siendo o no la adecuada. A continuación repasamos la metodología empleada en la medición del aclaramiento del edema pulmonar.

I.C.1 Metodología empleada en estudios clínicos

I.C.1.1 Análisis de la concentración proteica de líquido alveolar

El aclaramiento del edema pulmonar ha sido medido en muy pocos estudios clínicos^{58,92-95}. La falta de una metodología universalmente aceptada y fácilmente aplicable es muy probablemente la causa de esta escasez de estudios.

En la mayoría de estos estudios la técnica para evaluar el aclaramiento del edema pulmonar se basa en la aspiración directa de muestras seriadas de líquido pulmonar. Para ello un catéter de succión calibre 14-18 G es avanzado ciegamente a través del tubo endotraqueal hasta alcanzar una posición de enclavamiento, en ese momento el líquido es recogido mediante succión suave. La velocidad de aclaramiento se calcula comparando la concentración proteica inicial y final del líquido edematoso pulmonar, realizándose muestras secuenciales para calcular el porcentaje de aclaramiento por hora en función de los cambios en la concentración proteica. Este método es una adaptación del empleado previamente en estudios experimentales en animales^{50-52,96} y ha sido validado en pacientes mediante la demostración de la relación existente entre el AFC y la mejora de la oxigenación y de radiografías de tórax^{58,92}.

De forma resumida, y teniendo en cuenta que la salida de proteínas desde el alveolo es muy lenta en comparación con la salida de líquido, el porcentaje de AFC puede calcularse mediante la siguiente ecuación:

$$\text{AFC} = 100 \times [1 - (\text{concentración proteica inicial} / \text{concentración proteica final})]$$

Con esta metodología se ha demostrado que el AFC puede ocurrir sorprendentemente pronto, y a menudo está presente en las primeras horas tras la intubación e inicio de la ventilación mecánica en pacientes con edema pulmonar hidrostático o por aumento de la permeabilidad^{92,94,97}.

Se trata de un método seguro, rápido, no invasivo y barato, pero sólo puede realizarse en pacientes intubados, lo que sería un inconveniente en situaciones de edema pulmonar incipiente. Además, no permite medir el AFC en valores absolutos, sino siempre en determinaciones extrapoladas de la concentración proteica, implicando por tanto una mayor tasa de errores y una mayor complejidad para la medición de la velocidad de reabsorción del edema pulmonar.

I.C.2 Metodología empleada en estudios experimentales

I.C.2.1 Introducción de SSF con proteína marcada y análisis seriado de su concentración

Independientemente del modelo y especie animal utilizada, en la práctica totalidad los estudios experimentales realizados sobre el aclaramiento del edema pulmonar, la forma de provocar edema alveolar y medir su velocidad de reabsorción ha sido muy similar, y consiste en instilar en los pulmones una cantidad conocida de suero salino fisiológico con una proteína marcada. Generalmente se emplea albúmina

u otra proteína marcada con un isótopo (normalmente yodo) y una cantidad conocida de colorante (normalmente azul de Evans)⁹⁸⁻¹⁰⁰. De esta forma se conoce exactamente la cantidad de “edema pulmonar” de la que se parte, permitiéndonos gracias a la instilación del colorante, conocer la distribución del líquido instilado en los pulmones. Haciendo mediciones seriadas de la concentración de albúmina a través de muestras obtenidas mediante un catéter para aspiración puede extrapolarse la cantidad de líquido aclarado. A partir de aquí el AFC será estimado mediante la comparación de la concentración de la proteína marcada en los espacios aéreos distales con la del líquido instilado, como queda expresado en la siguiente ecuación:

$$AFC = [(V_i - V_f)/V_i] \times 100$$

Donde V_i es el volumen de líquido instilado (ml) y V_f es el volumen alveolar final (ml), que se calcularía así:

$$V_f = (V_i \times EB_i)/EB_f$$

Donde EB_i hace referencia a la concentración de colorante azul de Evans en la solución de albúmina instilada, y EB_f en el líquido alveolar final.

Con el objetivo de minimizar cambios en las mediciones de AFC debidos a la presencia de aumentos en la permeabilidad de la barrera epitelial, la concentración proteica de la solución instilada en el pulmón es igual a la concentración proteica plasmática, por lo que es improbable que un incremento de la concentración proteica del líquido edematoso pueda ser debido al movimiento de proteínas desde el espacio intersticial. Sin embargo, el movimiento de líquido desde el espacio intersticial hacia el alveolo si que podría potencialmente diluir las proteínas de la solución instilada. En

estas circunstancias, puede ser difícil determinar si la disminución del aclaramiento se debe a la disminución de la reabsorción de líquido o a la mayor entrada de líquido desde el espacio intersticial. Esto unido a que se trata de un método que requiere la realización de varias ecuaciones matemáticas con el consiguiente aumento de la tasa de errores que esto conlleva, y a que la extracción de líquido edematoso en animales pequeños (ratas, conejos, cobayas) puede resultar extremadamente complicado, hace que la tasa de errores no controlados pueda ser muy alta.

I.C.2.2 Método gravimétrico

Desarrollado por Pearce hace casi 40 años¹⁰¹, es el método “gold standard” para la cuantificación del EVLW. El primer paso para su realización es la excisión en bloque del tejido pulmonar, que posteriormente es homogeneizado en una batidora. Luego el valor de la hemoglobina del sobrenadante centrifugado se compara con el valor de una muestra sanguínea extraída previamente. Esto permite calcular la fracción de sangre del peso pulmonar total. Posteriormente mediante el secado del tejido pulmonar se obtiene la proporción de agua pulmonar del mismo. Como es lógico, este método, además de complicado en su realización no es aplicable a la práctica clínica ya que conlleva la extracción de los pulmones. Por otra parte sólo permite una única medición del EVLW por lo que no tiene utilidad para el análisis del aclaramiento del edema pulmonar que requiere mediciones seriadas.

I.C.3 Metodología potencialmente aplicable

En teoría, todos aquellos métodos que permitan la cuantificación del EVLW serían aplicables para cuantificar la velocidad de reabsorción del edema pulmonar. Para considerar a un método de medida como “ideal” para la cuantificación del EVLW éste debe ser preciso, sensible, práctico, reproducible, no invasivo y barato, tal y como fue definido en guías de consenso^{102,103}.

Ninguno de los actualmente disponibles cumple todos los criterios. A continuación repasamos los métodos tradicionalmente empleados para la cuantificación del EVLW en humanos, haciendo especial hincapié en su aplicabilidad para la medición de la velocidad de aclaramiento del edema pulmonar.

I.C.3.1 Radiografía de tórax

El aclaramiento del edema pulmonar puede ser evaluado en pacientes con edema pulmonar mediante la obtención de radiografías de tórax seriadas. Sin embargo, el hecho de presentar escasa sensibilidad y especificidad unido a que su interpretación puede estar sujeta a cierto grado de subjetividad, con poco consenso entre los propios observadores aún tratándose de expertos limitan su utilidad¹⁰⁴. Además, su dependencia del grado de inflación de los pulmones¹⁰⁵ podría explicar que incluso pacientes con niveles normales de EVLW puedan presentar imágenes radiográficas de edema pulmonar¹⁰⁶. Por otra parte, la realización de una técnica radiográfica óptima requiere la colaboración del paciente lo cual no es posible en la mayoría de los enfermos críticos¹⁰⁷, quedando limitada también por la exposición radiológica que conlleva por lo que no puede emplearse como una técnica de monitorización radiológica continua.

I.C.3.2 Tomografía axial computerizada, resonancia magnética nuclear y tomografía de emisión de positrones

La tomografía axial computerizada (TAC) puede utilizarse para la cuantificación del aclaramiento del edema pulmonar. Su principal ventaja respecto al uso de la radiografía convencional es que la densidad de los infiltrados puede ser determinada cuantitativamente, la distribución espacial del edema en secciones transversas se puede definir y asociarse, en momentos clínicamente relevantes, a hallazgos que puedan ser identificados. A pesar de su potencial utilidad conviene recordar que para

realizar una TAC es necesario transportar a pacientes muy delicados, cuya oxigenación suele ser precaria a pesar del empleo de métodos de ventilación muy sofisticados. Sólo se debe de considerar esta posibilidad una vez que se haya conseguido la estabilización inicial del paciente, y únicamente si se dispone del personal médico, el material y los medios de monitorización necesarios para realizar esta exploración con seguridad. Otras técnicas como la resonancia magnética nuclear o la tomografía de emisión de positrones están lejos de tener una aplicabilidad a la práctica clínica, quedando reservados para el terreno experimental.

I.C.3.3 Método del doble indicador

El método del doble indicador ha sido el estándar para mediciones repetidas de EVLW desde que fue descrito por primera vez hace más de 50 años¹⁰⁸. Aún así su uso nunca ha llegado a ser universal, principalmente debido a su complejidad. Se basa en el principio de dilución transpulmonar de dos indicadores, que básicamente consiste en la inyección simultánea a través de una vena central de los dos indicadores, uno exclusivamente intravascular y el otro difusible que se distribuirá libremente por el espacio intravascular y extravascular del pulmón (figura I.5). Los indicadores más utilizados en las últimas décadas han sido el colorante verde de indocianina como indicador intravascular, y el frío como indicador difusible o extravascular. Ambos se inyectan simultáneamente en una solución compuesta por el colorante disuelto en glucosa al 5% a 0°C. Mediante un detector situado distal al pulmón quedarán registrados los perfiles concentración/tiempo y temperatura/tiempo de ambos indicadores.

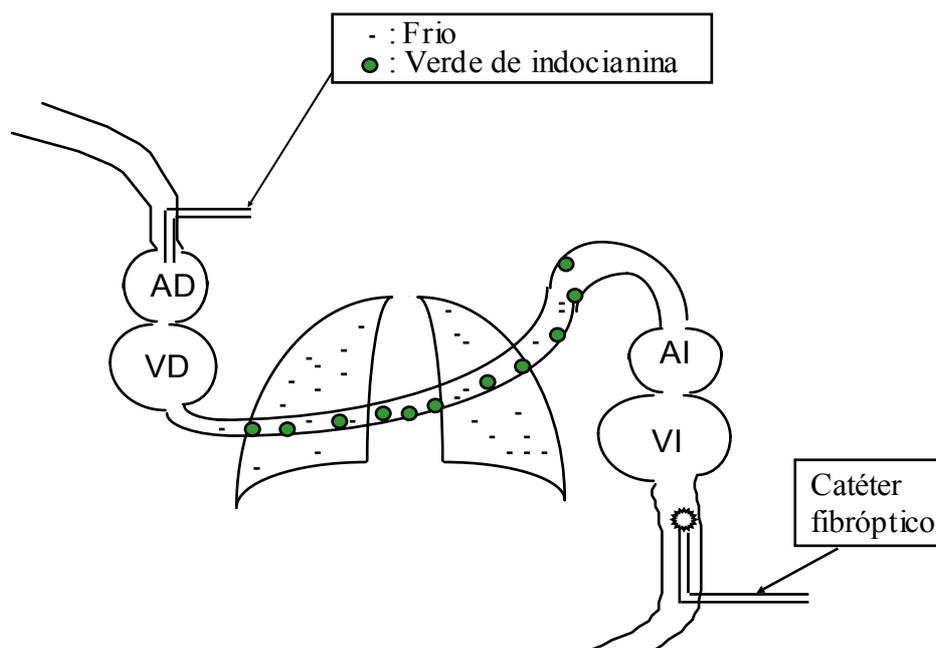


Figura I.5. Esquema del método del doble indicador en el que podemos observar como el frío se distribuye libremente por los espacios intravascular y extravascular del pulmón mientras que el colorante (verde de indocianina) lo hace sólo por el intravascular.

Aplicando para el cálculo del EVLW los conocimientos obtenidos del método de dilución de un indicador para determinación del gasto cardiaco [(CO) del inglés cardiac output] partiremos de dos premisas:

1) El tiempo de tránsito de cualquier sustancia a través de un volumen o fluido depende directamente del volumen en si, de tal forma que cuando el volumen es pequeño el tiempo de tránsito también, y viceversa.

2) Los espacios que contienen el agua vascular y extravascular del pulmón actúan como dos volúmenes separados pero contiguos, separados por una membrana semipermeable. Si un indicador difunde libremente entre los dos compartimentos pero el otro no, los dos indicadores tendrán diferentes tiempos de tránsito a través del pulmón.

El volumen accesible a cada indicador es simplemente su flujo a través del volumen, en este caso el CO multiplicado por su tiempo medio de tránsito [(MTT) del inglés mean transit time] a través de dicho volumen. El MTT es el tiempo en el que el 50% del indicador inyectado es detectado. Tal y como fue descrito por Zieler¹⁰⁹ corresponde al punto que divide el área bajo la curva obtenida de enfrentar la concentración del indicador con respecto al tiempo en la mitad. Para determinar el área bajo la curva la última parte de ésta (la cola) es sustituida por la ecuación de Stewart-Hamilton¹¹⁰ evitando así la distorsión que supondría la recirculación de indicador (figura I.6).

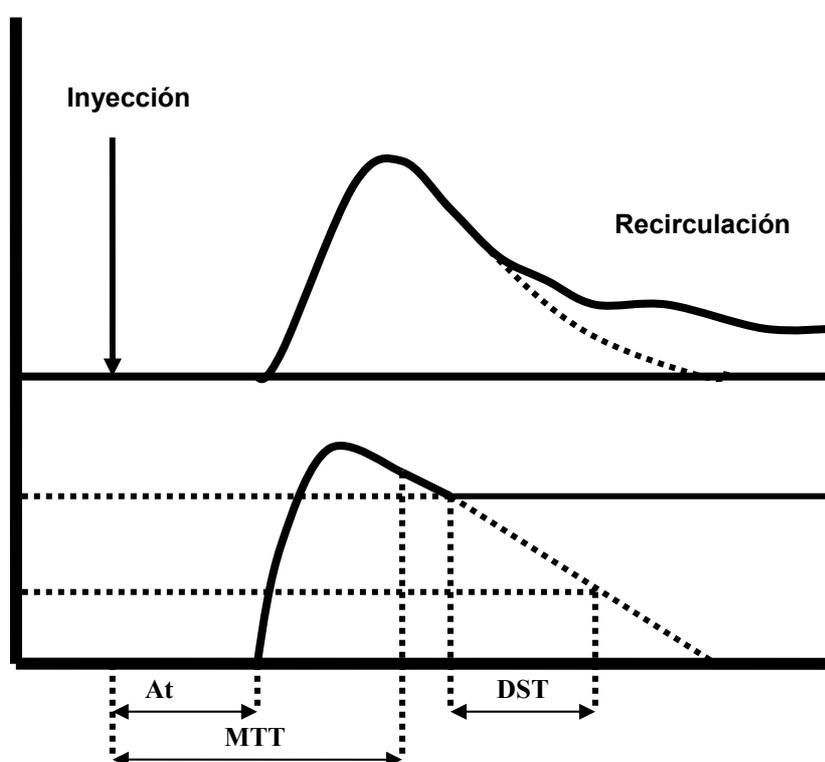


Figura I.6. Representación de la curva de dilución del indicador en función del tiempo, siendo A_t el tiempo desde la inyección del indicador hasta la detección, MTT el tiempo medio de tránsito, y DST el tiempo de caída exponencial.

Teniendo en cuenta que el flujo para ambos (frio y colorante) es el mismo (CO), el volumen extravascular del frio [(ETV) del inglés extravascular thermal volume] puede ser calculado así:

$$ETV = CO \cdot (MTT_{\text{frio}} - MTT_{\text{colorante}})$$

Donde MTT_{frio} corresponde al tiempo medio de tránsito del frío (indicador difusible), y $MTT_{\text{colorante}}$ al del colorante (verde de indocianina).

Partiendo de que el contenido intravascular del miocardio y los vasos no pulmonares del pulmón es pequeño en comparación con el contenido extravascular de agua del pulmón, ETV y EVLW se consideran generalmente variables equivalentes¹¹¹, por lo que así obtendríamos el valor del EVLW.

A pesar de que se trata de una técnica eficaz en la medición de variaciones de EVLW a pie de cama, su realización requiere del tiempo suficiente para la preparación de la solución de verde de indocianina, además de ser laboriosa y cara por lo que en la práctica apenas se utiliza para la medición del aclaramiento del edema pulmonar.

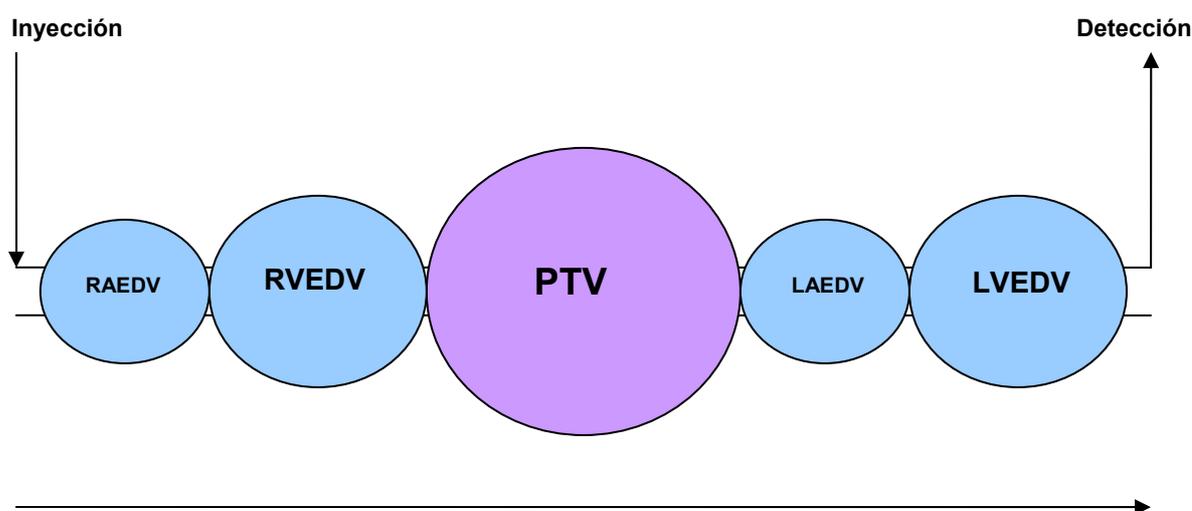
I.C.3.4 Termodilución transpulmonar

Hace unos 20 años Elings y Lewis, y Baudendistel y cols^{112,113} propusieron el uso de un solo indicador térmico para el cálculo del EVLW. Los estudios iniciales realizados por estos autores no tuvieron una aceptable correlación con el método del doble indicador, fundamentalmente debido a problemas técnicos y matemáticos. Concretamente, los valores proporcionados por el indicador simple subestimaban los del doble indicador por lo que su uso no se universalizó.

Desde la introducción del monitor PiCCO® (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) que utiliza el método de la termodilución transpulmonar (TT), el EVLW puede medirse a pie de cama utilizando un único indicador. Para ello se inyecta un bolo de suero salino fisiológico (SSF) frío a través de un catéter central, y un termistor situado distalmente, en la arteria femoral, axilar o braquial se utiliza para medir la

curva de termodilución. El método de TT proporciona además la medida del CO, y parámetros volumétricos de llenado (volumen sanguíneo intratorácico y volumen sanguíneo telediastólico). Combinando el empleo de esta metodología con la del contorno del pulso permite hacer mediciones continuas del CO, así como parámetros de respuesta volumétrica como el volumen sistólico y su variación con la presión del pulso (variación del volumen sistólico).

El método de TT se basa en la medida del MTT de un indicador (SSF frío) desde el punto de inyección hasta el lugar donde es detectado. Como ya sabemos, el producto del CO y el MTT es el volumen total de distribución del indicador, también llamado volumen térmico intratorácico [(ITTV) del inglés intrathoracic thermal volume] (figura I.7).



$$\text{ITTV} = \text{MTT} \times \text{CO}$$

Figura I.7. Diagrama representativo de los componentes del ITTV, siendo RAEDV el volumen telediastólico de aurícula derecha, RVEDV el volumen telediastólico del ventrículo derecho, PTV el volumen térmico pulmonar (explicación en el texto), LAEDV el volumen telediastólico de aurícula izquierda y LVEDV el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

De acuerdo con la teoría de Newman¹¹⁴, si un indicador es inyectado en una serie de compartimentos contiguos, el volumen del compartimento más grande entre el punto de inyección y el de detección viene dado por el producto del CO y el tiempo

exponencial de caída [(DST) del inglés downslope time], que correspondería al tiempo necesario para que la parte descendente de la curva de termodilución retorne a cero (figura I.6). Cuando el indicador es inyectado en aurícula derecha y medido en una arteria sistémica, el compartimento mayor corresponde con volumen térmico pulmonar [(PTV) del inglés pulmonary thermal volume] (figura I.8).

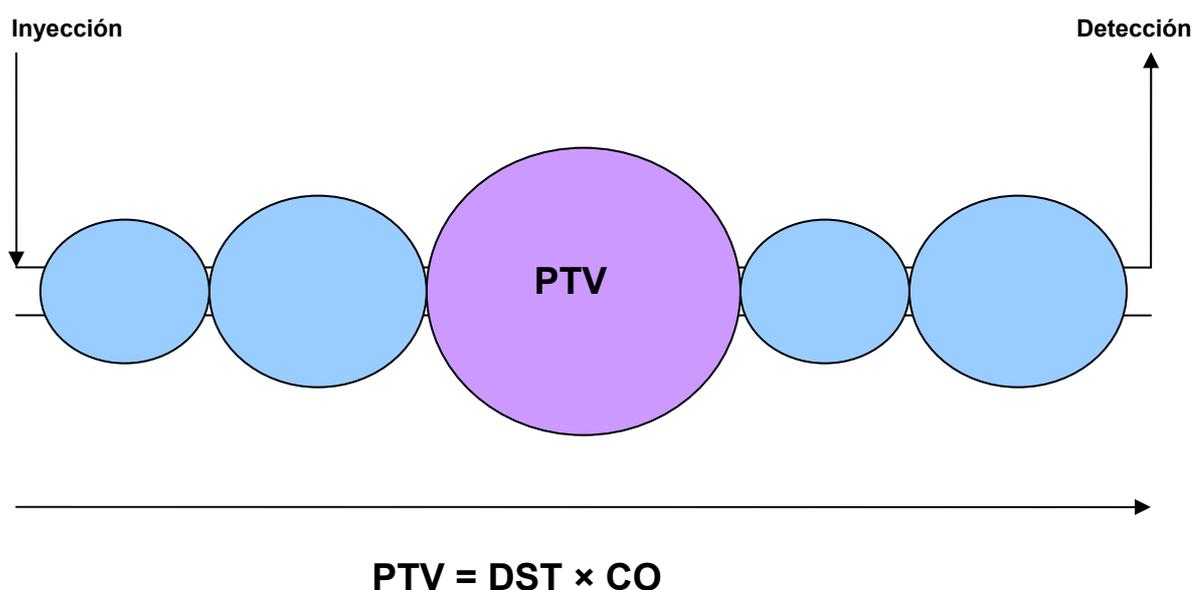


Figura I.8. Diagrama representativo del mayor volumen aislado si el indicador es inyectado en una serie de compartimentos contiguos. Se correspondería con el volumen térmico pulmonar (PTV). Explicación en el texto.

El PTV se corresponde con el contenido total de líquido en el pulmón, esto es, la suma de EVLW y el volumen sanguíneo pulmonar [(PBV) del inglés pulmonary blood volume] (figura I.9).

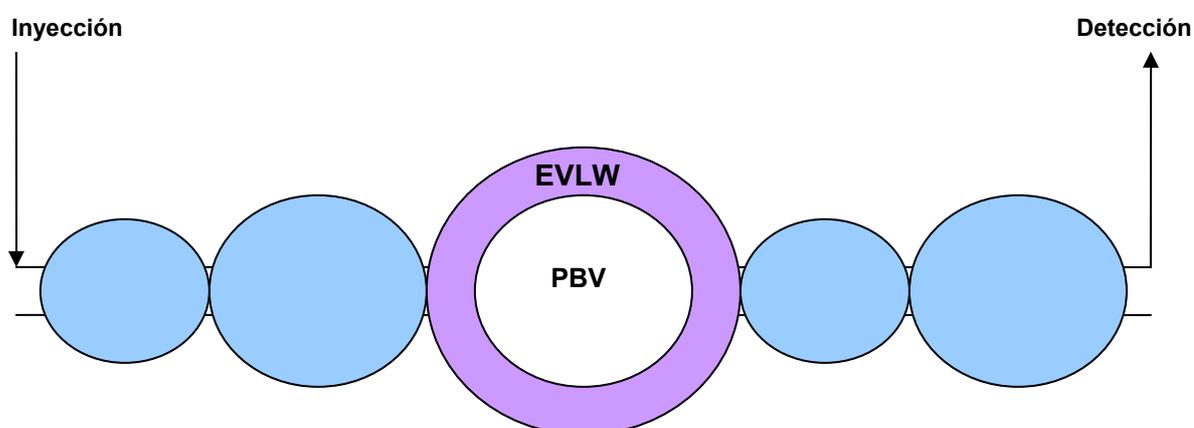


Figura I.9. Diagrama representativo de los componentes del PTV. Explicación en el texto.

Hasta ahora conocemos los componentes del ITTV y PTV y como calcular su valor. Sabiendo que este último es la suma del PBV y EVLW, es lógico pensar que el cálculo del EVLW resultará de la diferencia entre ITTV y el volumen sanguíneo intratorácico [(ITBV) del inglés intrathoracic blood volume]. Para el cálculo del ITBV calcularemos primero el valor del volumen telediastólico global de las cámaras cardiacas [(GEDV) del inglés global end diastolic volume]. Este se obtiene de la diferencia entre ITTV y PTV:

$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV}$$

El GEDV permite el cálculo del ITBV que ha demostrado ser mayor que el GEDV en un 25%¹¹⁵ existiendo una relación lineal entre ambos. Por tanto, el ITBV se estima que es $1,25 \times \text{GEDV}$, siendo la ecuación de la recta de regresión lineal la siguiente:

$$\text{ITBV} = a \times \text{GEDV} + b$$

Donde a es un coeficiente específico con valor 1,16 y b es una constante específica que corresponde a 86 ml/m².

Conociendo el ITBV podemos calcular fácilmente el EVLW de la diferencia entre ITTV e ITBV:

$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}$$

Esta metodología para la medida de EVLW es fácilmente aplicable en situaciones críticas, y ha demostrado tener una excelente correlación con el método del doble indicador¹¹⁵ y más recientemente con el método gravimétrico^{116,117}. Además nuestro grupo ha demostrado que tiene una excelente precisión en la detección de

cambios en EVLW en pulmón sano¹¹⁸, permitiendo incluso detectar mínimos incrementos de EVLW¹¹⁹ con la potencial aplicabilidad clínica que esto supondría en el diagnóstico de edema pulmonar incipiente. Por otra parte, en estudios experimentales simulando distintas situaciones clínicas (edema pulmonar lesional¹¹⁸, neumonectomía¹²⁰) la TT ha demostrado su utilidad para la cuantificación del EVLW, si bien la precisión es menor que cuando los estudios se realizan sobre pulmón sano. En este sentido, un reciente estudio¹²¹ realizado en pacientes críticos, ha demostrado que la precisión de este método puede verse discretamente afectada por distintos factores, entre los que se encuentran la cantidad de EVLW del enfermo, el cociente entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de éste, así como el volumen corriente y el nivel de presión positiva al final de la espiración [(PEEP) del inglés positive end expiratory pressure] a la que es sometido. A pesar de todas estas posibles limitaciones, se trata de una técnica que proporciona una magnífica estimación de la cantidad de EVLW incluso en pacientes con enfermedades pulmonares severas, por lo que pensamos que su utilización debería generalizarse en enfermos críticos, proporcionando una orientación diagnóstica y/o terapéutica en función de las variaciones de EVLW.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II.A HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo de investigación experimental analiza la reabsorción de un edema pulmonar provocado por la instilación de líquido intratraqueal.

De forma genérica enunciamos que la intensidad del edema provocado, entendiéndolo como tal el volumen de líquido instilado, modifica la velocidad de aclaramiento del edema pulmonar, y postulamos que:

El aclaramiento del edema pulmonar se inicia precozmente, y su velocidad de reabsorción no es constante y depende de la intensidad del edema.

II.B OBJETIVOS

Trataremos de investigar sobre un modelo experimental de edema pulmonar los siguientes aspectos:

- Determinar si la velocidad de reabsorción del edema pulmonar está o no influenciada por la intensidad del edema.
- Determinar si la velocidad de aclaramiento del edema es constante o varía a lo largo del periodo de estudio.
- Determinar si el aclaramiento del edema pulmonar se inicia precozmente (considerando que un inicio precoz comportaría un aclaramiento superior al 10% en la primera hora).

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.A DISEÑO DEL ESTUDIO

III.A.1 Características generales

Se trata de un estudio experimental realizado en el laboratorio de investigación experimental del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Esta unidad consta de dos quirófanos, un laboratorio, un animalario, almacenes para el material y varios despachos. Tiene personal específico asignado, tanto médico (Jefe de Servicio de Cirugía General, Facultativos Especialistas en Análisis Clínicos), como auxiliar (Diplomada en Enfermería, Auxiliar de Enfermería y celadores), todo ello dependiente de la Subdirección de Calidad, Investigación y Docencia.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital, y los animales fueron manejados de acuerdo con las leyes españolas para la protección de animales de investigación (Real Decreto 223/1988).

El trabajo de campo y la recogida de datos se realizó durante los años 2004 hasta Julio de 2005.

III.A.2 Animal de experimentación

Se han utilizado quince cerdos adolescentes (de dos a cuatro meses de edad) de raza mixta (cruce belga blanco y landrace), con un peso comprendido entre 25 y 36 kg.

El empleo del cerdo como modelo experimental en investigación fisiológica está suficientemente documentado en la literatura científica, dadas las similitudes anatómicas y funcionales con la especie humana. La anatomía torácica del cerdo es similar a la humana, aunque presenta pequeñas diferencias:

Microscópicamente, en el pulmón izquierdo apenas se diferencia el lóbulo inferior del superior, y el derecho tiene un lóbulo superior pequeño con una cisura evidente. En cambio, el árbol traqueobronquial del cerdo es idéntico al del hombre. Del bronquio principal derecho surge a tres centímetros de la bifurcación traqueal el bronquio lobar superior, de disposición horizontal y con dos bronquios segmentarios, mientras que los lóbulos medio e inferior apenas están separados microscópicamente. Para estos dos lóbulos el bronquio principal derecho da seis ramas segmentarias. El bronquio principal izquierdo, a una distancia mayor que el derecho origina una primera rama gruesa, con dos bronquios segmentarios (lóbulo superior), y el bronquio descendente acaba dando otras cinco ramas segmentarias (figura III.1).

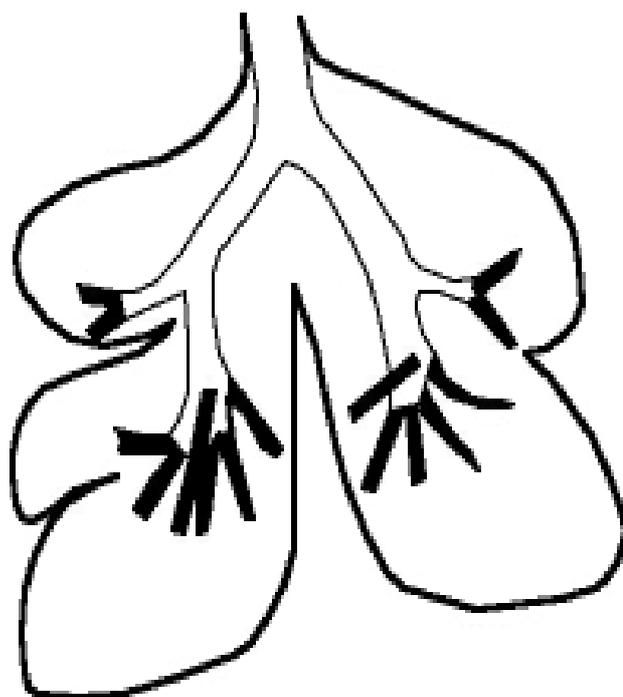


Figura III.1. Anatomía pulmonar y del árbol traqueobronquial en el cerdo.

Los sistemas arteriales y venosos, el sistema linfático y la inervación nerviosa presentan una distribución y funcionalidad semejante a la del humano.

III.A.3 Protocolo de estudio

III.A.3.1 Preparación del animal de experimentación

Los animales eran suministrados por una granja concertada para la cría de animales de experimentación situada en Padul (Granada). Eran llevados a la Unidad Experimental la tarde anterior al día del experimento siendo lavado, rasurado (cuello, tórax, abdomen) y pesado en una báscula específica para ello.

El experimento se iniciaba con la premedicación anestésica, consistente en una inyección intramuscular de ketamina (10 mg/kg) y azoperona (5 mg/kg). Unos 20 minutos después se trasladaba al animal desde el animalario hasta el quirófano, donde, tras la canalización de una vía venosa periférica –generalmente retroauricular– con angiocatéter de plástico (Abocath®) se procedía a la inducción anestésica. Ya anestesiado y tras infiltración de anestésico local en piel circundante a región traqueal se realizaba una traqueotomía reglada con inserción de tubo traqueal de calibre 5 a 6 según el tamaño traqueal (Mallinckrodt Medical®) conectándose al respirador (Bear 1 Bournes Medical Systems®) iniciándose la ventilación mecánica. Consideramos la realización rutinaria de traqueotomía reglada por la gran dificultad que presenta la especie porcina para la intubación endotraqueal debido fundamentalmente a la forma de la orofaringe y boca, que hacen más difícil su apertura que en otros animales como perro y gato, así como por la forma de árbol traqueobronquial, que hace un ángulo obtuso que obliga a rotar y cambiar la dirección del tubo endotraqueal una vez que ha llegado al suelo de la laringe.

En todos los animales el régimen ventilatorio fue controlado a lo largo de todo el experimento, aplicándose los siguientes parámetros:

- **Volumen corriente:** 10 ml/kg de peso corporal.

- **Frecuencia respiratoria:** 20 respiraciones por minuto.
- **Flujo inspiratorio:** 20 L/min, constante y de patrón cuadrado.
- **Relación I/E (Inspiración/Espiración):** 1/2.
- **FiO₂ (Fracción inspirada de oxígeno):** 60%.
- **PEEP (Presión positiva al final de la espiración):** 0 cm H₂O.

Tras fijación de tubo traqueal a piel y tejido subcutáneo con sutura, y comprobar la correcta ventilación de ambos pulmones se procedía a la monitorización e inserción de los catéteres. Para ello se realizaba una incisión oblicua en la cara anterolateral del cuello, apareciendo en un primer plano el músculo esternocleidomastoideo que tiene un único vientre muscular y delimita un espacio lateral y otro medial. Desplazando lateralmente éste músculo y disecando en profundidad encontrábamos la vena yugular interna y la arteria carótida. Generalmente la arteria tenía una localización más profunda. Una vez localizados ambos vasos se ligaban distalmente, permitiendo la inserción de los catéteres. Tras el cateterismo se realizaba el registro de los parámetros iniciales (basales, a tiempo cero) y la primera determinación de EVLW (basal). Las determinaciones basales no se realizaban hasta que el animal no estaba completamente estabilizado.

El tiempo empleado en esta fase de preparación del modelo experimental era de una hora y media aproximadamente.

III.A.3.2 Grupos

Los animales fueron divididos en dos grupos en función de la cantidad de SSF intratraqueal que se les instilaba.

- **Grupo I (n = 10):** Tras las determinaciones basales se instilaban 4 ml/kg de SSF a través del tubo endotraqueal.

- **Grupo II (n = 5):** Tras las determinaciones basales se instilaban 10 ml/kg de SSF a través del tubo endotraqueal.

Ambos grupos se mantuvieron bajo el mismo régimen de ventilación mecánica y de fluidoterapia.

III.A.3.3 Asignación de los grupos

Tras las determinaciones basales se realizaba la asignación del animal a uno de los dos grupos de forma alternativa y con una razón 2/1 a favor del grupo I.

III.A.3.4 Determinaciones

Se realizaron un total de 11 determinaciones a lo largo del experimento, que incluían determinaciones del EVLW, parámetros respiratorios, hemodinámicos y de intercambio gaseoso. El momento en el que cada una se realizó fue el siguiente:

- 1ª(T0) Basal, en tiempo cero: Una vez estabilizado, tras intubación traqueal, monitorización, cateterismos y antes de la instilación intratraqueal del suero salino fisiológico.
- 2ª (T1): Dos minutos después de la instilación de la cantidad correspondiente de suero salino fisiológico intratraqueal.
- 3ª (T2): A los 15 minutos de la instilación del suero salino.
- 4ª (T3): A los 30 minutos.
- 5ª (T4): A los 60 minutos.
- 6ª (T5): A los 90 minutos.
- 7ª (T6): A los 120 minutos.
- 8ª (T7): A los 150 minutos.

- 9ª (T8): A los 180 minutos.
- 10ª (T9): A los 210 minutos.
- 11ª (T10): A los 240 minutos.

III.A.3.5 Sacrificio del animal

A los 240 minutos, una vez realizada la última determinación se procedía al sacrificio del animal. Para ello se inyectaban 20 meq de cloruro potásico intravenoso, provocando parada cardiaca en pocos segundos.

Anestesia y cateterismos	1ª S.S.F	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	11ª	Sacrificio
Tiempo (minutos)	0	2	15	30	60	90	120	150	180	210	240	CIK
Preparación del modelo experimental	Asignación al grupo		DETERMINACIONES									

Figura III.2. Protocolo de estudio. (S.S.F: Suero Salino Fisiológico).

III.B PREPARACIÓN DEL MODELO EXPERIMENTAL

III.B.1 Anestesia

Premedicación: Ketamina (10 mg/kg) y azoperona (5 mg/kg) intramusculares.

Inducción: Atropina (1 mg), fentanilo (0,15 mg) y ketamina (150 mg) intravenosos.

Mantenimiento: Perfusión intravenosa de ketamina (20 mg/kg/h) y atracurio (1 mg/kg/h), suplementándose con bolos de fentanilo y pancuronio cuando era necesario. Estos fármacos fueron elegidos en base a mantener una estabilidad cardiovascular, fundamental para evitar resultados sesgados. Los animales recibieron un aporte de líquidos correspondiente a 10 ml/kg/h de suero salino al 0,9% a lo largo de todo el experimento.

Monitorización:

- Registro continuo electrocardiográfico (ECG).
- Registro continuo de presiones intravasculares y gasto cardiaco (CO).
- Tensión arterial invasiva (TA).
- Registro continuo de parámetros ventilatorios.
- Registro intermitente de presiones en vías aéreas (Paw).
- Registro intermitente de volumen sanguíneo intratorácico (ITBV).
- Registro intermitente de agua pulmonar extravascular (EVLW).

III.B.2 Cateterismos

Mediante disección quirúrgica se realizaron los siguientes cateterismos:

- Catéter tipo CVP Catéter, Abbott Laboratories (de dos luces y 20 cm de longitud) en vena yugular interna izquierda para infusión de líquidos, fármacos anestésicos y de los

bolos de suero salino necesarios para registrar la curva de termodilución y extraer los parámetros estudiados.

- Catéter de termodilución (PV 2015L13; Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) a través de arteria carótida izquierda hasta aorta descendente, para registro continuo de gasto cardiaco y tensión arterial invasiva, e intermitente de EVLW, ITBV y parámetros relacionados, así como extracción de muestras sanguíneas para la realización de gasometrías.

III.B.3 Aparataje

Respirador Bear.

Se trata de un respirador volumétrico con las siguientes características:

- Fuente de energía: Eléctrica o aire comprimido.
- Control de circuitos: Electrónico.
- Variables sujetas a control: Volumen, presión y tiempo.
- Flujo inspiratorio: Mediante generador de flujo constante o variable.
- Rangos: Presión (0-100 cm H₂O); Volumen corriente (100-2000 ml); Flujo (20-120 L/min); Frecuencia respiratoria (0,5-60 rpm); Tiempo inspiratorio (0,5-10 seg); Tiempo espiratorio (0,95-120 seg); CPAP o PEEP (0-30 cm H₂O); FiO₂ (0,21-1).
- Otras características: Ajuste de la sensibilidad de disparo (trigger), pausa inspiratoria, compliancia, relación inspiración/espiración (I/E), alarmas de presión, volumen, desconexión de la fuente de energía, de disponibilidad de oxígeno, baja PEEP.

Otros:

- Monitor PiCCO® (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) para registro continuo de presiones invasivas, gasto cardiaco (CO) e intermitente de EVLW e ITBV y parámetros derivados.

- Transductores de presión Pulsion PV8115 para registro de presiones arteriales invasivas y parámetros derivados de metodología del contorno del pulso.
- Sensor de temperatura del inyectado (PV4046) para control de la temperatura de la sangre y del inyectado de suero salino empleado para las determinaciones. Se conecta a la luz distal del catéter central.
- Cable del sensor de temperatura del inyectado (PC80109).
- Monitor HELLIGE® de triple canal, para registro electrocardiográfico.
- Bombas de infusión Lifecare 5000. Abbott Critical Care Systems.
- Bombas de infusión Anne Anesthesia Infuser. Abbott Laboratories.
- Gasómetro ABL 700. Radiometer.

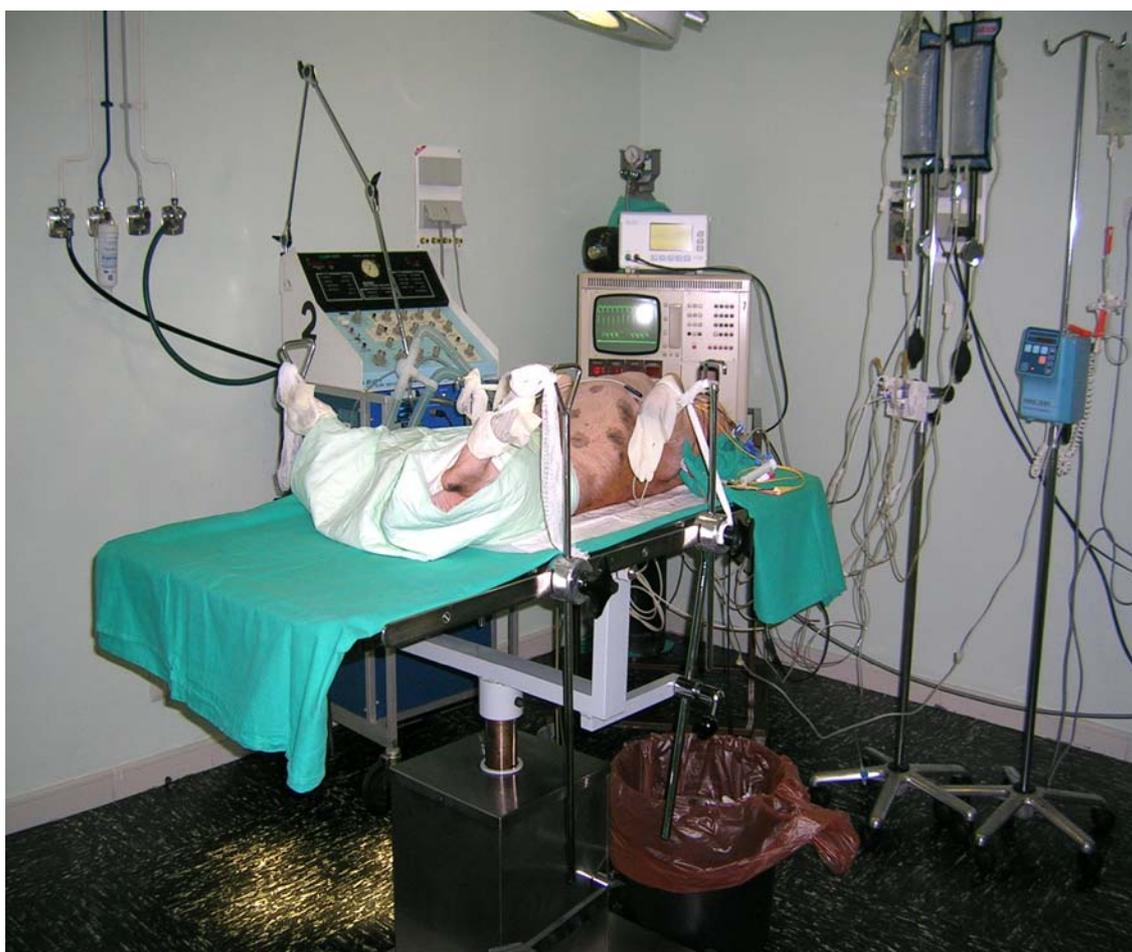


Figura III.3. Disposición del animal sobre la mesa de quirófano, una vez anestesiado y tras realizarse traqueotomía y cateterismos.

III.B.4 Provocación del edema pulmonar

Tras colocación de los catéteres y una vez que el animal había permanecido estable durante un periodo de al menos 15 minutos se provocaba un edema pulmonar mediante la instilación de SSF intratraqueal previamente calentado hasta alcanzar una temperatura de 37°C. Si tras la monitorización el animal presentaba signos de inestabilidad hemodinámica no se procedía a la instilación del SSF intratraqueal hasta que era estabilizado mediante el aporte de soluciones coloides (voluven®).

Instilado del SSF sólo se permitían dos o tres respiraciones entre la introducción del SSF y la primera determinación de EVLW, realizándose de forma rigurosa para impedir que alguna cantidad de líquido pudiera salir por el tubo traqueal.

Se utilizó SSF intratraqueal para la provocación del edema por varias razones:

- Nos permite conocer de forma exacta la cantidad de “edema pulmonar” de la que se parte.
- Es totalmente reproducible, con la gran ventaja que esto supone a la hora de evaluar una nueva metodología.
- Es barato y de fácil obtención.

III.C PARÁMETROS ESTUDIADOS es

III.C.1 Parámetros de intercambio gaseoso

Tras la extracción de 1-2 ml de sangre arterial a través del catéter de termodilución se transportaban en jeringas heparinizadas y en recipientes con hielo a la Unidad de Gasometrías del Hospital, donde eran procesadas en el analizador de gases ABL-700 (Radiometer, Copenhagen), obteniéndose los siguientes parámetros:

- Presión arterial de oxígeno (PaO_2), expresada en milímetros de mercurio (mmHg).
- Presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO_2), en mmHg.
- pH plasmático (pH), que representa el estado de la homeostasis ácido-base del medio interno. Carece de unidades.
- Saturación arterial de oxígeno (SatO_2), expresada en porcentaje, indica la proporción de la molécula de hemoglobina ocupada por oxígeno. Es calculada por el analizador de gases.

Estos parámetros se obtuvieron en tiempo cero, a los dos minutos, a los 15, a los 30 y a los 60 en la primera hora del experimento, y cada 60 minutos en las tres horas restantes.

III.C.2 Parámetros de mecánica respiratoria

Para la medida de estos parámetros se utilizaron el transductor de presión y el neumotacógrafo incorporados en el respirador.

- Volumen corriente. Se obtiene de la integración de la curva de flujo inspiratorio. Al estar situado el neumotacógrafo del respirador tras la válvula espiratoria es necesario restar el volumen compresible, esto es, aquel que permanece en las

- tubuladuras por la distensibilidad de las mismas, y que se corresponde con tres veces la presión pico.
- Presión pico (Pp). Es la máxima presión en vías aéreas durante la inspiración. Representa la presión que se invierte en vencer las fuerzas elásticas (del pulmón y caja torácica) y resistivas (al flujo aéreo) que se oponen a la ventilación. Se expresa en centímetros de agua (cm H₂O).
 - Presión meseta (Pm). Es la presión teleinspiratoria en vías aéreas a flujo cero, conseguido mediante una pausa inspiratoria. Equivale, en determinadas condiciones, a la presión alveolar, y representa la necesaria para vencer las fuerzas elásticas de retracción. Se expresa en cmH₂O.
 - Presión positiva espiratoria final (PEEP). Tanto extrínseca (fijada como parámetro del respirador) como intrínseca o auto-PEEP, obtenida mediante una maniobra de oclusión manual de la salida espiratoria del respirador al final de la espiración. Se expresa en cmH₂O.

III.C.3 Parámetros hemodinámicos

Se utilizó el monitor PiCCO®, el monitor HELLIGE®, y transductores de presión tipo transpac (Abbott Laboratories) y Pulsion (PV 8115) para obtener el registro electrocardiográfico, las presión arterial invasiva, presión venosa central, gasto cardiaco e ITBV y parámetros relacionados.

- Frecuencia cardíaca (FC). En latidos por minuto.
- Tensión arteriales invasivas. Tanto la sistólica (TAS) como la diastólica (TAD) se obtenían mediante el catéter introducido en carótida hasta aorta descendente. La tensión arterial media (TAM) es un parámetro derivado de ambas que corresponde a la TAS más un tercio de la diferencia entre TAS y TAD. Se expresan en mm Hg.

- Gasto cardiaco (CO). Para calcularlo emplea el método de la termodilución transpulmonar explicado en el apartado I.C.3. La combinación de esta metodología con la medición del contorno del pulso (que utiliza el área bajo la curva de la onda arterial junto con la frecuencia cardiaca y una constante para el cálculo del gasto cardiaco) permite el registro continuo del CO. El CO se expresa en litros por minuto (l/min).
- Volumen sanguíneo intratorácico (ITBV). Su cálculo ya ha sido explicado en el apartado I.C.3. Se expresa en ml.

III.D DETERMINACIONES DE AGUA PULMONAR

EXTRAVASCULAR

Determinación basal de EVLW:

Una vez monitorizado el animal, estabilizado y tras la realización de cateterismos se inyectan 10 ml de SSF a temperatura inferior a 5°C a la luz distal de la vía venosa central donde está colocado el sensor de temperatura del inyectado (PV4046). El monitor PiCCO® detecta la variación de temperatura mediante el catéter de termodilución situado en aorta descendente, permitiéndonos visualizar la curva de termodilución (figura I.6). Del análisis de esta curva se obtendrán los siguientes parámetros:

- Gasto cardiaco.
- Parámetros volumétricos: EVLW e ITBV.

El procedimiento se repite tres veces, correspondiendo el valor de EVLW a la media de las tres mediciones.

Además de la determinación basal, estos parámetros eran determinados a los dos minutos de la instilación de SSF intratraqueal, a los 15, 30, 60, 90, 210, 150, 180, 210 y 240 minutos.

III.E ACLARAMIENTO DEL EDEMA

Con las determinaciones de EVLW citadas en el apartado anterior podemos conocer:

- Precisión del método en la cuantificación de EVLW. Resulta de la diferencia entre el valor del EVLW teórico en tiempo uno (EVLW basal + cantidad de SSF instilado) y el realmente detectado en tiempo uno. Se expresará en porcentaje de EVLW detectado.
- Aclaramiento del edema. Resulta de la diferencia entre las determinaciones de EVLW en tiempo uno y el resto de las determinaciones. Para determinar si la velocidad de aclaramiento depende de la intensidad del edema provocado se compara ésta entre los dos grupos en cada hora. Para saber si la velocidad de aclaramiento es constante se compara el ritmo de aclaramiento en cada uno de los grupos en las distintas horas.

III.F ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y SOPORTE INFORMÁTICO

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar.

El pequeño tamaño de muestra y la diferencia en el tamaño muestral de ambos grupos hacen que los test no paramétricos sean los más indicados para la comparación de medias intra en intergrupales.

El test de Wilcoxon se empleó para el análisis de la significación estadística de medias intragrupalas. Para la comparación de medias entre los dos grupos se empleó el test U de Mann Whitney.

Con el objetivo de evitar confusión debido al gran número de comparaciones y posibles resultados con significación estadística resultantes, sólo se realizaron las comparaciones consideradas trascendentes, entendiendo como tales aquellas que guardan relación directa con la lesión provocada. Es por esto que en todos los parámetros se realizaron comparaciones entre las determinaciones basales y tras la provocación del edema, y, en caso de existir diferencias significativas entre estos dos valores se comparaba también con los restantes.

Se consideró estadísticamente significativo un nivel de p menor de 0,05 ($p < 0,05$).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS, versión 12.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois). Los datos previamente habían sido clasificados en una base de datos (Access, Microsoft Office). Se utilizó un ordenador personal PC, con procesador Pentium IV (Intel), con 512 Mbytes de memoria RAM 60 GBytes de disco duro.

III.G METODO DE OBTENCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA

Las referencias bibliográficas en las que se apoya esta Tesis Doctoral se obtuvieron mediante la búsqueda en la base de datos MEDLINE, a la que se tuvo acceso a través de internet en la dirección: www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/, utilizando como palabras claves: “Pulmonary fluid movement”, “Resolution of pulmonary edema”, “Alveolar fluid clearance”, “Extravascular lung water”, “Transpulmonary thermodilution”. La búsqueda se centró especialmente en los últimos 15 años.

Igualmente se obtuvieron artículos referencias de interés en las mismas citas bibliográficas de algunos autores consultados.

III.H MÉTODO DE REDACCIÓN Y ESTILO

Para la terminología habitual se han seguido las normas de los Diccionarios de la Real Academia de la Lengua¹²², el de María Molier¹²³ y el de Doyma Masson¹²⁴, para el uso adecuado del español.

Para la terminología médica utilizamos el diccionario Mosby de la Salud¹²⁵, el Diccionario Terminológico Roche¹²⁶ y el Diccionario de la Editorial Mason¹²⁷.

En la estructuración del Trabajo de Investigación y Tesis Doctoral seguimos las normativas recomendadas por Sierra¹²⁸, Serna¹²⁹, Hernández Vaquero¹³⁰ y García Román¹³¹, siguiendo las normas uniformes adoptadas por Revistas Médicas¹³².

IV. RESULTADOS

IV.A RESULTADOS DE CADA UNO DE LOS GRUPOS

IV.A.1 Grupo I

- Como quedó reflejado en el apartado III.A.3.2 el grupo I estaba formado por 10 animales cuyo peso medio fue 30,1 kg.
- Durante el experimento el quinto cerdo falleció precozmente a los 120 minutos, por lo que no figuran los datos correspondientes a partir de la sexta determinación.
- En las tablas IV.1 a la IV.12 se exponen los resultados de los parámetros hemodinámicos.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la determinación basal y tras provocación del edema pulmonar en las tensiones arteriales sistólica, diastólica y media. La frecuencia cardíaca mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) entre la determinación basal e inmediatamente tras la provocación del edema. El resto de las variables (gasto cardíaco y volumen sanguíneo intratorácico) presentaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre la determinación basal y las restantes.

- Los resultados de parámetros de intercambio gaseoso y mecánica respiratoria se exponen en las tablas IV.13 a IV.24.

En todos los parámetros medidos salvo el pH (presión arterial de oxígeno, saturación arterial de oxígeno, presión arterial de anhídrido carbónico, y presiones pico y meseta en vías aéreas) hubo diferencias estadísticamente significativas entre determinación basal y las restantes.

- Los resultados de aclaramiento y EVLW se exponen en las tablas IV.25 a IV.31.

Tanto en EVLW ($p < 0,01$) como en índice de EVLW ($p < 0,05$) existen diferencias significativas entre la determinación basal y las restantes. En cuanto a la velocidad de aclaramiento en ml/h no existieron diferencias significativas entre la primera (26 ± 23 ml/h) y segunda (21 ± 13 ml/h) hora ni entre la tercera (9 ± 11 ml/h) y la cuarta (2 ± 6 ml/h), sin embargo si que las hubo entre la segunda y tercera hora, así mismo, la velocidad de aclaramiento ha sido significativamente superior ($p < 0,05$) durante las dos primeras horas (45 ± 33 ml/2h) con respecto a las dos segundas (11 ± 13 ml/2h).

IV.A.2 Grupo II

- El grupo II estuvo formado por cinco animales, cuyo peso medio fue 29,4 kg.
- En las tablas IV.32 a IV.43 se exponen los resultados de parámetros hemodinámicos.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables entre la determinación basal y tras provocación del edema pulmonar.

- En las tablas IV.44 a IV.55 se exponen los resultados de parámetros de intercambio gaseoso y mecánica respiratoria.

En las presiones pico y meseta de vías aéreas hubo diferencias significativas ($p < 0,05$) entre determinación basal y las restantes. En el resto de variables hubo diferencias significativas entre determinación basal e inmediatamente tras la provocación del edema.

- En las tablas IV.56 a IV.62 se exponen los resultados de aclaramiento y EVLW.

Tanto en el EVLW con en el índice de EVLW hubo diferencias significativas entre determinación basal y las restantes ($p < 0,05$). En cuanto a la velocidad de aclaramiento en ml/h no hubo diferencias significativas entre las cuatro horas del experimento, ni tampoco al comparar la velocidad durante las dos primeras horas con respecto a las dos últimas.

IV.A.3 Precisión del método en la cuantificación de EVLW

- En la tabla IV.63 y gráfico IV.1 se exponen los resultados de la precisión de la TT en la cuantificación del edema.

La TT detectó un promedio del $97,5 \pm 11,2\%$ del total de EVLW que teóricamente debía detectar una vez instilada la cantidad correspondiente de SSF a cada animal.

<i>T (min)</i>	<i>0</i>	<i>2</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>60</i>	<i>90</i>
1	108	99	116	112	111	106
2	84	84	94	101	99	98
3	83	91	91	89	93	93
4	84	92	105	108	110	112
5	92	92	93	92	103	101
6	71	71	70	74	75	80
7	90	96	94	95	93	98
8	100	102	100	104	102	105
9	89	98	99	95	99	110
10	83	82	80	88	90	94
<i>X±SD</i>	88,4±10,19	90,7±9,37	94,2±12,68	95,8±11,07	97,5±10,52	99,7±9,42

Tabla IV.1. Resultados de tensión arterial sistólica (TAS) durante las dos primeras horas en el grupo I (mmHg).

<i>T (min)</i>	<i>120</i>	<i>150</i>	<i>180</i>	<i>210</i>	<i>240</i>
1	103	107	102	100	101
2	98	100	95	103	106
3	95	93	94	89	91
4	114	106	105	107	108
5	103	105	107	103	104
6					
7	95	91	92	93	88
8	107	116	113	116	117
9	112	114	113	116	118
10	93	95	96	97	97
<i>X±SD</i>	102,7±7,63	103,00±8,92	101,89±8,10	102,67±9,31	103,33±10,39

Tabla IV.2. Resultados de tensión arterial sistólica (TAS) durante las dos últimas horas en el grupo I (mmHg).

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	71	61	89	79	78	71
2	54	51	60	69	67	64
3	47	52	52	53	53	56
4	68	64	65	72	75	78
5	43	41	48	48	54	51
6	51	46	47	49	51	71
7	51	58	62	54	56	55
8	45	42	42	44	42	47
9	55	63	65	62	74	84
10	43	42	37	44	47	49
<i>X±SD</i>	52,8±9,78	52,00±9,07	56,7±14,97	57,40±12,40	59,70±12,77	62,60±12,92

Tabla IV.3. Resultados de tensión arterial diastólica (TAD) durante las dos primeras horas en el grupo I (mmHg).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	68	71	67	87	73
2	62	64	60	72	84
3	61	61	65	66	65
4	82	74	75	83	76
5	58	58	63	61	65
6					
7	57	57	56	55	53
8	55	77	72	72	70
9	86	89	89	90	92
10	50	53	56	59	60
<i>X±SD</i>	64,33±12,24	67,11±11,57	67,00±10,51	71,67±12,67	70,89±12,03

Tabla IV.4. Resultados de tensión arterial diastólica (TAD) durante las dos últimas horas en el grupo I (mmHg).

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	90	80	96	104	95	89
2	68	64	84	76	82	80
3	60	65	65	64	66	69
4	77	79	91	83	95	98
5	57	57	63	62	71	68
6	63	57	63	61	65	58
7	71	79	74	79	76	77
8	67	63	65	62	63	68
9	67	76	75	79	88	98
10	62	62	65	57	68	72
<i>X±SD</i>	68,20±9,55	68,20±9,30	72,70±14,39	74,10±12,29	76,9±12,35	77,70±13,51

Tabla IV.5. Resultados de tensión arterial media (TAM) durante las dos primeras horas en el grupo I (mmHg).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	86	89	85	79	89
2	79	81	76	88	95
3	75	75	79	78	78
4	100	92	92	98	95
5	75	76	80	78	82
6					
7	78	75	74	75	69
8	80	92	94	94	92
9	100	102	102	103	105
10	72	75	77	80	81
<i>X±SD</i>	82,78±10,52	84,11±9,96	84,33±9,63	85,89±10,22	87,33±10,87

Tabla IV.6. Resultados de tensión arterial media (TAM) durante las dos últimas horas en el grupo I (mmHg).

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	113	116	152	138	142	134
2	98	116	133	162	166	170
3	97	109	119	125	110	107
4	126	131	126	123	113	115
5	125	143	136	114	121	109
6	64	65	60	57	54	52
7	77	103	114	100	98	90
8	70	71	74	75	68	71
9	122	136	88	126	121	114
10	84	84	142	87	91	99
<i>X±SD</i>	97,6±23,31(a)	107,4±26,84	114,9±31,15	110,7±31,29	108,4±32,98	106,1±32,46

Tabla IV.7. Resultados de frecuencia cardiaca (FC) durante las dos primeras horas en el grupo I (latidos/minuto).

(a) D.E.S. $p < 0,01$ entre determinación basal y la correspondiente a tiempo dos minutos.

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	130	129	126	122	125
2	170	169	151	158	161
3	102	100	98	108	101
4	119	108	114	108	107
5	126	117	123	115	111
6					
7	92	98	92	89	86
8	82	123	95	104	101
9	109	108	109	110	111
10	92	91	94	93	91
<i>X±SD</i>	113,56±26,74	115,89±23,35	111,33±19,54	111,89±20,05	110,44±22,18

Tabla IV.8. Resultados de frecuencia cardiaca (FC) durante las dos últimas horas en el grupo I (latidos/minuto).

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	4,64	4,15	5,66	5,69	5,49	5,64
2	3,96	4,14	5,45	6,13	6,09	5,83
3	2,94	3,16	3,51	3,55	3,56	3,49
4	4,67	5,10	5,25	5,45	5,48	5,54
5	5,15	5,54	6,11	5,93	6,21	6,13
6	2,26	2,27	2,47	2,45	2,38	2,41
7	3,17	3,87	4,36	4,07	4,28	4,03
8	3,35	3,59	3,67	3,82	3,68	3,99
9	4,07	4,91	5,26	4,51	4,82	4,68
10	2,80	2,96	3,07	3,42	3,48	3,54
<i>X±SD</i>	3,70±0,94(a)	3,96±1,02	4,48±1,23	4,50±1,24	4,54±1,27	4,52±1,23

Tabla IV.9. Resultados de gasto cardiaco (CO) durante las dos primeras horas en el grupo I (litros/minuto).

<i>T(min)</i>	120	150	180	210	240
1	5,41	5,27	5,15	5,38	5,16
2	5,69	4,56	5,33	6,15	6,01
3	3,75	3,64	3,63	3,40	3,31
4	5,41	5,01	5,01	5,11	5,02
5	6,23	6,28	6,35	5,84	5,76
6					
7	4,29	4,10	4,10	4,14	3,93
8	4,39	5,46	5,00	4,74	4,60
9	4,02	4,03	3,89	3,85	3,78
10	3,57	3,61	3,46	3,56	3,49
<i>X±SD</i>	4,75±0,94	4,66±0,90	4,65±0,94	4,68±1,00	4,56±0,98

Tabla IV.10. Resultados de gasto cardiaco (CO) durante las dos últimas horas en el grupo I (litros/minuto).

(a) D.E.S $p < 0,05$ entre determinación basal y las restantes.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	459	468	526	529	518	551
2	446	452	487	544	570	547
3	352	379	399	394	382	382
4	527	565	579	505	585	585
5	542	607	673	662	651	672
6	431	415	456	462	485	491
7	426	482	471	453	468	453
8	494	515	536	545	572	587
9	441	521	507	497	518	521
10	384	378	409	437	431	432
<i>X±SD</i>	450 ± 59(a)	478 ± 76	504 ± 81	502 ± 74	518 ± 79	522 ± 85

Tabla IV.11. Resultados del volumen sanguíneo intratorácico (ITBV) durante las dos primeras horas en el grupo I (ml).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	540	519	511	545	523
2	509	510	499	546	533
3	419	399	392	384	372
4	590	563	576	571	574
5	635	605	603	600	611
6					
7	460	447	441	453	450
8	584	613	590	503	465
9	507	519	507	496	492
10	431	443	427	429	433
<i>X±SD</i>	519 ± 74	513 ± 73	505 ± 74	503 ± 70	494 ± 74

Tabla IV.12. Resultados del volumen sanguíneo intratorácico (ITBV) durante las dos últimas horas en el grupo I (ml).

(a) D.E.S. $p < 0,05$ entre determinación basal y las restantes.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	206		152	118	148	
2	178		93	87	61	
3	573		346	341	366	
4	381		253	276	275	
5	265		133	138	155	
6	426		151	176	198	
7	551		290	255	278	
8	423		106	112	122	
9	305		108	90	235	
10	158		100	81	94	
X±SD	346,6±148,52(a)		173,2±90,05	167,4±91,88	193,2±95,1	

Tabla IV.13. Resultados de cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) durante las dos primeras horas en el grupo I.

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	168		186		186
2	71		65		71
3	458		473		470
4	270		291		313
5	188		206		160
6	163				
7	351		361		408
8	163		151		165
9	106		112		126
10	105		101		95
X±SD	204,3±121,33		216,22±134,52		221,56±141,82

Tabla IV.14. Resultados de cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) durante las dos últimas horas en el grupo I.

(a) D.E.S. p<0,01 entre determinación basal y las restantes.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	46		51	52	52	
2	55		65	73	75	
3	31		40	40	43	
4	45		50	51	50	
5	48		58	57	60	
6	33		36	36	35	
7	34		40	40	41	
8	29		38	42	43	
9	43		51	49	42	
10	45		50	52	53	
<i>X±SD</i>	47,9±8,58(a)		47,9±9,35	49,2±10,76	49,4±11,56	

Tabla IV.15. Resultados de presión arterial de anhídrido de carbónico (PaCO₂) durante las dos primeras horas en el grupo I (mm Hg).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	47		49		47
2	75		66		58
3	43		40		39
4	51		49		45
5	56		55		55
6	36				
7	40		39		38
8	42		41		41
9	48		47		45
10	51		51		49
<i>X±SD</i>	48,9±10,92		48,56±8,49		46,33±6,84

Tabla V.16. Resultados de presión arterial de anhídrido de carbónico (PaCO₂) durante las dos últimas horas en el grupo I (mm Hg).

(a) D.E.S. p<0,05 entre determinación basal y las restantes.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	7,37		7,32	7,32	7,31	
2	7,24		7,20	7,14	7,13	
3	7,50		7,41	7,40	7,38	
4	7,38		7,34	7,33	7,33	
5	7,36		7,28	7,28	7,26	
6	7,49		7,44	7,46	7,47	
7	7,52		7,47	7,48	7,46	
8	7,48		7,41	7,36	7,35	
9	7,33		7,27	7,28	7,33	
10	7,32		7,32	7,23	7,22	
<i>X±SD</i>	7,39±0,093(a)		7,34±0,085	7,32±0,0103	7,32±0,0103	

Tabla IV.17. Resultados de pH durante las dos primeras horas en el grupo I.

(a) D.E.S. $p < 0,01$ entre determinación basal y a los 15 minutos.

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	7,31		7,34		7,37
2	7,11		7,12		7,17
3	7,35		7,38		7,40
4	7,32		7,33		7,38
5	7,25		7,26		7,30
6	7,47				
7	7,45		7,46		7,47
8	7,34		7,36		7,38
9	7,31		7,35		7,38
10	7,25		7,26		7,30
<i>X±SD</i>	7,31±0,0102		7,31±0,095		7,35±0,084

Tabla IV.18. Resultados de pH durante las dos últimas horas en el grupo I.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	97		94	88	93	
2	95		71	64	70	
3	100		100	100	100	
4	100		99	99	99	
5	99		94	95	94	
6	100		97	98	98	
7	100		100	99	99	
8	100		88	89	90	
9	99		83	88	99	
10	95		82	83	88	
<i>X±SD</i>	98,5±2,07(a)		90,8 ± 9,62	90,3 ± 10,98	93 ± 9,1	

Tabla IV.19. Resultados de saturación arterial de oxígeno (SatO₂) durante las dos primeras horas en el grupo I en porcentaje .

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	95		96		97
2	78		85		89
3	100		100		100
4	99		99		100
5	97		98		98
6	98				
7	99		100		100
8	96		96		97
9	93		95		97
10	91		90		90
<i>X±SD</i>	94,6±6,48		95,44±5		96,44±4,16

Tabla IV.20. Resultados de saturación arterial de oxígeno (SatO₂) durante las dos últimas horas en el grupo I en porcentaje.

(a) D.E.S. p<0,05 entre determinación basal y las restantes.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1		31	27	26	25	25
2	23	30	29	29	31	29
3	12	19	18	18	18	17
4	19	24	22	22	21	21
5	19	25	24	23	22	22
6	24	31	28	27	27	28
7	18	25	24	23	22	23
8	17	26	25	24	23	23
9	19	25	24	23	23	22
10	25	28	25	26	25	24
<i>X±SD</i>	19,56±4(a)	26,4±3,72	24,8±3,22	24,1±3,07	23,7±3,56	23,4±3,44

Tabla IV.21. Resultados de presión pico en vías aéreas (Pp) durante las dos primeras horas en el grupo I (cmH₂O).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	25	25	24	25	25
2	28	28	28	28	28
3	18	17	16	17	17
4	22	21	22	21	22
5	22	22	22	22	23
6	27				
7	23	23	23	22	22
8	22	22	22	22	22
9	23	22	22	22	22
10	24	24	25	26	26
<i>X±SD</i>	23,4±2,84	22,67±3	22,67±3,2	22,78±3,19	23±3,12

Tabla IV.22. Resultados de presión pico en vías aéreas (Pp) durante las dos últimas horas en el grupo I (cmH₂O).

(a) D.E.S. $p < 0,05$ entre determinación basal y las restantes

T (min)	0	2	15	30	60	90
1			18	17	17	17
2	15	18	19	19	20	20
3	7	12	12	12	12	11
4	12	15	14	14	14	14
5	11	14	14	14	14	14
6	15	17	17	17	17	19
7	10	15	15	15	15	15
8	10	16	15	15	14	15
9	11	15	15	14	15	14
10	15	16	15	15	16	15
X±SD	11,78±2,77(a)	15,33±1,73	15,4±2,07	15,2±1,99	15,4±2,22	15,4±2,63

Tabla IV.23. Resultados de presión meseta en vías aéreas (Pm) durante las dos primeras horas en el grupo I (cmH₂O).

T (min)	120	150	180	210	240
1	17	17	17	17	17
2	19	19	19	19	19
3	12	11	11	12	12
4	14	14	14	14	14
5	15	14	15	14	14
6	17				
7	15	15	15	15	14
8	14	14	15	15	14
9	15	14	14	14	14
10	15	15	16	16	16
X±SD	15,3±1,95	14,78±2,22	15,11±2,2	15,11±2,03	14,89±2,09

Tabla IV.24. Resultados de presión meseta en vías aéreas (Pm) durante las dos últimas horas en el grupo I (cmH₂O).

(a) D.E.S. p<0,05 entre determinación basal y las restantes.

<i>T(min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	295	448	454	441	409	388
2	226	413	436	426	418	422
3	222	302	294	294	292	272
4	319	496	491	483	475	454
5	375	514	507	476	443	449
6	435	594	576	562	550	556
7	210	311	308	327	315	304
8	283	411	420	405	395	375
9	258	368	349	351	345	337
10	245	359	358	339	314	301
<i>X±SD</i>	286,80±72,44(a)	421,60±93,10	419,30±91,69	410,40±83,60	395,60±81,32	385,80±87,09

Tabla IV.25. Resultados de agua pulmonar extravascular (EVLW) durante las dos primeras horas en el grupo I (ml).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	373	373	367	390	369
2	417	418	424	434	418
3	277	279	274	261	268
4	439	433	417	428	427
5	408	413	395	399	399
6					
7	297	282	271	266	261
8	359	366	354	348	354
9	336	324	315	312	304
10	303	306	304	311	303
<i>X±SD</i>	356,56±57,60	354,89±59,51	346,78±58,69	349,89±66,23	344,78±63,30

Tabla IV.26. Resultados de agua pulmonar extravascular (EVLW) durante las dos últimas horas en el grupo I (ml).

(a) D.E.S. $p < 0,01$ entre determinación basal y las restantes.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	8	12	12	12	11	11
2	8	14	15	15	14	15
3	8	11	10	10	10	10
4	9	15	15	15	14	14
5	11	15	15	14	13	13
6	15	21	20	20	19	19
7	6	10	9	10	10	9
8	7	11	11	11	10	10
9	9	14	13	13	13	12
10	9	14	14	13	12	12
<i>X±SD</i>	9 ± 2,49(a)	13,7 ± 3,13	13,4 ± 3,17	13,3 ± 2,98	12,6 ± 2,76	12,5 ± 2,95

Tabla IV.27. Resultados de índice de agua pulmonar extravascular (EVLWI) durante las dos primeras horas en el grupo I (ml/kg).

<i>T(min)</i>	120	150	180	210	240
1	10	10	10	11	10
2	14	14	15	15	14
3	10	10	10	9	9
4	13	13	13	13	13
5	12	12	11	12	12
6					
7	9	9	8	8	8
8	9	10	9	9	9
9	12	12	12	12	11
10	12	12	12	12	12
<i>X±SD</i>	11,22 ± 1,79	11,33 ± 1,66	11,11 ± 2,15	11,22 ± 2,22	10,89 ± 2,03

Tabla IV.28. Resultados de índice de agua pulmonar extravascular (EVLWI) durante las dos últimas horas en el grupo I (ml/kg).

(a) D.E.S. $p < 0,05$ entre determinación basal y las restantes.

<i>T(min)</i>	2-30	30-60	60-90	90-120
1	7	32	21	15
2	-13	8	-4	5
3	8	2	20	-5
4	13	8	21	15
5	38	33	-6	41
6	32	12	-6	
7	-16	12	11	7
8	6	10	20	16
9	17	6	8	1
10	20	25	13	-2
<i>X±SD</i>	11,2 ± 17,14	14,8 ± 11,07	9,8 ± 11,37	10,33 ± 13,82

Tabla IV.29. Resultados de la velocidad de aclaramiento en el grupo I durante las dos primeras horas (ml/30 min).

<i>T(min)</i>	120-150	150-180	180-210	210-240
1	0	6	-23	21
2	-1	-6	-10	16
3	-2	5	13	-7
4	6	16	-11	1
5	-5	18	-4	0
6				
7	15	11	5	5
8	-7	12	6	-6
9	12	9	3	8
10	-3	2	-7	8
<i>X±SD</i>	1,66 ± 7,64	8,11 ± 7,37	-3,11 ± 10,99	5,11 ± 9,36

Tabla IV.30. Resultados de la velocidad de aclaramiento en el grupo I durante las dos últimas horas (ml/30 min).

<i>T(min)</i>	2-60	60-120	120-180	180-240
1	39	36	6	-2
2	-5	1	-7	6
3	10	15	3	6
4	21	36	22	-10
5	71	35	13	-4
6	44			
7	-4	18	26	10
8	16	36	5	0
9	23	9	21	11
10	45	11	-1	1
<i>X±SD</i>	26 ± 23,87	21,88 ± 13,93	9,77 ± 11,34	2 ± 6,87

Tabla IV.31. Resultados de la velocidad de aclaramiento del edema en ml/h en grupo I.

D.E.S. $p < 0,05$ entre la segunda y tercera hora así como entre las dos primeras horas y las dos segundas.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	96	105	104	106	106	99
2	94	91	96	93	95	89
3	103	99	103	104	96	94
4	97	100	104	106	110	111
5	81	76	76	83	85	87
<i>X±SD</i>	94,2±8,11	94,2±11,34	96,6±11,99	98,4±10,16	98,4±9,86	96±9,59

Tabla IV.32. Resultados de tensión arterial sistólica (TAS) durante las dos primeras horas en el grupo II (mmHg).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	102	108	111	113	112
2	89	84	93	97	88
3	94	93	89	90	86
4	112	108	104	106	108
5	86	87	83	82	81
<i>X±SD</i>	96,6±10,53	96±11,42	96±11,36	97,60±12,34	95±14

Tabla IV.33. Resultados de tensión arterial sistólica (TAS) durante las dos últimas horas en el grupo II (mmHg).

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	74	63	61	67	70	65
2	54	63	60	63	69	66
3	79	70	74	74	68	65
4	51	60	59	60	59	74
5	58	58	47	53	52	52
<i>X±SD</i>	63,2±12,52	62,8±4,55	60,2±9,58	63,4±7,83	63,6±7,83	64,4±7,89

Tabla IV.34. Resultados de tensión arterial diastólica (TAD) durante las dos primeras horas en el grupo II (mmHg).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	69	67	83	86	87
2	61	67	64	70	60
3	64	61	61	64	61
4	59	64	69	70	75
5	53	57	54	65	53
<i>X±SD</i>	61,2±5,93	63,2±4,27	66,2±10,85	71±8,83	67,2±13,65

Tabla IV.35. Resultados de tensión arterial diastólica (TAD) durante las dos últimas horas en el grupo II (mmHg).

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	85	78	79	85	88	80
2	69	78	68	79	81	73
3	92	84	88	90	84	80
4	68	75	75	76	77	88
5	72	70	63	70	70	71
<i>X±SD</i>	77,2±10,71	77±5,1	74,6±9,71	80±7,78	80±6,89	78,4±6,73

Tabla IV.36. Resultados de tensión arterial media (TAM) durante las dos primeras horas en el grupo II (mmHg).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	85	92	97	99	99
2	73	76	77	85	74
3	79	77	75	78	76
4	78	83	87	86	92
5	70	74	70	77	69
<i>X±SD</i>	77±5,79	80,4±7,3	81,2±10,78	85±8,8	82±12,83

Tabla IV.37. Resultados de tensión arterial media (TAM) durante las dos últimas horas en el grupo II (mmHg).

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	136	138	142	145	157	135
2	106	118	131	117	119	119
3	110	106	109	100	129	92
4	97	118	127	114	113	118
5	79	53	90	102	100	103
<i>X±SD</i>	105,6±20,77	106,6±32,09	119,8±20,46	115,6±19,01	123,6±21,42	113,4±16,47

Tabla IV.38. Resultados de frecuencia cardiaca (FC) durante las dos primeras horas en el grupo II (latidos/minuto).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	142	126	139	139	140
2	113	114	112	112	99
3	107	98	87	83	79
4	99	103	105	97	87
5	104	109	101	100	96
<i>X±SD</i>	113±16,99	110±10,79	108,8±19,19	106,2±21,04	100,2±23,59

Tabla IV.39. Resultados de frecuencia cardiaca (FC) durante las dos últimas horas en el grupo II (latidos/minuto).

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	6,25	5,64	6,01	6,20	7,15	6,14
2	3,70	3,84	4,68	4,27	4,41	4,51
3	3,62	3,42	3,59	3,86	3,59	3,57
4	3,00	3,66	3,74	3,98	3,87	3,99
5	3,36	3,28	3,52	4,26	4,25	4,50
X±SD	3,98±1,29	3,96±0,95	4,3±1,06	4,51±0,95	4,65±1,43	4,54±0,97

Tabla IV.40. Resultados de gasto cardiaco (CO) durante las dos primeras horas en el grupo II (litros/minuto).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	6,64	5,65	5,75	5,76	5,49
2	4,34	4,22	4,16	4,07	3,87
3	3,43	3,42	3,33	3,14	2,96
4	3,89	3,71	3,60	3,48	3,36
5	4,54	4,51	4,14	4,21	4,13
X±SD	4,56±1,23	4,3±0,86	4,19±0,93	4,13±1	3,96±0,96

Tabla IV.41. Resultados de gasto cardiaco (CO) durante las dos últimas horas en el grupo II (litros/minuto).

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	525	543	550	541	590	545
2	426	438	526	456	485	488
3	429	431	456	465	453	452
4	417	490	477	508	489	479
5	438	429	424	458	456	474
<i>X±SD</i>	447 ± 44	466 ± 49	486 ± 51	485 ± 37	494 ± 55	487 ± 34

Tabla IV.42. Resultados de volumen sanguíneo intratorácico (ITBV) durante las dos primeras horas en el grupo II (ml).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	559	537	526	528	498
2	481	466	464	460	443
3	448	453	449	434	437
4	504	493	497	496	477
5	476	468	445	472	452
<i>X±SD</i>	493 ± 41	483 ± 33	476 ± 34	478 ± 35	461 ± 25

Tabla IV.43. Resultados de volumen sanguíneo intratorácico (ITBV) durante las dos últimas horas en el grupo II (ml).

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	293		98	67	67	
2	471		81	66	81	
3	585		140	146	170	
4	283		128	91	67	
5	451		123	-	130	
<i>X±SD</i>	416,6±128,9(a)		114±23,97	100±36,54	96,25±49,61	

Tabla IV.44. Resultados de cociente entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) durante las dos primeras horas en el grupo II.

(a) D.E.S. p<0,05 entre determinación basal y a los 15 minutos.

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	89		97		94
2	112		154		206
3	163		268		231
4	64		146		215
5	163		176		170
<i>X±SD</i>	118,2±44,28		169±62,97		183,2±54,68

Tabla IV.45. Resultados del cociente entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PAO₂/FiO₂) durante las dos últimas horas en el grupo II.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	51		61	64	71	
2	33		40	42	42	
3	29		34	33	33	
4	37		46	48	50	
5	32		38		40	
<i>X±SD</i>	36,4±8,65(a)		43,8 ± 10,55	45,4 ± 11,7	49 ± 16,23	

Tabla IV.46. Resultados de presión arterial de anhídrido carbónico (PACO₂) durante las dos primeras horas en el grupo II (mmHg).

(a) D.E.S. p<0,05 entre determinación basal y a los 15 minutos.

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	57		54		51
2	40		36		35
3	34		30		28
4	53		45		41
5	42		39		38
<i>X±SD</i>	45,2 ± 9,52		40,8 ± 9,15		38,6 ± 8,44

Tabla IV.47. Resultados de presión arterial de anhídrido carbónico (PACO₂) durante las dos últimas horas en el grupo II (mmHg).

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	7,34		7,28	7,26	7,22	
2	7,45		7,37	7,34	7,33	
3	7,53		7,45	7,45	7,43	
4	7,43		7,35	7,33	7,31	
5	7,49		7,44	-	7,41	
<i>X±SD</i>	7,44±0,071(a)		7,37 ± 0,069	7,35 ± 0,074	7,32 ± 0,086	

Tabla IV.48. Resultados de pH durante las dos primeras horas en el grupo II.

(a) D.E.S. $p < 0,05$ entre determinación basal y a los 15 minutos.

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	7,31		7,35		7,38
2	7,35		7,41		7,44
3	7,44		7,49		7,53
4	7,28		7,36		7,40
5	7,37		7,39		7,41
<i>X ±SD</i>	7,34 ± 0,060		7,4 ± 0,055		7,43 ± 0,058

Tabla IV.49. Resultados de pH durante las dos primeras horas en el grupo II.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	100		80	72	82	
2	100		77	79	87	
3	100		95	96	97	
4	100		88	77	74	
5	100		62	-	60	
<i>X±SD</i>	100(a)		80,4 ±12,46	67,8 ±13,03	85 ± 9,63	

Tabla IV.50. Resultados de saturación arterial de oxígeno (satO₂) durante las dos primeras horas en el grupo II en porcentaje.

(a) D.E.S. p<0,05 entre determinación basal y a los 15 minutos.

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	94		96		95
2	97		100		100
3	97		100		100
4	82		99		99
5	73		79		80
<i>X±SD</i>	88,6 ± 10,69		94,8 ± 8,98		94,8 ± 8,53

Tabla IV.51. Resultados de saturación arterial de oxígeno (SatO₂) durante las dos últimas horas en el grupo II en porcentaje.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	19	28	27	28	27	28
2	15	27	25	24	23	22
3	13	23	23	21	20	19
4	18	27	27	25	23	22
5	20	32	32	33	32	29
<i>X±SD</i>	17±2,92(a)	27,4±3,21	26,8±3,35	26,2±4,55	25,2±5,02	24±4,3

Tabla IV.52. Resultados de presión pico en vías aéreas (Pp) durante las dos primeras horas en el grupo II (cmH₂O).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	28	29	28	28	29
2	22	21	21	21	20
3	19	18	17	18	18
4	22	22	22	22	21
5	29	27	28	28	27
<i>X±SD</i>	24±4,3	23,4±4,51	23,2±4,76	23,4±4,45	23±4,74

Tabla IV.53. Resultados de presión pico en vías aéreas (Pp) durante las dos últimas horas en el grupo II (cmH₂O).

(a) D.E.S. $p < 0,05$ entre determinación basal y las restantes.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	11	18	16	16	15	16
2	9	16	15	15	15	15
3	8	15	14	13	13	13
4	12	17	17	16	16	15
5	14	19	19	21	19	18
<i>X±SD</i>	10,8±2,39(a)	17 ± 1,58	16,2 ± 1,92	16,2 ± 2,95	16 ± 3	15,4 ± 1,82

Tabla IV.54. Resultados de presión meseta en vías aéreas (Pm) durante las dos primeras horas en el grupo II (cmH₂O).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	16	17	17	17	18
2	14	14	14	14	14
3	13	12	12	13	13
4	15	15	15	15	14
5	18	18	18	18	18
<i>X±SD</i>	15,2 ± 1,92	15,2 ± 2,39	15,2± 2,39	15,4 ± 2,07	15,4 ± 2,41

Tabla IV.55. Resultados de presión meseta en vías aéreas (Pm) durante las dos últimas horas en el grupo II (cmH₂O).

(a) D.E.S. $p < 0,05$ entre determinación basal y las restantes.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	277	527	481	478	454	426
2	210	425	449	490	429	414
3	196	433	394	405	362	353
4	225	471	443	433	423	411
5	221	436	401	404	407	388
<i>X±SD</i>	225,8±30,75(a)	458,4±42,21	433,6±36,07	442±40,29	415±34,11	398,4±28,87

Tabla IV.56. Resultados de agua pulmonar extravascular (EVLW) durante las dos primeras horas en el grupo II (ml).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	428	402	409	398	398
2	384	350	333	322	330
3	353	327	310	287	271
4	398	390	383	366	336
5	376	350	335	327	323
<i>X±SD</i>	387,8±27,77	363,8±31,15	354±40,63	340±42,84	331,6±45,21

Tabla IV.57. Resultados de agua pulmonar extravascular (EVLW) durante las dos últimas horas en el grupo II (ml).

(a) D.E.S. $p < 0,05$ entre determinación basal y las restantes.

<i>T (min)</i>	0	2	15	30	60	90
1	8	17	15	15	14	13
2	6	13	14	15	13	13
3	6	14	13	13	12	12
4	7	15	14	14	14	13
5	8	16	15	15	15	14
<i>X±SD</i>	7±1(a)	15±1,58	14,2±0,84	14,4±0,89	13,6±1,14	13±0,71

Tabla IV.58. Resultados de índice de agua pulmonar extravascular (EVLWI) durante las dos primeras horas en el grupo II (ml/kg).

<i>T (min)</i>	120	150	180	210	240
1	13	12	13	12	12
2	12	11	10	10	10
3	12	11	10	9	9
4	13	13	12	12	10
5	14	13	12	12	12
<i>X±SD</i>	12,8±0,84	12±1	11,4±1,34	11±1,41	10,6±1,34

Tabla IV.59. Resultados de índice de agua pulmonar extravascular (EVLWI) durante las dos últimas horas en el grupo II (ml/kg).

(a) D.E.S. $p < 0,05$ entre determinación basal y las restantes.

<i>T(min)</i>	2-30	30-60	60-90	90-120
1	49	24	28	-2
2	-65	61	15	30
3	28	43	9	0
4	38	10	12	13
5	32	-3	19	12
<i>X±SD</i>	16,4 ± 46,18	27 ± 25,54	16,6 ± 7,36	10,6 ± 12,79

Tabla IV.60. Resultados de velocidad de aclaramiento durante las dos primeras horas en el grupo II (ml/30 min).

<i>T(min)</i>	120-150	150-180	180-210	210-240
1	26	-7	11	0
2	34	17	11	-8
3	26	17	23	16
4	8	7	17	30
5	26	15	8	4
<i>X±SD</i>	24 ± 9,59	9,8 ± 10,25	14 ± 6	8,4 ± 14,25

Tabla IV.61. Resultados de velocidad de aclaramiento durante las dos últimas horas en el grupo II (ml/30 min).

<i>T(min)</i>	2-60	60-120	120-180	180-240
1	73	26	19	11
2	-4	45	51	3
3	71	9	43	39
4	48	25	15	47
5	19	31	41	12
<i>X±SD</i>	43,4 ± 32,06	27,2 ± 12,93	33,8 ± 15,84	22,4 ± 19,33

Tabla IV.62. Resultados de velocidad de aclaramiento en el grupo II (ml/h).

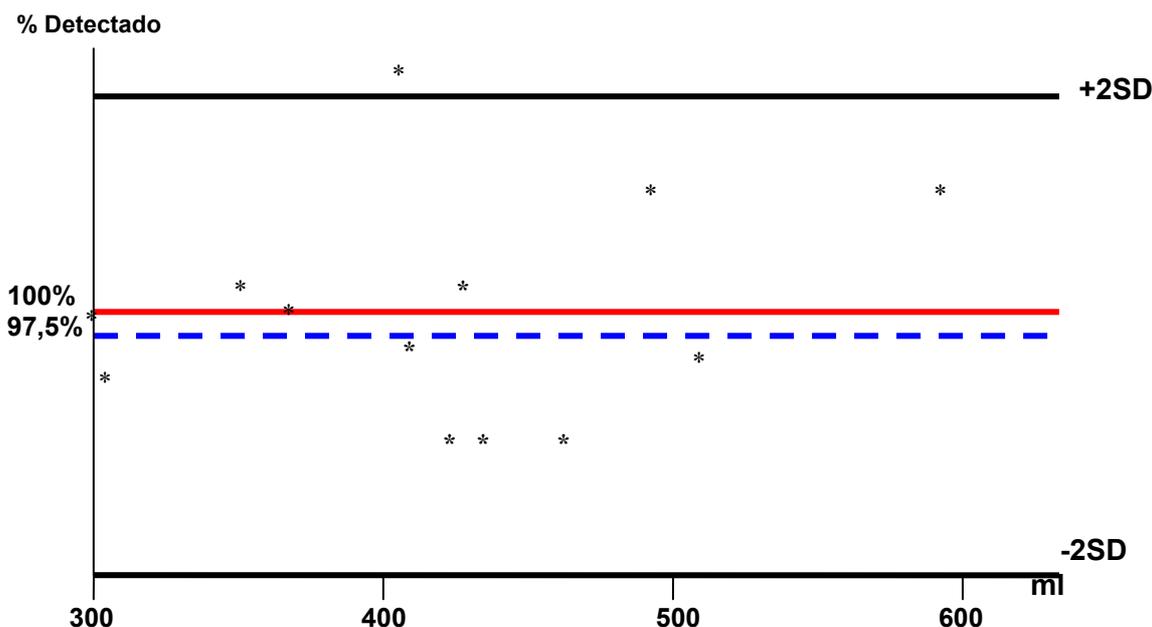


Gráfico IV.1. Representación gráfica (metodo de Bland-Altman) de la precisión del método en la cuantificación de EVLW tras la instilación del SSF. La línea roja correspondería al 100% detectado. La línea azul corresponde al porcentaje medio detectado. El intervalo de dos desviaciones estandar alrededor del porcentaje medio detectado incluiría al 95% de las diferencias entre la cantidad de EVLW que teóricamente debería detectar tras la instilación de SSF y la realmente detectada.

Cerdo	EVLW-1	Vol. Instil	EVLW-T	EVLW-2	% detectado
(I) 1 (35 kg)	295	140	435	448	102,98
(I) 2 (28 kg)	226	112	338	413	122,19
(I) 3 (27 kg)	222	108	303	302	99,67
(I) 4 (32 kg)	319	128	447	496	110,96
(I) 5 (33 kg)	375	132	540	514	95,18
(I) 6 (28 kg)	435	112	547	594	108,59
(I) 7 (31 kg)	210	124	334	311	93,11
(I) 8 (36 kg)	283	144	427	411	96,25
(I) 9 (26 kg)	258	104	362	368	101,65
(I) 10 (25 kg)	245	100	345	359	104,05
(II) 11 (31 kg)	277	310	687	527	76,71
(II) 12 (31 kg)	210	310	520	425	81,73
(II) 13 (29 kg)	196	290	486	433	89,09
(II) 14 (30 kg)	225	300	525	471	89,71
(II) 15 (26 kg)	221	260	481	436	90,64
X±SD					97,5±11,23

Tabla IV.63. Resultados de la precisión del método en la cuantificación de EVLW. Resulta de la diferencia entre el valor teórico de EVLW en tiempo uno [(EVLW-T) que corresponde a EVLW-1 + cantidad de SSF instilada] y el realmente detectado en tiempo uno (EVLW-2). Se expresa en porcentaje de EVLW detectado.

IV.B RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN AMBOS GRUPOS

A continuación se exponen los resultados de los diferentes parámetros estudiados tras la comparación de ambos grupos.

IV.B.1 Sobre los parámetros hemodinámicos

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las determinaciones en ninguno de los parámetros estudiados como queda reflejado en las tablas IV.64 a IV 69 y en los gráficos IV.2 a IV.7.

IV.B.2 Sobre los parámetros de intercambio gaseoso y mecánica respiratoria

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de las mediciones basales de ninguno de los parámetros (tablas IV.70 a IV.75 y gráficos IV.8 a IV.13). Tras la instilación del SSF sólo hubo diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de saturación arterial de oxígeno a los 60 minutos y entre el pH al término del experimento.

IV.B.3 Resultados de EVLW y aclaramiento

Sólo hubo diferencias estadísticamente significativas entre las determinaciones basales de EVLW, no existiendo diferencias significativas entre el resto de las mediciones tras la provocación del edema (tablas IV.76 y IV.77 y gráficos IV.14 y IV.15). En cuanto a la velocidad de aclaramiento no hubo diferencias al compararla en las dos primeras horas, mientras que si las hubo al comparar tanto la tercera como la cuarta hora (tablas IV.78 y IV.79, gráficos IV.16 y IV.17).

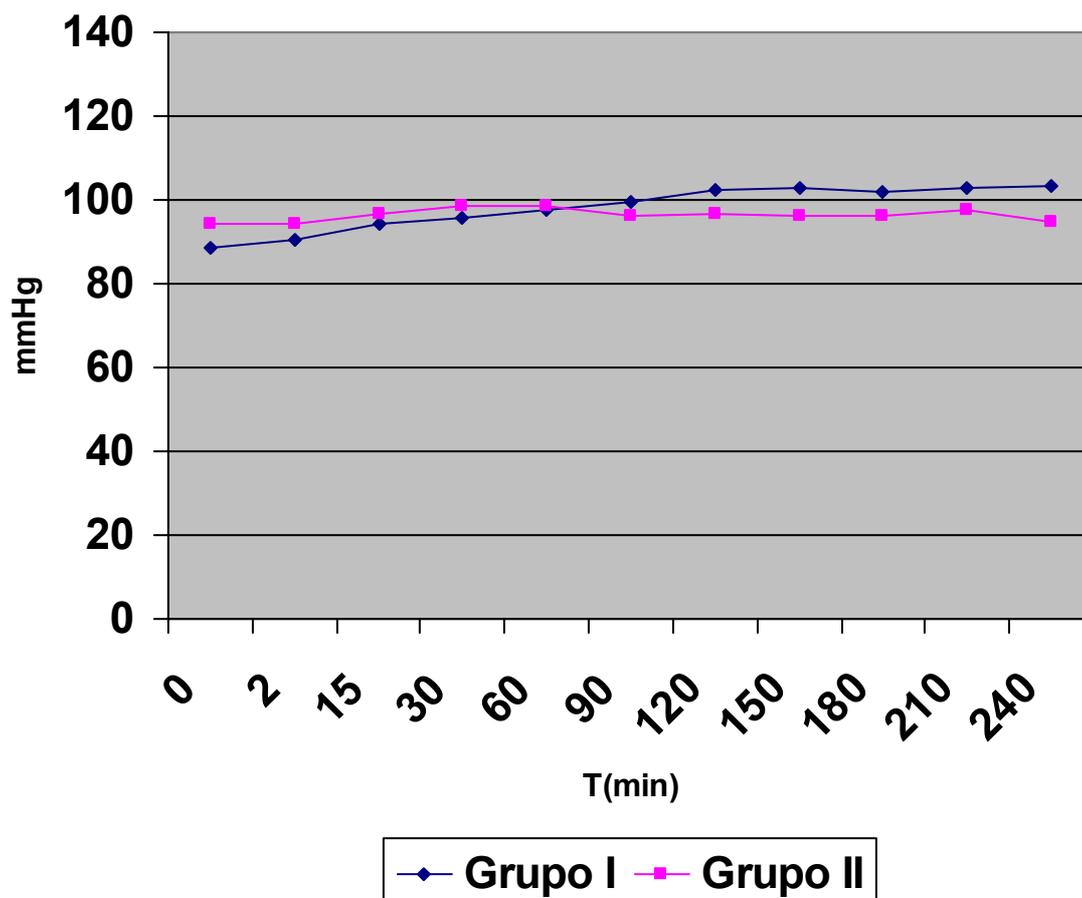


Grafico IV.2. Resultados de tensión arterial sistólica (TAS) en los dos grupos (mmHg).

T (min)	0	2	15	30	60	90
Grupo I	88,4±10,19	90,7±9,37	94,2±12,68	95,8±11,07	97,5±10,52	99,7±9,42
Grupo II	94,2±8,11	94,2±11,34	96,6±11,99	98,4±10,16	98,4±9,86	96,00±9,59

T (min)	120	150	180	210	240
Grupo I	102,22±7,63	103,00±8,92	101,89±8,10	102,67±9,31	103,33±10,39
Grupo II	96,6±10,53	96,00±11,42	96,00±11,36	97,60±12,34	95,00±14,00

Tabla IV.64. Resultados de tensión arterial sistólica (TAS) en los dos grupos (mmHg).

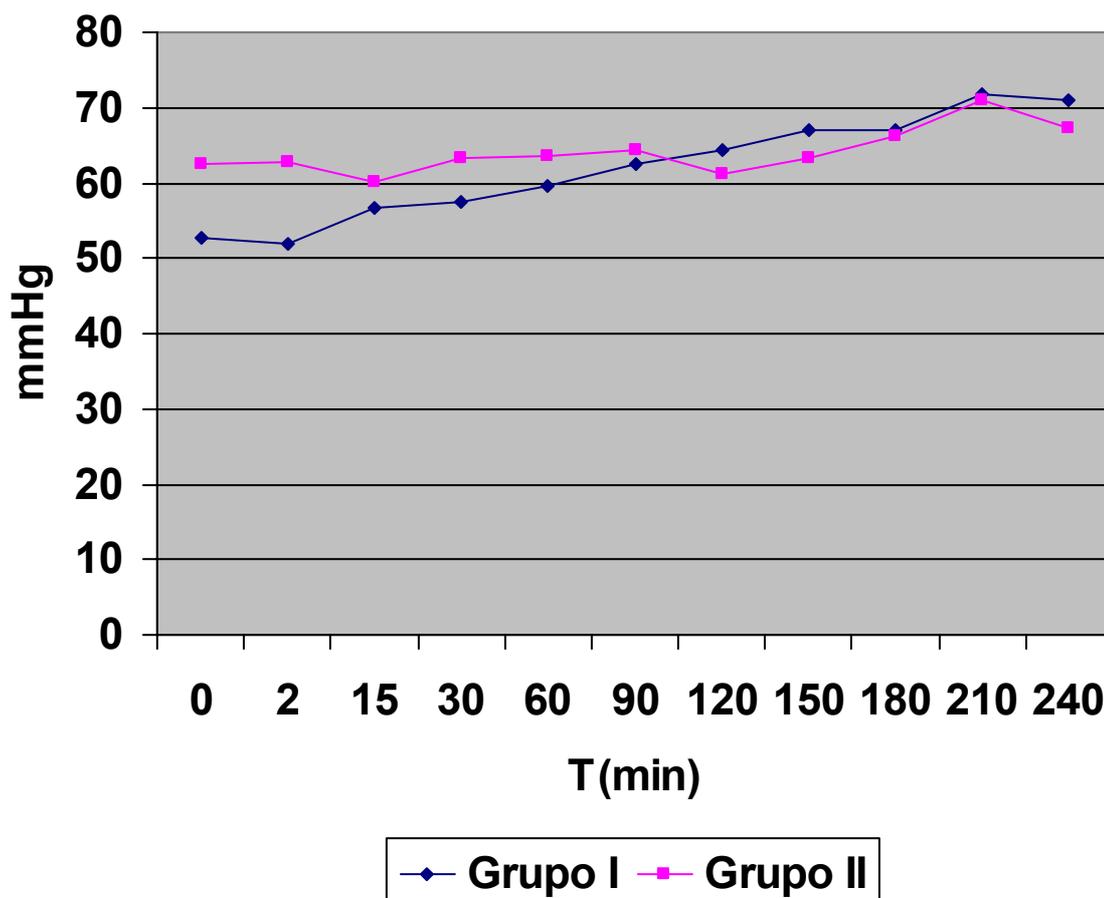


Grafico IV.3. Resultados de tensión arterial diastólica (TAD) en los dos grupos (mmHg).

T(min)	0	2	15	30	60	90
Grupo I	52,80±9,78	52,00±9,07	56,70±14,97	57,40±12,40	59,70±12,77	62,60±12,92
Grupo II	63,20±12,52	62,80±4,55	60,20±9,58	63,40±7,83	63,60±7,83	64,40±7,89

T (min)	120	150	180	210	240
Grupo I	64,33±12,24	67,11±11,57	67,00±10,51	71,67±12,67	70,89±12,03
Grupo II	61,20±5,93	63,20±4,27	66,20±10,85	71,00±8,83	67,20±13,65

Tabla IV.65. Resultados de tensión arterial diastólica (TAD) en los dos grupos (mmHg).

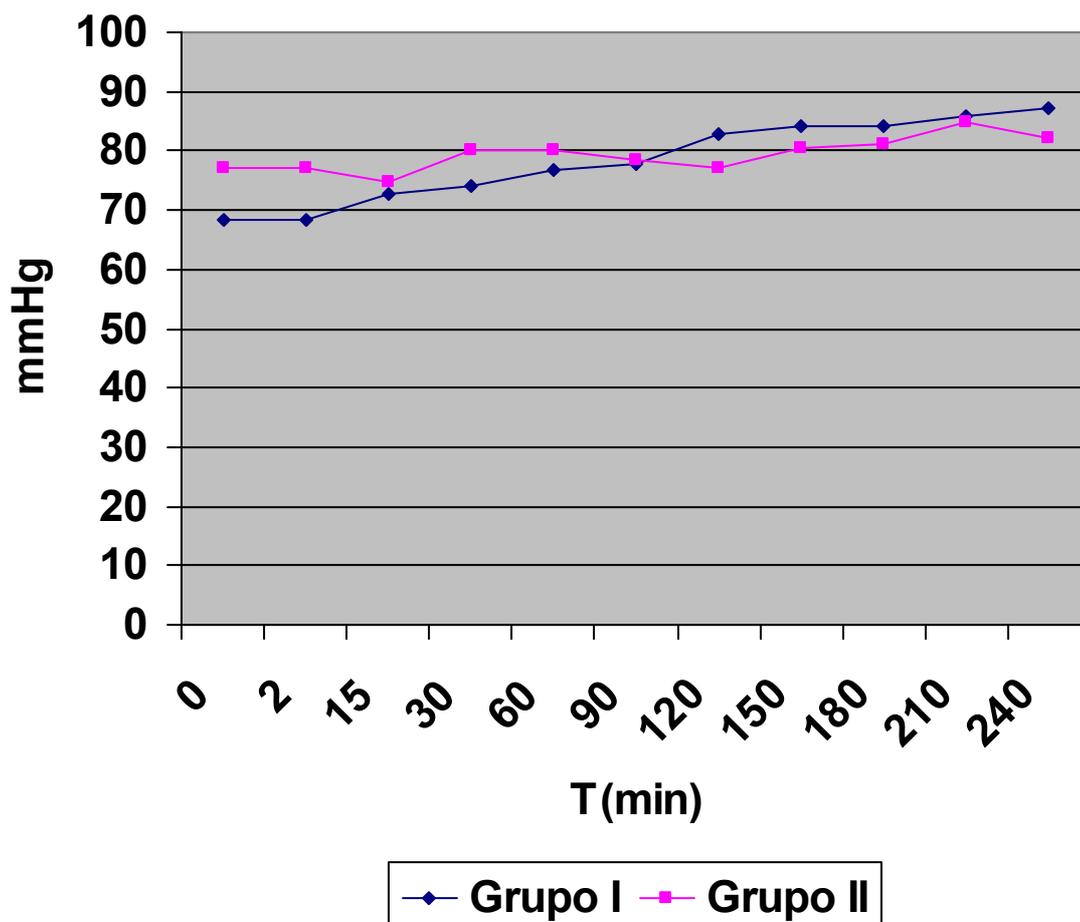


Grafico IV.4. Resultados de tensión arterial media (TAM) en los dos grupos (mmHg).

T(min)	0	2	15	30	60	90
Grupo I	68,2±9,55	68,20±9,30	72,70±14,39	74,10±12,29	76,90±12,35	77,70±13,51
Grupo II	77,20±10,71	77,00±5,10	74,60±9,71	80,00±7,78	80,00±6,89	78,40±6,73

T(min)	120	150	180	210	240
Grupo I	82,78±10,52	84,11±9,96	84,33±9,63	85,89±10,22	87,33±10,87
Grupo II	77,00±5,79	80,40±7,30	81,20±10,78	85,00±8,80	82,00±12,83

Tabla IV.66. Resultados de tensión arterial media (TAM) en los dos grupos (mmHg).

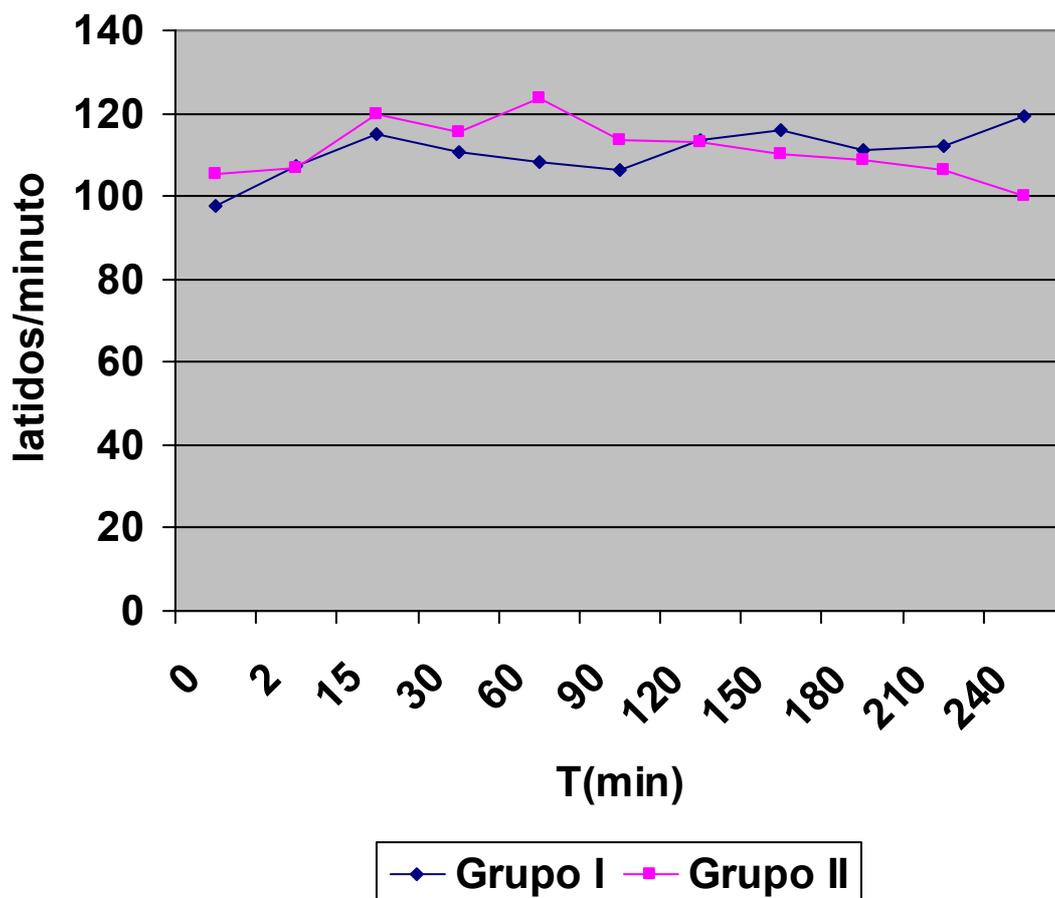


Grafico IV.5. Resultados de frecuencia cardiaca (FC) en los dos grupos (latidos/minuto).

T(min)	0	2	15	30	60	90
Grupo I	97,60±23,31	107,40±26,84	114,90±31,15	110,70±31,29	108,40±32,98	106,10±32,46
Grupo II	105,60±20,77	106,60±32,09	119,80±20,46	115,60±18,01	123,60±21,42	113,40±16,47

T(min)	120	150	180	210	240
Grupo I	113,56±26,74	115,89±23,35	111,33±19,54	111,89±20,05	110,44±22,18
Grupo II	113,00±16,99	110,00±10,79	108,80±19,19	106,20±21,04	100,20±23,59

Tablas IV.67. Resultados de frecuencia cardiaca (FC) en los dos grupos (latidos/minuto).

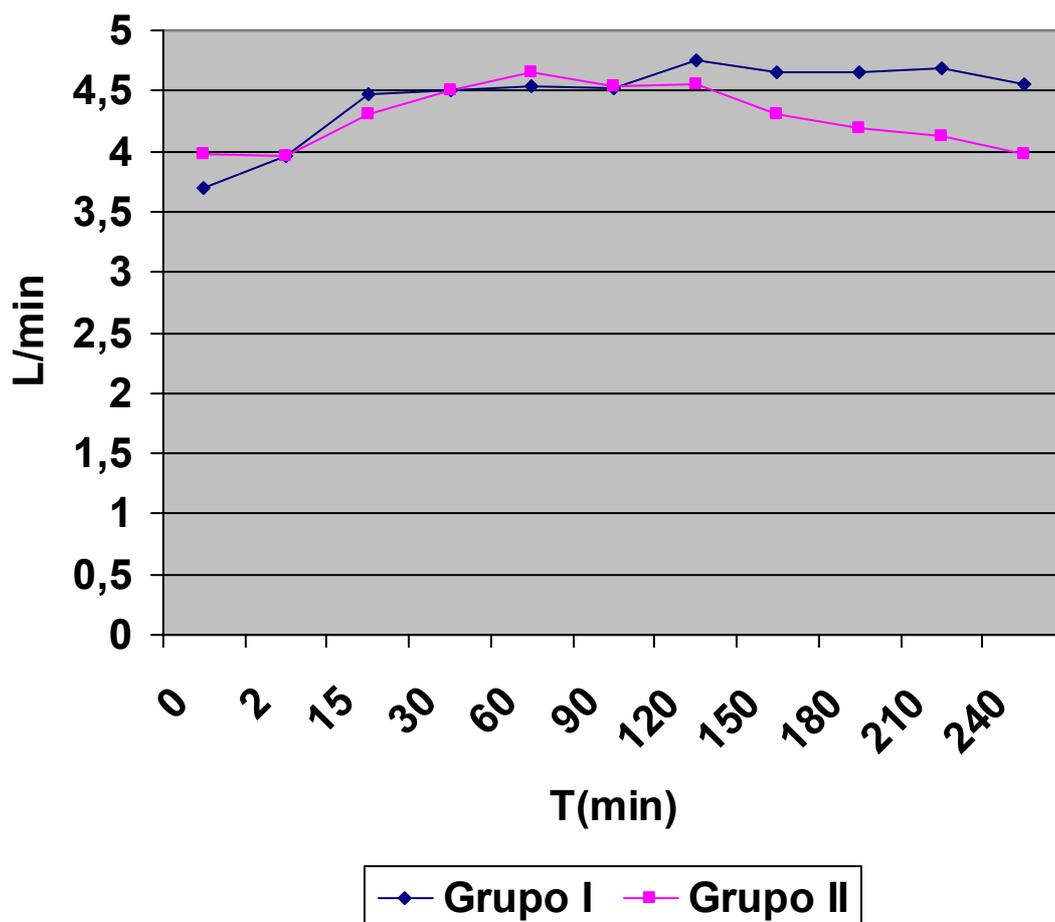


Grafico IV.6. Resultados de gasto cardiacaco (CO) en los dos grupos (l/min).

T(min)	0	2	15	30	60	90
Grupo I	3,70±0,94	3,96±1,02	4,48±1,23	4,50±1,24	4,54±1,27	4,52±1,23
Grupo II	3,98±1,29	3,96±0,95	4,30±1,06	4,51±0,95	4,65±1,43	4,54±0,97

T(min)	120	150	180	210	240
Grupo I	4,75±0,94	4,66±0,90	4,65±0,94	4,68±1,00	4,56±0,98
Grupo II	4,56±1,23	4,30±0,86	4,19±0,93	4,13±1,00	3,96±0,96

Tablas IV.68. Resultados de gasto cardiaco (CO) en los dos grupos (l/min).

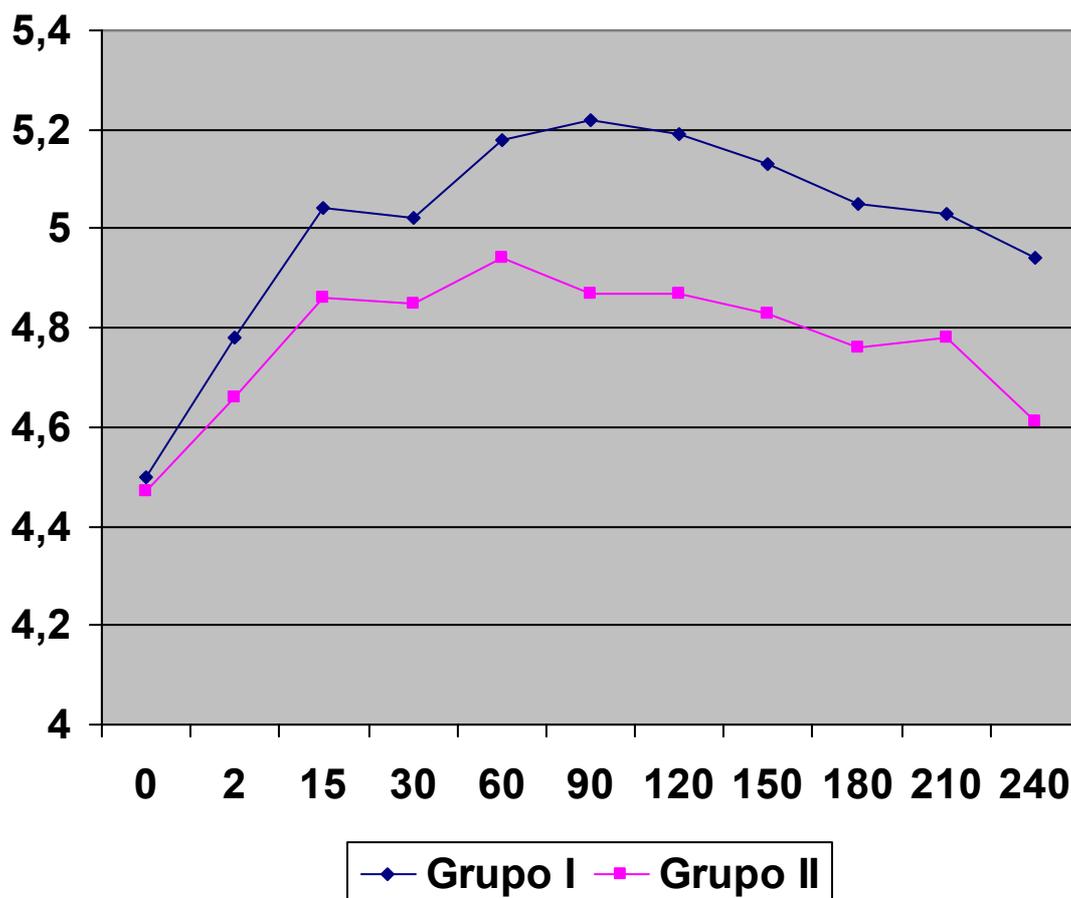


Gráfico IV.7. Resultados de volumen sanguíneo intratorácico (ITBV) en los dos grupos (ml).

T(min)	0	2	15	30	60	90
Grupo I	450 ± 59	478 ± 76	504 ± 81	502 ± 74	518 ± 79	522 ± 85
Grupo II	447 ± 44	466 ± 49	486 ± 51	485 ± 37	494 ± 55	487 ± 34

T(min)	120	150	180	210	240
Grupo I	519 ± 74	513 ± 73	505 ± 74	503 ± 70	494 ± 74
Grupo II	493 ± 41	483 ± 33	476 ± 34	478 ± 35	461 ± 25

Tablas IV.69. Resultados de volumen sanguíneo intratorácico (ITBV) en los dos grupos (ml).

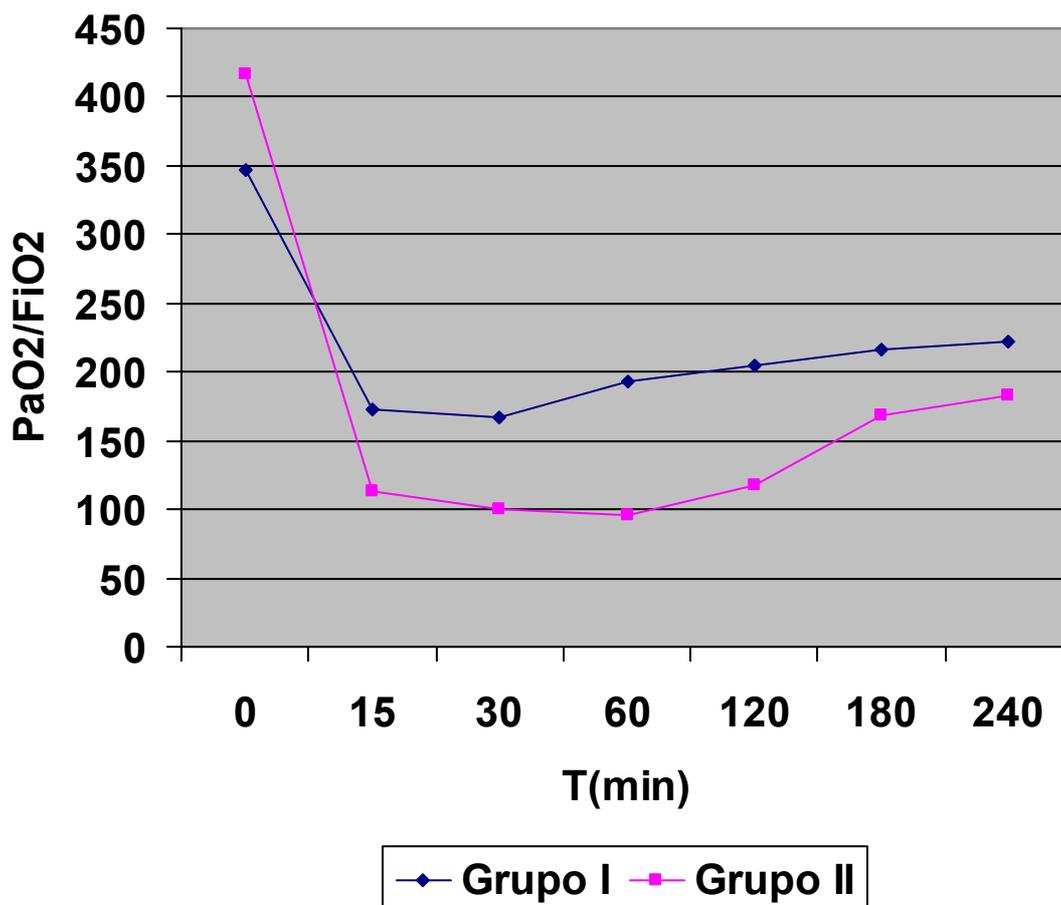


Gráfico IV.8. Resultados de cociente entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/fiO₂) en los dos grupos.

T(min)	0	2	15	30	60	90
Grupo I	346,60±148,52		173,20±90,05	167,40±91,88	193,20±95,10	
Grupo II	416,60±128,09		114,00±23,97	100,00±36,54	96,25±49,61	

T(min)	120	150	180	210	240
Grupo I	204,30±121,33		216,22±134,52		221,56±141,82
Grupo II	118,20±44,28		169,00±62,97		183,20±54,65

Tablas IV.70. Resultados de cociente entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) en los dos grupos.

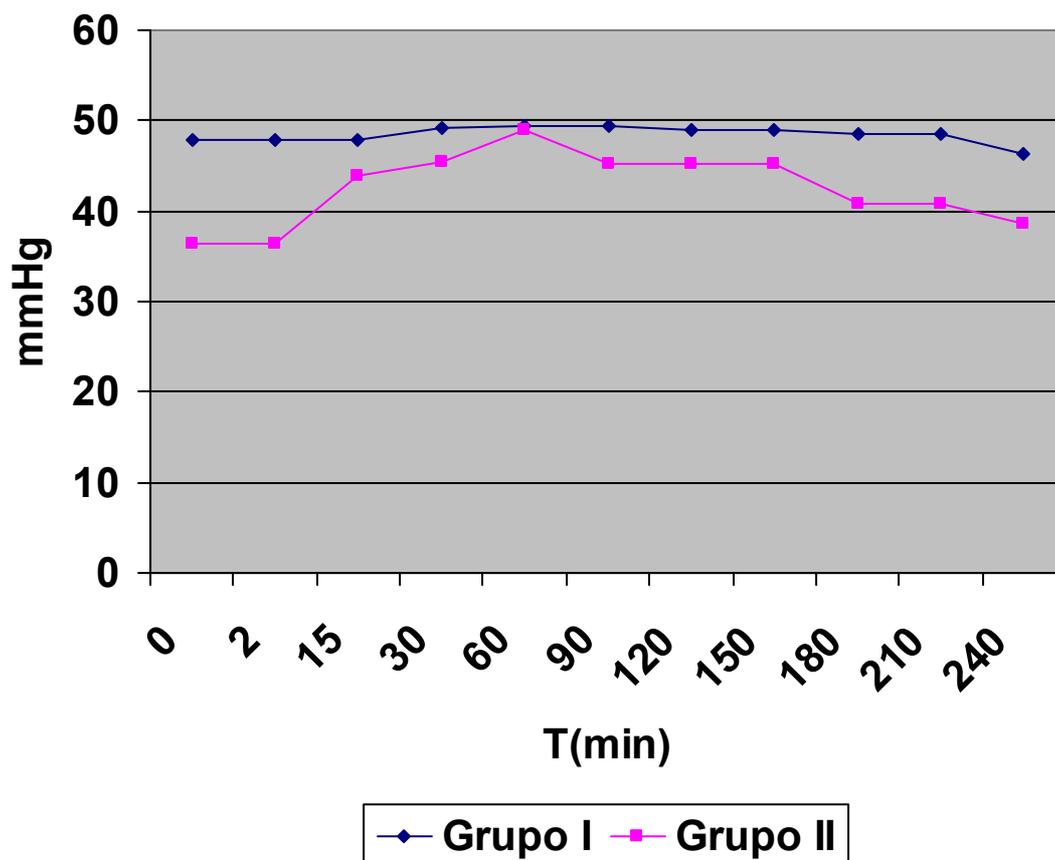


Grafico IV.9. Resultados de presión arterial de anhídrido carbónico (PCO₂) en los dos grupos (mmHg).

T(min)	0	2	15	30	60	90
1	47,9 ± 8,58		47,9 ± 9,35	49,2 ± 10,76	49,4 ± 11,56	
2	36,4 ± 8,65		43,8 ± 10,55	45,4 ± 11,7	49 ± 16,23	

T(min)	120	150	180	210	240
1	48,9 ± 10,92		48,56 ± 8,49		46,33 ± 6,84
2	45,2 ± 9,52		40,8 ± 9,15		38,6 ± 8,44

Tablas IV.71. Resultados de presión arterial de anhídrido carbónico (PCO₂) en los dos grupos (mmHg).

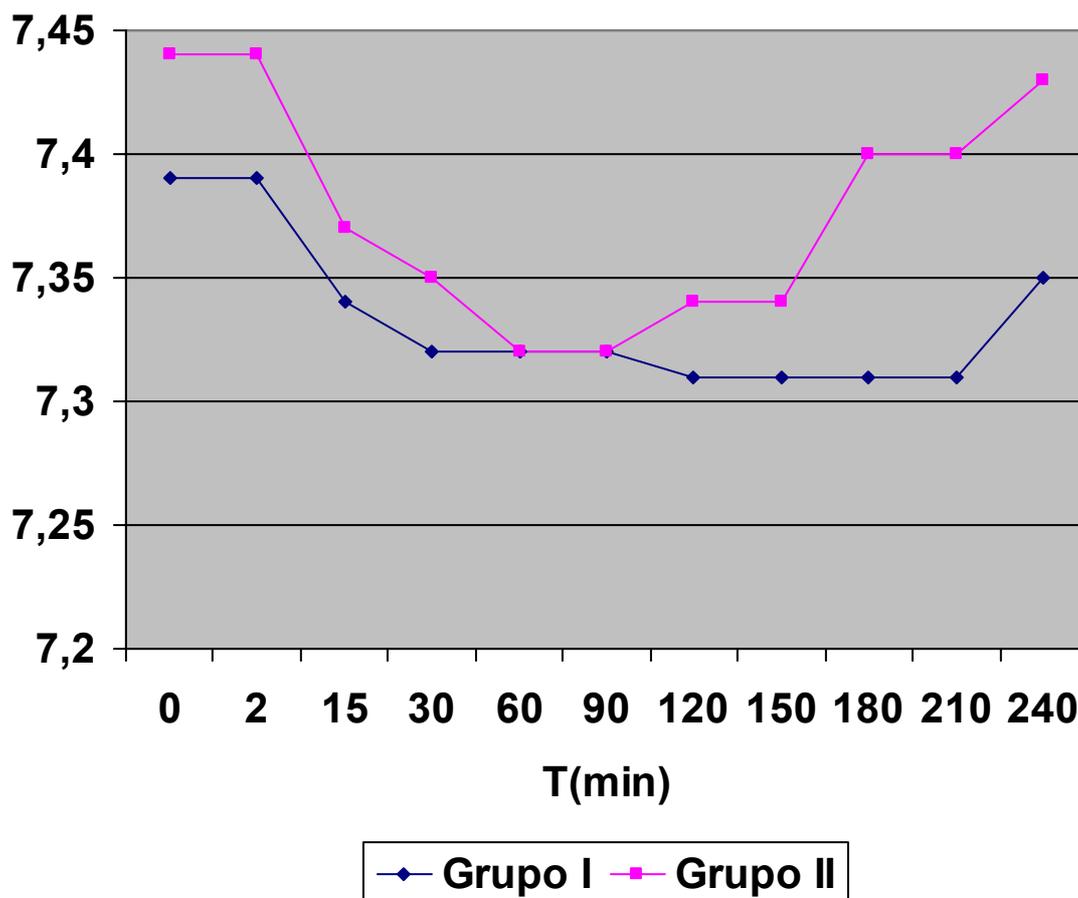


Grafico IV.10. Resultados de pH en los dos grupos.

T(min)	0	2	15	30	60	90
Grupo I	7,39 ± 0,093		7,34 ± 0,085	7,32 ± 0,010	7,32 ± 0,010	
Grupo II	7,44 ± 0,071		7,37 ± 0,069	7,35 ± 0,074	7,32 ± 0,086	

T(min)	120	150	180	210	240
Grupo I	7,31 ± 0,010		7,31 ± 0,095		7,35 ± 0,084(a)
Grupo II	7,34 ± 0,066		7,4 ± 0,055		7,43 ± 0,058(a)

Tablas IV.72. Resultados de pH en los dos grupos.

(a) D.E.S. $p < 0,05$ entre los dos grupos.

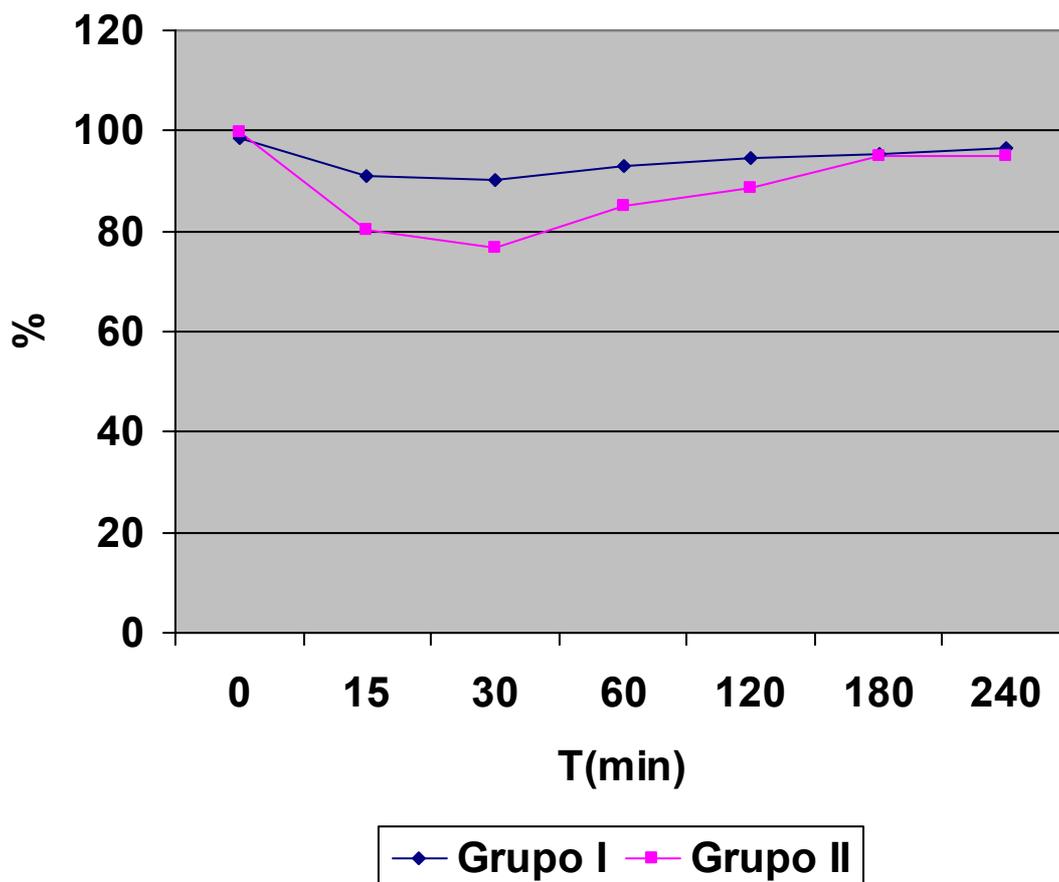


Gráfico IV.11. Resultados de saturación arterial de oxígeno (SatO₂) en los dos grupos en porcentaje.

T(min)	0	2	15	30	60	90
Grupo I	98,50±2,07		90,80±9,62	90,30±10,98	93,00±9,10(a)	
Grupo II	100,00±0		80,40±12,46	76,80±13,03	85,00±9,63(a)	

T(min)	120	150	180	210	240
Grupo I	94,60±6,48		95,44±5,00		96,44±4,16
Grupo II	88,60±10,69		94,80±8,98		94,80±8,53

Tablas IV.73. Resultados de saturación arterial de oxígeno (SatO₂) en los dos grupos en porcentaje.

(a) D.E.S. p<0,05 entre los dos grupos.

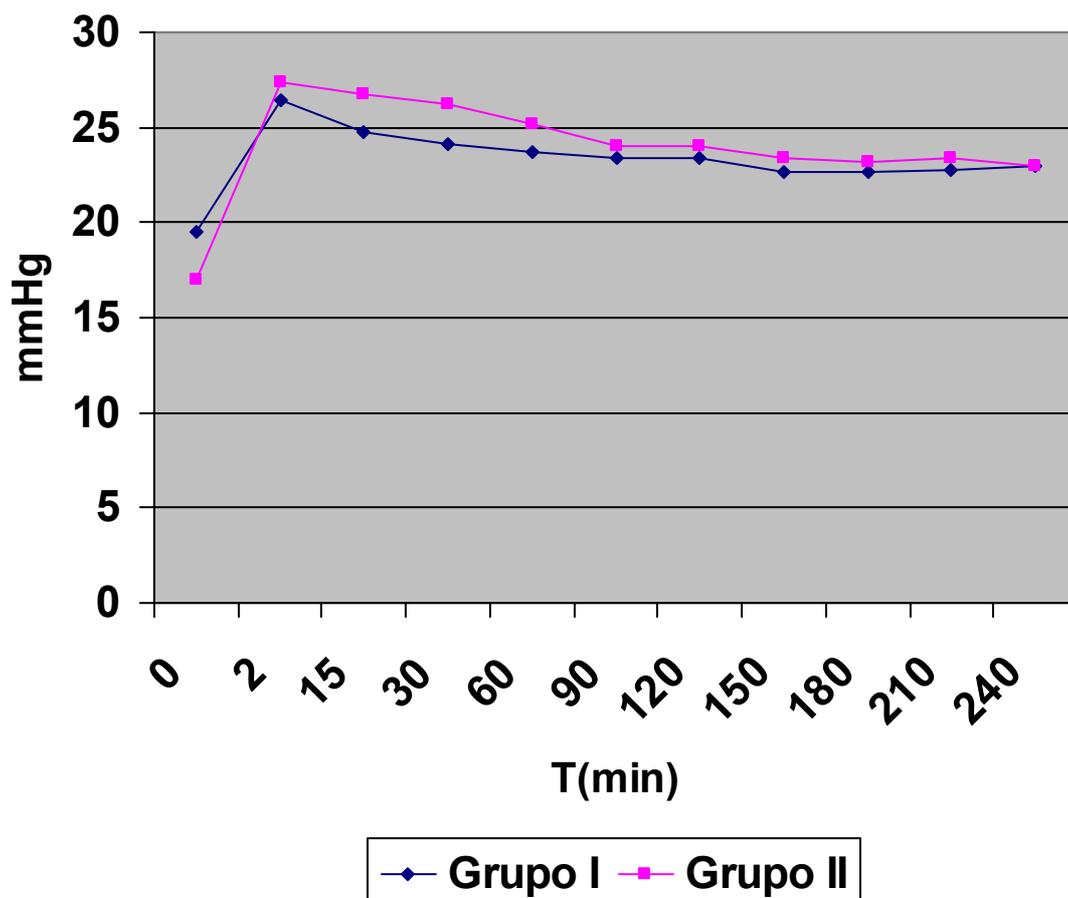


Grafico IV.12. Resultados de presión pico en vías aéreas (Pp) en los dos grupos (cmH₂O).

T(min)	0	2	15	30	60	90
Grupo I	19,56±4,00	26,40±3,72	24,80±3,22	24,10±3,07	23,70±3,56	23,40±3,44
Grupo II	17,00±2,92	27,40±3,21	26,80±3,35	26,20±4,55	25,20±5,02	24,00±4,30

T(min)	120	150	180	210	240
Grupo I	23,40±2,84	22,67±3,00	22,67±3,20	22,78±3,19	23,00±3,12
Grupo II	24,00±4,30	23,40±4,51	23,20±4,76	23,40±4,45	23,00±4,74

Tablas IV.74. Resultados de presión pico en vías aéreas (Pp) en los dos grupos (cm H₂O).

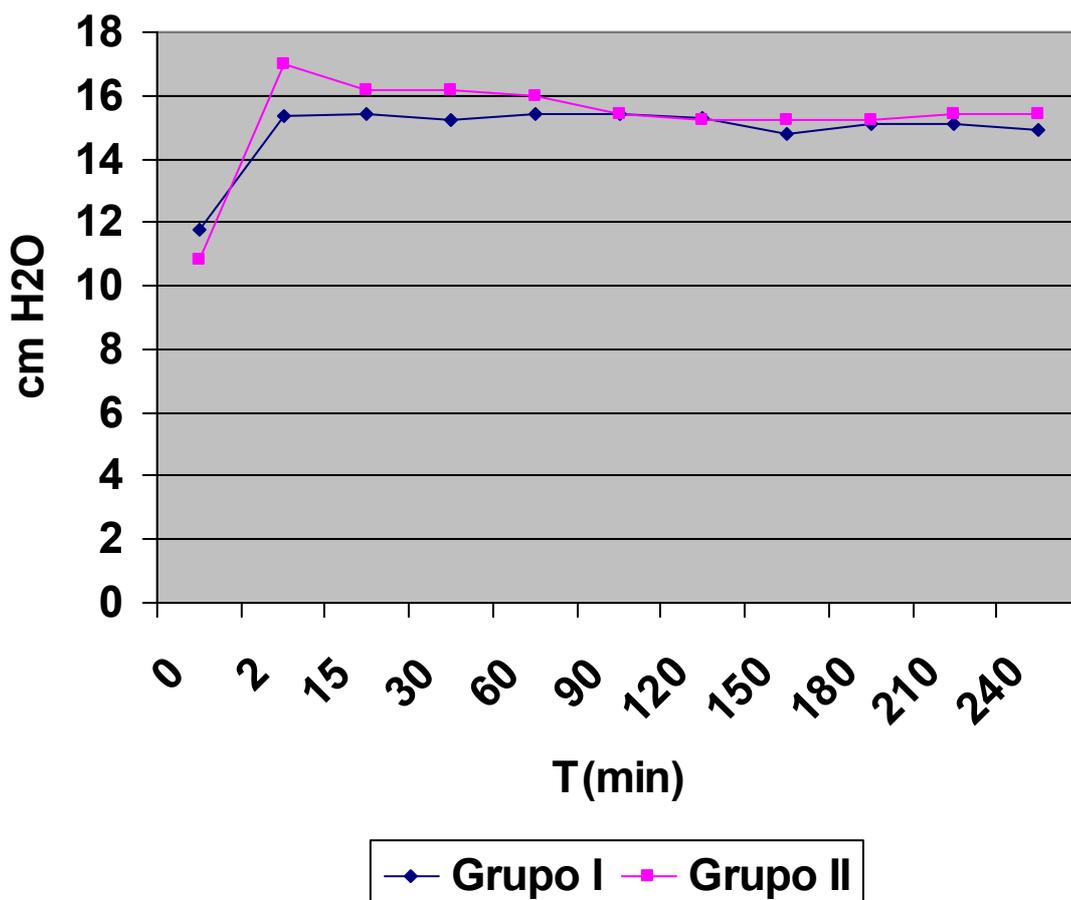


Grafico IV.13. Resultados de presión meseta en vías aéreas (Pm) en los dos grupos (cmH₂O).

T(min)	0	2	15	30	60	90
Grupo I	11,78±2,77	15,33±1,73	15,40±2,07	15,20±1,99	15,40±2,22	15,40±2,63
Grupo II	10,80±2,39	17,00±1,58	16,20±1,92	16,20±2,95	16,00±3,00	15,40±1,82

T(min)	120	150	180	210	240
Grupo I	15,30±1,95	14,78±2,22	15,11±2,20	15,11±2,03	14,89±2,09
Grupo II	15,20±1,92	15,20±2,39	15,20±2,39	15,40±2,07	15,40±2,41

Tablas IV.75. Resultados de presión meseta en vías aéreas (Pm) en los dos grupos (cmH₂O).

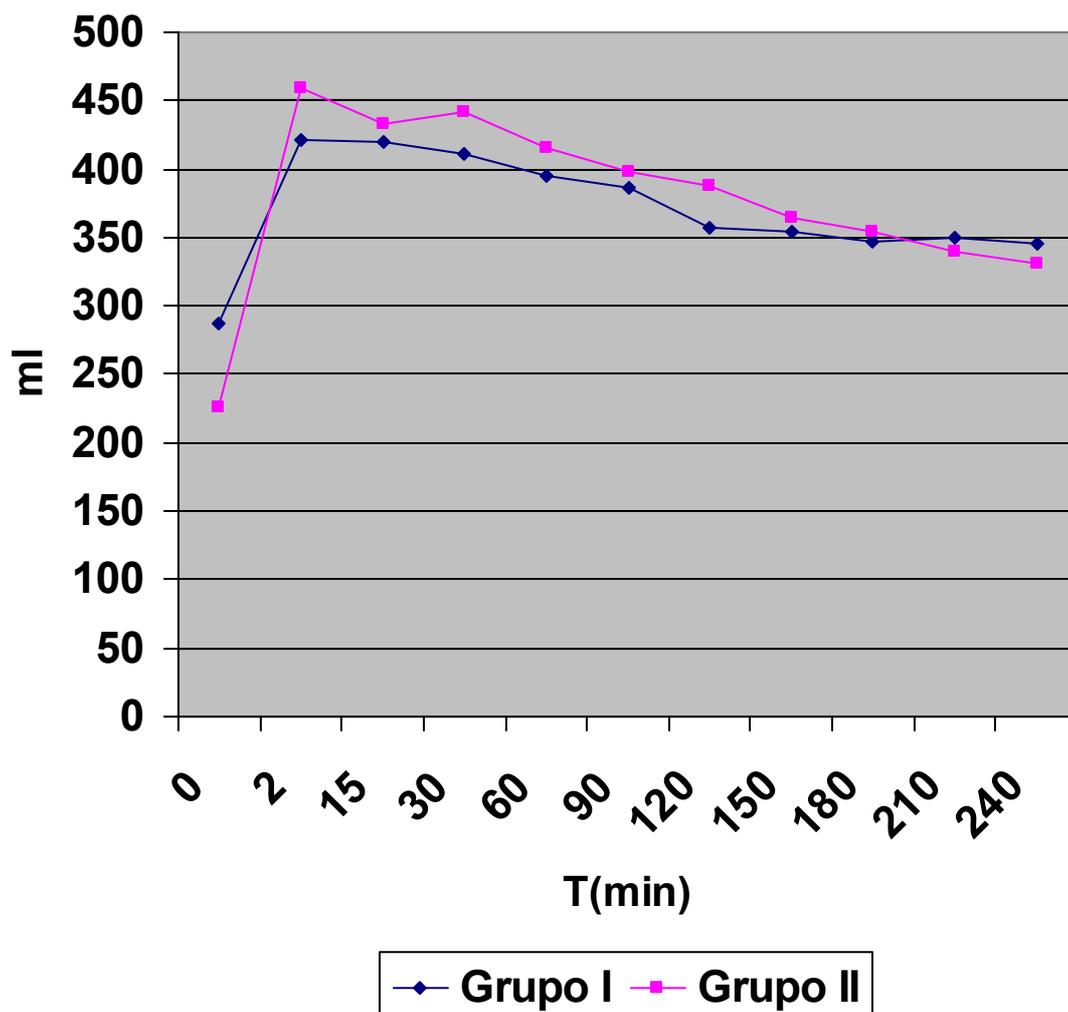


Grafico IV.14. Resultados de agua pulmonar extravascular (EVLW) en los dos grupos (ml).

T(min)	0	2	15	30	60	90
Grupo I	286,80±72,44(a)	421,60±93,10	419,30±91,69	410,40±83,60	395,60±81,32	385,80±87,09
Grupo II	225,80±30,75(a)	458,40±42,21	433,60±36,07	442,00±40,29	415,00±34,11	398,40±28,87

T(min)	120	150	180	210	240
Grupo I	356,56±57,60	354,89±59,51	346,78±58,69	349,89±66,23	344,78±63,30
Grupo II	387,80±27,77	363,80±31,15	354,00±40,63	340,00±42,84	331,60±45,21

Tablas IV.76. Resultados de agua pulmonar extravascular (EVLW) en los dos grupos (ml).
 (a) D.E.S. $p < 0,05$ entre los dos grupos.

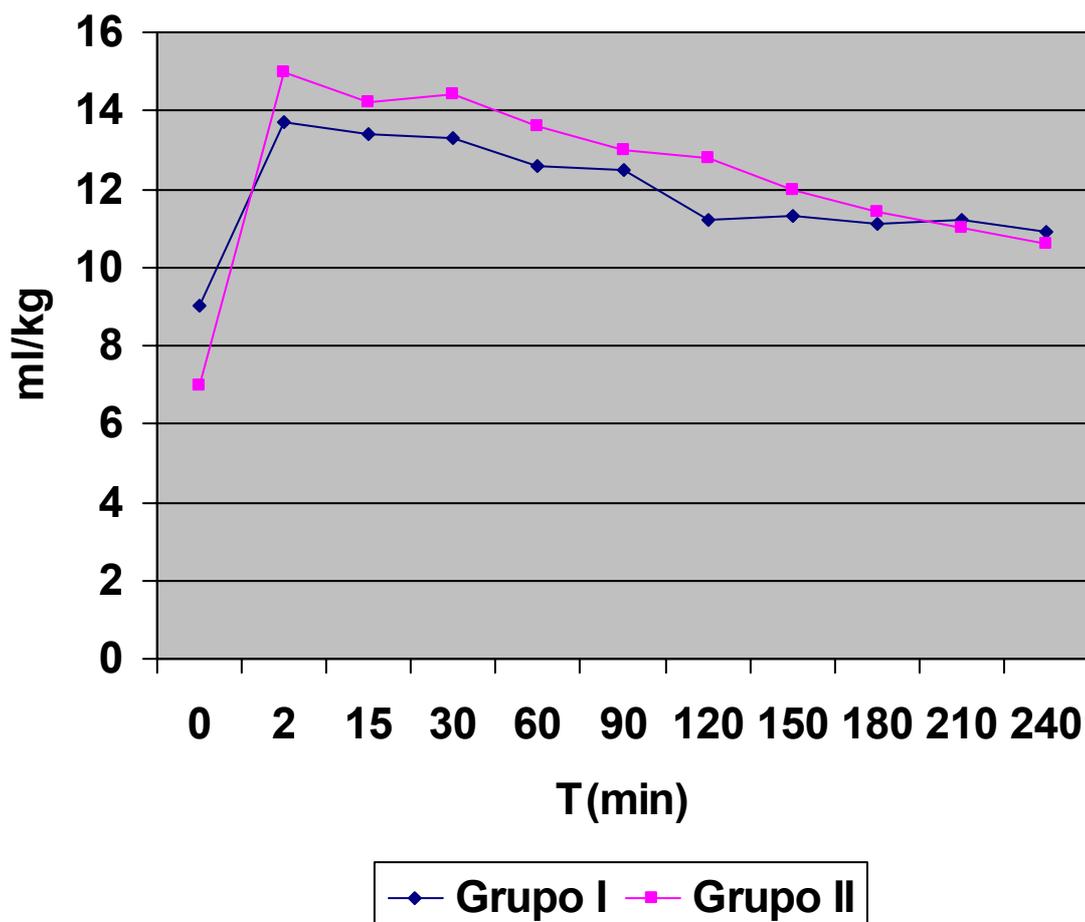


Grafico IV.15. Resultados de índice de agua pulmonar extravascular (EVLWI) en los dos grupos (ml/kg).

T(min)	0	2	15	30	60	90
Grupo I	9,00±2,49	13,70±3,13	13,40±3,17	13,30±2,98	12,60±2,76	12,50±2,95
Grupo II	7,00±1,00	15,00±1,58	14,20±0,84	14,40±0,89	13,60±1,14	13,00±0,71

T(min)	120	150	180	210	240
Grupo I	11,22±1,79	11,33±1,66	11,11±2,15	11,22±2,22	10,89±2,03
Grupo II	12,80±0,84	12,00±1,00	11,40±1,34	11,00±1,41	10,60±1,34

Tablas IV.77. Resultados de índice de agua pulmonar extravascular (EVLWI) en los dos grupos (ml/kg).

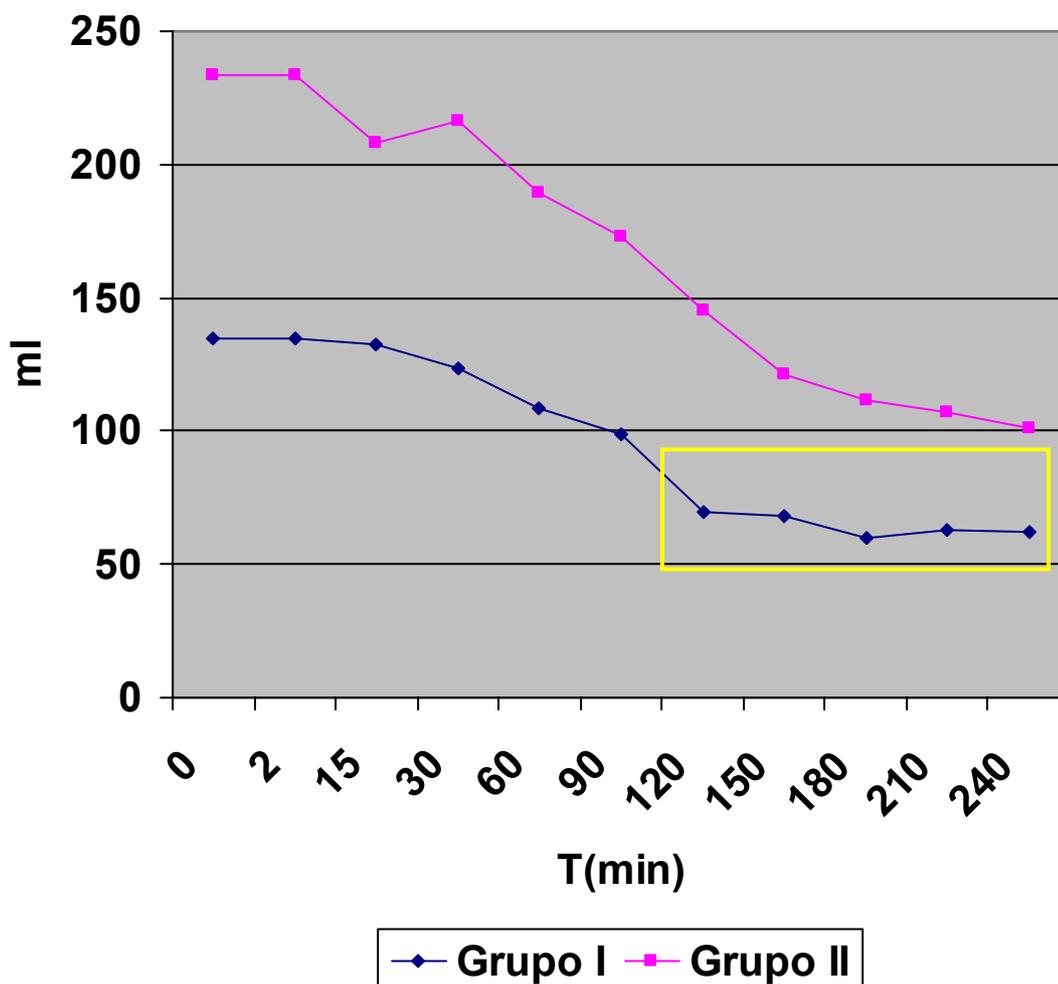


Grafico IV.16. Resultados de perfil del aclaramiento del edema pulmonar en los dos grupos en ml. Valores obtenidos de la diferencia en ml de EVLW en las distintas determinaciones menos el EVLW basal. Se observa como en las últimas dos horas apenas hay aclaramiento en el grupo I.

T(min)	2	15	30	60	90
Grupo I	134,8 ± 34,44	132,5 ± 41,25	123,6 ± 38,02	108,8± 40,09	99 ± 42,91
Grupo II	232,6 ± 16,74	207,8 ± 22,14	216,2 ± 37,15	189,2 ± 20,38	172,6 ± 22,34

T(min)	120	150	180	210	240
Grupo I	86,2 ± 46,4	84,5 ± 45,3	76,4 ± 50,99	79,55 ± 54,7	74,4 ± 49,92
Grupo II	162 ± 10,72	138 ± 16,06	128,2 ± 18,25	114,2 ± 18,53	105,8

Tablas IV.78. Resultados de perfil de aclaramiento del edema pulmonar en los dos grupos (ml).

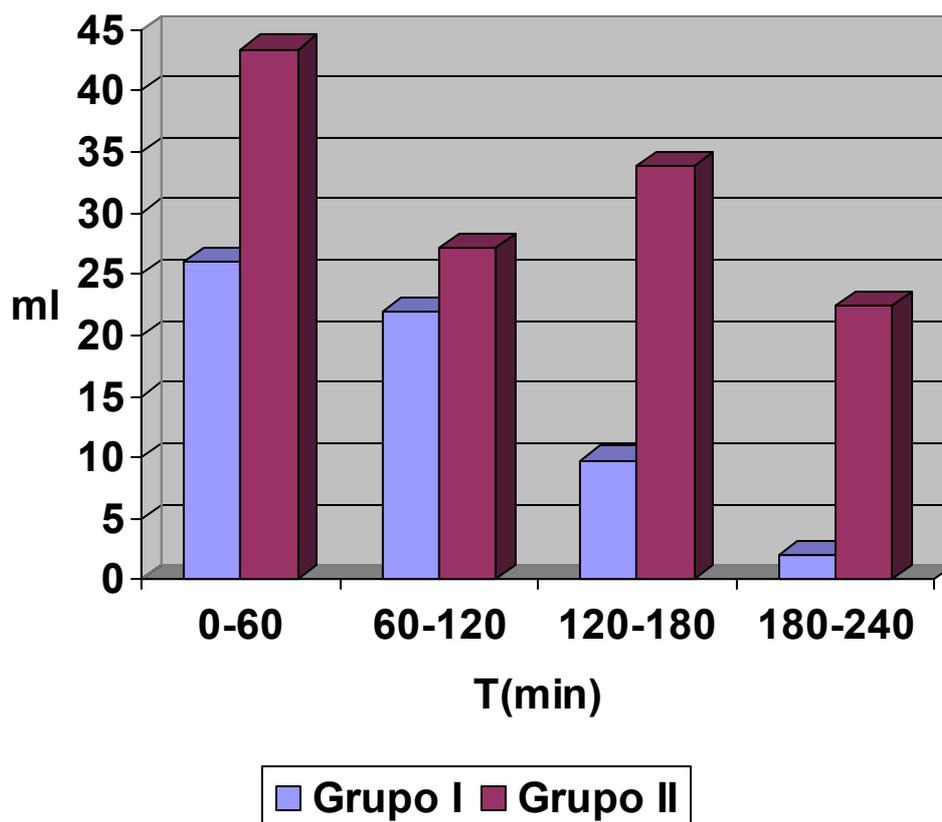


Grafico IV.17. Resultados de velocidad de aclaramiento en los dos grupos en ml/h.

T(min)	2-60	60-120	120-180	180-240
Grupo I	26 ± 23,87	21,88 ± 13,93	9,77 ± 11,34(a)	2 ± 6,87(a)
Grupo II	43,4 ± 32,06	27,2 ± 12,93	33,8 ± 15,84(a)	22,4 ± 19,93(a)

Tabla IV.79. Resultados de velocidad de aclaramiento en los dos grupos en ml/h.

(a). D.E.S. $p < 0,05$ en la velocidad de aclaramiento en la tercera hora y en la cuarta.

V. DISCUSIÓN

V.A ACLARAMIENTO DEL EDEMA

El principal hallazgo de nuestro trabajo experimental es que la intensidad del edema pulmonar no influye de manera significativa en la reabsorción del edema, siempre que la cantidad de edema pulmonar sea suficiente (superior al 30% del basal). Es evidente que cuando el remanente de líquido por reabsorber es pequeño (20% o menos respecto a la cantidad inicial) el ritmo de aclaramiento se enlentece. Del mismo modo, nuestro estudio demuestra que cuando hay suficiente cantidad de edema pulmonar el aclaramiento del mismo se mantiene constante.

V.A.1 Velocidad de aclaramiento

V.A.1.1 ¿Es constante?

En los animales a los que se provocó un edema pulmonar leve (4 ml/kg de SSF) la velocidad de aclaramiento en las dos primeras horas se mantuvo constante a 26 ± 23 ml/h en la primera hora y 21 ± 13 ml/h en la segunda. En cambio, en las dos últimas horas la velocidad disminuyó claramente hasta situarse en 9 ± 11 ml/h y 2 ± 6 ml/h respectivamente (tabla IV.31). Si expresamos estos resultados en porcentaje resultaría que durante las primeras dos horas la velocidad de reabsorción se situó en un 17,4%/h y durante las dos segundas descendió hasta un 5%/h. Este descenso debe interpretarse como consecuencia de la escasa cantidad de EVLW que queda por reabsorber en este grupo, que apenas sobrepasa el 20% del EVLW basal del que partíamos. En estas circunstancias, con tan escasa cantidad de edema pulmonar, cualquier método de detección de EVLW puede presentar dificultades. Además, en condiciones de tan bajo edema el número de alveolos inundados susceptibles de aclarar debe ser muy inferior al que existe en edemas de mayor intensidad, y como ya han demostrado estudios previos¹³³ la superficie disponible de intercambio es un determinante mayor del aclaramiento, de forma que cuanto mayor es ésta mayor es la

velocidad de aclaramiento. Otra razón que podría contribuir a este descenso en la velocidad de aclaramiento sería una disminución en el nivel de catecolaminas endógenas paralelo al descenso de EVLW y a la mejoría de la oxigenación arterial. Distintos estudios han demostrado que las catecolaminas endógenas guardan relación directa con la velocidad de aclaramiento del edema en distintas condiciones experimentales, como shock hipovolémico¹³⁴ y séptico¹³⁵ en ratas, edema pulmonar neurogénico en perros¹³⁶ e hipertensión auricular izquierda en ovejas¹³⁷. A pesar de esta posible contribución estudios realizados en humanos^{58,93} tanto con edema pulmonar hidrostático como lesional no han demostrado la existencia de correlación entre el nivel de catecolaminas endógenas y el aclaramiento por lo que su papel está todavía por definir. Por último, en nuestro modelo parece poco probable que el descenso en la velocidad de aclaramiento detectado en las dos últimas horas se deba a la barrera física que constituye la acumulación de líquido en el intersticio pulmonar, ya que la velocidad de aclaramiento que hemos encontrado en el cerdo no es tan elevada como en otras especies en las que esto si puede ocurrir⁵³.

En los animales a los que se provocó un edema pulmonar intenso (10 ml/kg) la velocidad de aclaramiento no presentó diferencias significativas a lo largo del periodo de estudio, manteniéndose más o menos constante.

Para concluir y dar respuesta a la pregunta inicial podemos decir que ésta se comporta de un modo constante si la cantidad de EVLW pendiente de reabsorber es superior al 30% de la basal. Si esta cantidad disminuye hay una lógica disminución en la velocidad de aclaramiento que puede achacarse a imperativos biológicos. Cuando prácticamente no hay edema su reabsorción no es necesaria.

V.A.1.2 ¿Depende de la intensidad del edema?

Para determinar si la velocidad de aclaramiento dependía o no de la intensidad del edema comparamos ésta en ambos grupos, pero sólo durante las dos primeras horas ya que, como veremos en el siguiente apartado, es durante este tiempo cuando se reabsorbe el 80% del total aclarado en el grupo de edema leve quedando apenas un exceso del 20% respecto al EVLW basal transcurrido este tiempo. Si la velocidad de aclaramiento dependiese de la intensidad del edema sería durante el periodo con más cantidad de EVLW cuando se observarían esas diferencias. Al comparar los resultados no se obtuvieron diferencias significativas en la velocidad de aclaramiento según la intensidad del edema, es más, comparando gráficamente el patrón de aclaramiento en ambos grupos vemos como existe un paralelismo casi total durante estas dos primeras horas (gráfico V.1).

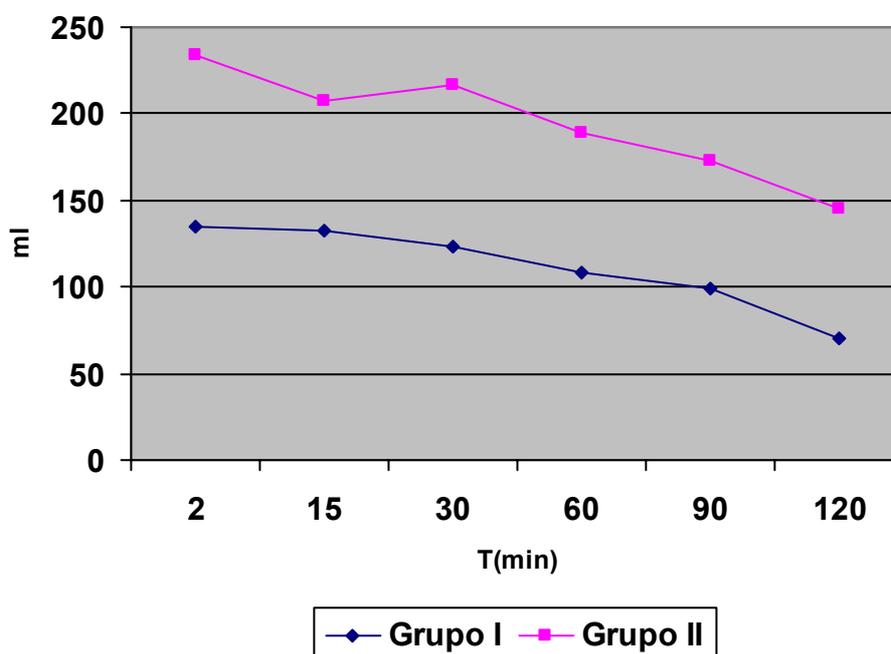


Gráfico V.1. Representación de la evolución del aclaramiento en ambos grupos durante las dos primeras horas donde se puede observar un paralelismo casi total en la velocidad de aclaramiento en este periodo de tiempo.

Nuestros resultados están en la línea de estudios previos, que no observaron diferencias en el aclaramiento basal de fluidos según los distintos volúmenes instilados^{56,125,138}. No obstante, la comparación con estos estudios debe de ser prudente, teniendo en cuenta que las conclusiones de la velocidad de aclaramiento basal en algunos de ellos se extrajeron de los resultados obtenidos durante sólo una hora de estudio^{47,53,139}, la metodología de provocación del edema variaba sustancialmente de unos a otros (en unos la instilación de líquido se realizaba en 10-15 segundos mientras que en otros en 20-30 minutos)⁵⁷, la cantidad de líquido instilado difería^{21,56,57,135,138} y el porcentaje de aclaramiento se extrapoló en todos ellos de la concentración alveolar proteica, metodología que como ya se ha explicado puede aumentar la tasa de errores.

V.A.2 Aclaramiento en los distintos periodos de tiempo

Si analizamos la contribución global de cada periodo de tiempo al total del líquido aclarado se observan claras diferencias entre los dos grupos (gráfico V.2). En el grupo de edema pulmonar leve, durante las primeras dos horas se reabsorbieron 48 de los 60 ml de media reabsorbidos al final del experimento, es decir, el 80% del total del líquido aclarado se reabsorbió durante las dos primeras horas y sólo un 20% se reabsorbió en las dos últimas. La causa de esto, como ya hemos apuntado se debe en nuestra opinión, no a un descenso real en la velocidad de aclaramiento, sino a que apenas queda edema por reabsorber. En cambio, en el grupo de alto edema de los 126,8 ml reabsorbidos al final del experimento el 55% fueron reabsorbidos durante las primeras dos horas, y el 45% restante en las dos últimas lo que confirma que cuando la cantidad de edema es “suficiente” el aclaramiento del mismo se mantiene en niveles semejantes.

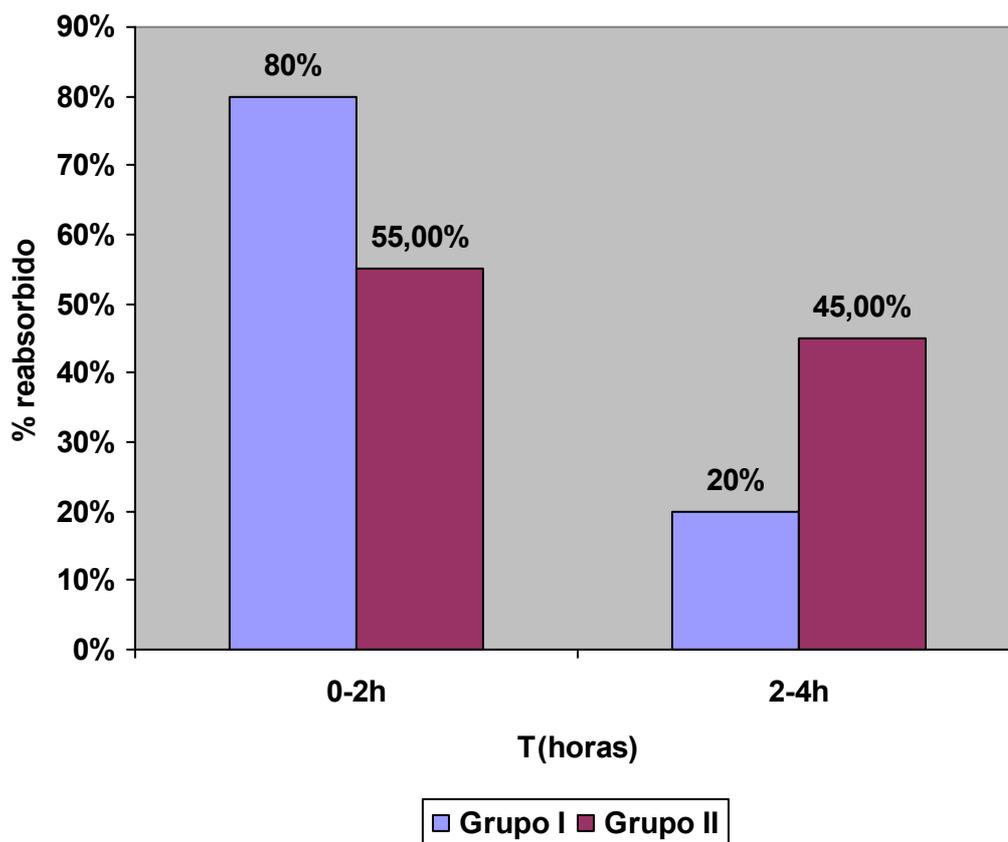


Gráfico V.2. Representación gráfica de la contribución de cada periodo de tiempo al total del líquido reabsorbido. Se observa como en el grupo I el 80% del total del líquido aclarado se reabsorbe durante las dos primeras horas, mientras que en el grupo II el porcentaje aclarado en cada periodo de tiempo es más uniforme.

V.A.3 Inicio del aclaramiento

En nuestro modelo, la realización de mediciones seriadas de EVLW en cortos periodos de tiempo nos permite saber la evolución del aclaramiento en el cerdo, y si éste tiene un comienzo precoz. Si observamos los valores de la evolución temporal del aclaramiento en ambos grupos (tabla IV.78, gráfico IV.16) veremos que éstos muestran una clara tendencia descendente desde las primeras mediciones tras la instilación de SSF. Si tenemos en cuenta los principales estudios realizados en humanos sobre aclaramiento del edema pulmonar^{58,93}, veremos que éste lo clasifican en tres categorías: Alterado, submáximo y máximo. Se considera alteración de aclaramiento cuando el ritmo es $< 3\%/h$, aclaramiento submáximo si está entre 3 y

14%/h y máximo si es >14%/h. Si aplicamos estas categorías a nuestro modelo observamos como en 6 de los 15 animales el aclaramiento es mayor del 3% en la segunda medición tras la instilación del SSF, es decir, a los 15 minutos, y en casi todos se aproxima al 14% transcurrida una hora de la instilación del SSF. Con estos datos, y aplicando las distintas categorías de aclaramiento obtenidas de estudios realizados en humanos se podría decir que en nuestro modelo animal de cerdos con pulmón sano el aclaramiento está presente muy pronto, de manera que a los 15 minutos el aclaramiento es submáximo en más de un tercio de los animales alcanzando a la hora el valor máximo en casi todos los animales.

V.A.4 Comparación del aclaramiento del edema en cerdos con otras especies

Nuestro estudio experimental permite la comparación de la velocidad de aclaramiento en el cerdo con la de otras especies. No obstante hay que tener en cuenta la distinta metodología para cuantificarlo empleada en los otros estudios realizados en animales, así como la influencia de la distinta cantidad de edema pulmonar de la que cada especie partía. Con la idea de minimizar estas diferencias sólo se comparará la máxima velocidad media de aclaramiento expresada en porcentaje por hora alcanzada en cada una de las especies estudiadas.

La máxima velocidad de aclaramiento en el cerdo fue de un 17,4%/h durante las dos primeras horas en el grupo I. Esta velocidad es superior a la de especies animales de similar tamaño como el perro (6%)⁵⁰ y la oveja (8-10%)^{51,52}, más parecida a la de otras especies como la cabra²², e inferior a la de los animales más pequeños como el conejo, cobaya, rata y ratón⁵³⁻⁵⁷. La comparación con la velocidad de aclaramiento en humano es más complicada, ya que salvo los estudios realizados en pulmón humano ex vivo²⁴ en los que si se conoce la cantidad de edema pulmonar de

la que se parte, en el resto esta cantidad se desconoce por lo que la extrapolación de resultados debe ser prudente. No obstante y a pesar de estas dificultades, se considera que la velocidad de aclaramiento en humanos es intermedia-rápida en situaciones de epitelio alveolar intacto, estimándose en un 20-25%/h en edema pulmonar hidrostático⁵⁸.

Conociendo la estimación de la velocidad de aclaramiento del edema en humanos, la pregunta que surge es: ¿El cerdo es un modelo animal adecuado para la investigación del aclaramiento del edema pulmonar? Para dar respuesta a esta pregunta vamos a exponer los principales obstáculos que plantea un comité de expertos¹⁴⁰ para el avance en la investigación de la resolución del edema pulmonar. Según ellos, la falta de un modelo animal que inequívocamente refleje los aspectos básicos del edema pulmonar, continúa siendo el principal obstáculo para la extrapolación rápida de resultados y conclusiones a la práctica clínica. Más aun, todavía no existe una unanimidad de criterios sobre cual de los muchos modelos animales disponibles reproduce mejor la situación clínica. En este sentido, en la mayoría de los estudios realizados en animales el seguimiento se lleva a cabo en cortos periodos de tiempo y además, muchos de ellos no incluyen parámetros de ventilación mecánica ni de aporte de fluidoterapia, además de ser realizados en animales pequeños que no permiten la utilización de los dispositivos de monitorización avanzada que habitualmente se utilizan en humanos.

A nuestro juicio, el modelo animal ideal en el estudio del aclaramiento del edema debe de ser una especie de tamaño mediano que permita el empleo de monitorización avanzada y en la que la velocidad de aclaramiento basal sea similar a la de los humanos. En este sentido no debemos olvidar que parte de la dificultad en el avance de los conocimientos sobre aclaramiento del edema se achaca al empleo del perro como animal de experimentación, especie que como sabemos presenta la velocidad de aclaramiento más lenta de las estudiadas⁵⁰.

De las especies tamaño mediano, por encima del perro, oveja y cabra el cerdo tiene una velocidad de aclaramiento más parecida a la de los humanos en situaciones de epitelio alveolar intacto, por lo que creemos que debe ser un modelo animal de referencia para el estudio de la resolución del edema pulmonar. Por otra parte, el hecho de que su velocidad de aclaramiento no dependa de los distintos volúmenes instilados permite que la variabilidad inducida por este motivo sea menor, dando una mayor fiabilidad a las conclusiones obtenidas en distintas situaciones experimentales.

V.B PARÁMETROS ESTUDIADOS

V.B.1 Parámetros de intercambio gaseoso y mecánica respiratoria

Tras la instilación del SSF intratraqueal los parámetros de intercambio gaseoso y de mecánica respiratoria se vieron sustancialmente afectados; la oxigenación disminuyó significativamente en ambos grupos, y como ya se ha explicado la hipoxia es uno de los factores que disminuye el aclaramiento. De acuerdo con esto, el animal que presentó peores índices de oxigenación tanto basales como tras instilación del líquido (cerdo dos) fue el que menos líquido aclaró de todos los estudiados (tablas IV.29 a IV.31). Más aún, en este animal el contenido final de EVLW fue mayor que el correspondiente a la instilación del suero. Este aumento del EVLW probablemente estuvo relacionado tanto con la disminución del aclaramiento¹⁴¹ por una parte como con el aumento del contenido de EVLW debido al probable aumento de las presiones arteriales pulmonares generado por la hipoxia por otra¹⁴². En el resto de los animales la afectación de la oxigenación no fue tan acusada, y presentaron una mejoría progresiva conforme disminuía la cantidad de EVLW.

Las presiones inspiratorias aumentaron significativamente tras la provocación del edema. Distintos estudios han demostrado aumentos en la cantidad de EVLW en relación con grandes aumentos de las presiones inspiratorias, concretamente por encima de 50 cmH₂O^{143,144}. En nuestro modelo ninguno de los animales sobrepasó los 35 cm H₂O de presión pico, por lo que cambios en la cantidad de EVLW debidos a esta causa son poco probables.

Pese a que los parámetros ventilatorios trataron de ajustarse para mantener normocapnia la mayoría de los animales presentaron discreta hipercapnia y acidosis. No conocemos con certeza la forma en que la hipercapnia puede haber afectado al

aclaramiento del edema y al contenido de EVLW, aunque pensamos que su papel no fue importante teniendo en cuenta que estudios recientes han demostrado un posible papel protector de ésta frente a la lesión tisular, al menos en modelos experimentales de lesión pulmonar asociada a ventilación mecánica y a isquemia-reperfusión^{145,146}. Por otra parte, parece improbable que la discreta acidosis que presentaron los animales fuese responsable de una modificación de la velocidad de aclaramiento del edema. Sosteniendo esto, en un estudio in situ en pulmón de oveja no perfundido²⁷ la velocidad de aclaramiento alveolar del edema se mantuvo a pesar de un descenso en el pH por debajo de siete unidades.

V.B.2 Parámetros hemodinámicos

En nuestro modelo hubo diferencias significativas en el CO entre determinación basal y tras provocación del edema en el grupo I, no existiendo tales diferencias en el grupo II. Nuestro grupo ha demostrado que un aumento del CO que no se acompaña de aumento de las presiones pulmonares no provocaría un aumento de la cantidad de EVLW⁶⁰. En el grupo I, a pesar de las diferencias existentes el CO no aumentó de forma acusada tras la provocación del edema, por lo que creemos que estos cambios no son de suficiente cuantía como para aumentar la presiones arteriales pulmonares y modificar la cantidad de EVLW.

El resto de los parámetros hemodinámicos (tensión arterial, frecuencia cardiaca y volumen sanguíneo intratorácico) se mueven en rangos fisiológicos y similares en ambos grupos, por lo que creemos que tienen poca influencia en el aclaramiento del edema pulmonar.

V.C. CRITICA DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA

V.C.1 Provocación del edema

El presente trabajo de investigación trata de analizar la velocidad de aclaramiento del edema pulmonar en un modelo experimental de cerdos con pulmón sano, comprobando si ésta es constante y si depende o no de la intensidad del edema. Con este objetivo, la metodología empleada para provocar el edema pulmonar debía permitirnos conocer de la manera más exacta posible la cantidad de edema pulmonar que hemos provocado, de manera que las sucesivas determinaciones de EVLW nos permitan conocer si se está o no reabsorbiendo el exceso de líquido y la velocidad con la que se está haciendo.

Salvo en un edema pulmonar causado por ahogamiento en el que el líquido si penetra directamente en el interior de las vías aéreas, en el resto de las múltiples causas de edema pulmonar, el líquido antes de introducirse en el alveolo se acumula en el intersticio. Sería correcto por tanto decir que el modelo de provocación de edema pulmonar empleado no es fisiológico ya que no existe paso previo del líquido por el espacio intersticial. Sin embargo, sabemos que un edema pulmonar no se hace clínicamente relevante hasta que el líquido no ha penetrado al interior del alveolo¹⁴⁷, es más, los mecanismos de aclaramiento del líquido intersticial no son determinantes a la hora de reabsorber el exceso de fluido pulmonar²⁴⁻³⁰. Para cuantificar el aclaramiento del edema teníamos que asegurar la puesta en marcha de los principales mecanismos de reabsorción, y creemos que la mejor manera de hacerlo era producir un edema pulmonar a expensas de aumentar directamente el contenido de líquido alveolar, por lo que consideramos que la instilación directa de SSF era un método sencillo, barato y reproducible de provocación del edema.

V.C.2 Cuantificación del aclaramiento

Para cuantificar el aclaramiento nuestra metodología debe haber detectado de forma precisa la cantidad de SSF instilada de manera que las determinaciones posteriores de EVLW puedan considerarse fiables. La TT ha detectado el $97,5\% \pm 11,23$ del total del EVLW una vez instilada la cantidad de SSF correspondiente a cada animal. Estos resultados son consistentes con trabajos previos realizados por nuestro grupo^{118,119} que confirman que la TT es hasta la fecha el método que ha demostrado mayor sensibilidad en situaciones clínicas para la cuantificación de cambios en la cantidad de EVLW.

Por otra parte, como ya apuntamos antes, la metodología tradicionalmente empleada para la cuantificación del aclaramiento fue validada en pacientes mediante la demostración de la relación existente entre el AFC y la mejora de la oxigenación y de radiografías de tórax^{58,92}. Es por esto que para demostrar que la TT es adecuada para el estudio del aclaramiento del edema pulmonar debe de existir una mejoría en los parámetros de oxigenación paralela al aclaramiento del edema pulmonar. Si observamos los datos correspondientes a estos parámetros (gráfico IV.11, tabla IV.73) podemos apreciar como existe una franca mejoría en la oxigenación conforme disminuye la cantidad de edema pulmonar (gráfico IV.16, tabla IV.78). Esto junto con la gran precisión en la cuantificación de EVLW demostrada por nuestro método nos permite concluir que la TT es probablemente el método más apropiado para la medición del aclaramiento del edema pulmonar.

V.D IMPLICACIONES CLÍNICAS

El aclaramiento del edema pulmonar tiene implicaciones pronósticas en pacientes con edema tanto hidrostático⁵⁸ como lesional⁹³. Nuestro estudio demuestra que el cerdo presenta un perfil de aclaramiento similar al encontrado en humanos, por lo que puede ser un modelo animal adecuado para analizar factores o sustancias que potencien o inhiban el aclaramiento del edema pulmonar.

V.E SESGOS Y LIMITACIONES

Creemos que las principales limitaciones de nuestro estudio giran entorno al tipo de edema pulmonar que se ha producido y a la forma en la que se ha provocado:

El tipo de edema provocado (suero salino fisiológico) carece de proteínas, y como sabemos en un edema pulmonar fisiológico tanto hidrostático como lesional el líquido edematoso tiene una concentración proteica variable, pequeña en el caso de causa hidrostática más elevada en los de etiología lesional. No conocemos si el comportamiento en cuanto al aclaramiento del edema puede ser diferente en condiciones más fisiológicas.

La forma de provocar el edema ha sido “de arriba a abajo”, es decir, un edema puramente alveolar, y en condiciones fisiológicas habituales el edema se produce “de abajo a arriba”, primero intersticial y finalmente alveolar. No conocemos como ha podido influir este hecho en nuestros resultados.

Por otra parte, el desigual tamaño de los grupos así como la falta de asignación aleatoria de los individuos a cada uno de los grupos supone también una limitación a nuestro estudio.

VI. CONCLUSIÓN

A la vista de los resultados de este trabajo podemos concluir que:

1) El aclaramiento del edema pulmonar en nuestro modelo experimental de cerdos con pulmón sano presenta un inicio precoz, con velocidad de reabsorción constante.

2) La velocidad de aclaramiento es independiente de la intensidad del edema provocado.

3) El cerdo presenta una velocidad de aclaramiento del edema pulmonar similar a la que se estima en humanos, por lo que consideramos que es un modelo animal adecuado para el estudio del aclaramiento del edema pulmonar, por encima de otras especies de tamaño mediano como oveja, perro y cabra.

VII. ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AFC	(Alveolar fluid clearance) Aclaramiento de líquido alveolar.
AMPc	Adenosin monofosfato cíclico.
AQP	Aquaporinas.
CmH₂O	Centímetros de agua.
CO	(Cardiac output): Gasto cardiaco.
D.E.S.	Diferencia estadísticamente significativa.
DST	(Downslope time): Tiempo exponencial de caída.
ETV	(Extravascular thermal volume): Volumen térmico extravascular.
EVLW	(Extravascular lung water): Agua pulmonar extravascular
FC	Frecuencia cardiaca.
FNT-α	Factor de necrosis tumoral alfa.
GEDV	(Global end diastolic volume): Volumen telediastólico.
ITBV	(Intrathoracic blood volume): Volumen sanguíneo intratorácico.
ITTV	(Intrathoracic thermal volume): Volumen térmico intratorácico.
Kg	Kilogramo.
KGF	(Keratinocyte growth factor): Factor de crecimiento de queratinocitos.
MI	Mililitro.
MTT	(Mean transit time): Tiempo medio de tránsito.
PaCO₂	Presión arterial de anhídrido carbónico.
PaO₂	Presión arterial de oxígeno.
PBV	(Pulmonary blood volume): Volumen sanguíneo pulmonar.
PEEP	(Positive end expiratory pressure): Presión positiva al final de la espiración.
Pm	Presión meseta en vías aéreas.
Pp	Presión pico en vías aéreas.
PTV	(Pulmonary thermal volume): Volumen térmico pulmonar.
SatO₂	Saturación arterial de oxígeno.
SSF	Suero salino fisiológico.
TAC	Tomografía axial computerizada.
TAD	Tensión arterial diastólica.
TAM	Tensión arterial media.
TAS	Tensión arterial sistólica.
TT	Termodilución transpulmonar.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis FR, Elings VB, Sturm JA: Bedside measurement of lung water. *J Surg Res* 1979; 27:250-261.
2. Sivak ED, Starr NJ, Graves JW, et al: Extravascular lung water values in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Crit care med* 1982; 10:593-596.
3. Sibbald WJ, Warshawski FJ, Short AK, et al: Clinical studies of measuring extravascular lung water by thermal dye technique in critically ill patients. *Chest* 1983; 83:725-731.
4. Guyton AC. Capillary dynamics and exchange of fluid between the blood and interstitial fluid. En Guyton AC, editor. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1981; 358-69.
5. Ishikawa S, Tsukada H, Bhattacharya J. Soluble complex of complement increases hydraulic conductivity in single microvessels of rat lung. *J Clin Invest* 1993; 91:103-109.
6. Bhattacharya S, Bhattacharya J. Segmental vascular responses to voltage-gated calcium channel potentiation in rat lung. *J Appl Physiol* 1992; 73: 657-663.
7. Ghitescu L, Bendayan M. Transendothelial transport of serum albumin: A quantitative immunocytochemical study. *J Cell Biol* 1992; 117:745-755.
8. Allen SJ, Drake RE, Katz J. Lowered pulmonary arterial pressure prevents edema after endotoxin in sheep. *J Appl Physiol* 1987; 63:1008-1011.
9. Guyton AC. The lymphatic system, interstitial fluids dynamics, edema, and pulmonary fluid. En Guyton AC, editor. *Text book of medical physiology*. Philadelphia: WB Saunders. 1981; 370-382.
10. Landolt CC, Matthay MA, Albertine KH, Roos PJ, Wiener-Kronish JP, Staub NC. Overperfusion, hypoxia, and increased pressure cause only hydrostatic pulmonary edema in anesthetized sheep. *Circ Res* 1983; 52:335-341.

11. Townsley MI, Reed RK, Ishibashi M, Parker JC, Laurent TC, Taylor AE. Hyaluronan efflux from canine lung with increased hydrostatic pressure and saline loading. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1605-1611.
12. Parker RE, Wickersham NE, Roselli RJ, Harris TR, Brigham KL. Effects of hypoproteinemia on lung microvascular protein sieving and lung lymph flow. *J Appl Physiol* 1986; 60:1293-1299.
13. Newman JH, Cochran CP, Roselli RJ, Parker RE, King LS. Pressure and flow changes in the pulmonary circulation in exercising sheep: Evidence for elevated pressure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:921-926.
14. Miserocchi G, Negrini D, Passi A, De Luca G. Development of lung edema : Interstitial fluid dynamics and molecular structure. *News Physiol Sci* 2001; 16:66-71.
15. Bhattacharya J, Nakahara K, Staub NC. The effect of edema on pulmonary blood flow in the isolated perfused dog lung lobe. *J Appl Physiol* 1980; 48:444-449.
16. Goring AB, Stewart PA. Differential permeability of endothelial and epithelial barriers to albumin flux. *J Appl Physiol* 1979; 47:1315-1324.
17. Egan EA. Fluid balance in the air filled alveolar space. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: S37-S39.
18. Crandall ED. Water and nonelectrolyte transport across alveolar epithelium. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:S16-S23.
19. Crandall ED, Kim KJ. Alveolar epithelial barrier properties. In Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Cherniak NS, Weibel ER, eds. *The Lung: Scientific Foundations*. New York: Raven Press 1991; 273-287.
20. Conhaim RL. Airway level at which edema liquid enters the airspace of isolated dog lungs. *J Appl Physiol* 1989; 67:2234-2242.

21. Matthay MA, Landolt CC, Staub NC. Differential liquid and protein clearance from the alveoli of anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1982; 53:96-104.
22. Serikov VB, Grady M, Matthay MA. Effect of temperature on alveolar liquid and protein clearance in an in situ perfused goat lung. *J Appl Physiol* 1993; 75:940-947.
23. Rutschman DH, Olivera W, Sznajder JI. Active transport and passive liquid movement in isolated perfused rat lungs. *J Appl Physiol* 1993; 75:1574-1580.
24. Sakuma T, Okaniwa G, Nakada T, Nishimura T, Fujimura S, Matthay MA. Alveolar fluid clearance in the resected human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:305-310.
25. Berthiaume Y. Mechanisms of edema clearance. In: *Pulmonary edema*, edited by Weir EK, and Reeves JT. Armonk, NY: Futura, 1998; 77-94.
26. Jayr C and Matthay MA. Alveolar and lung liquid clearance in the absence of pulmonary blood flow in sheep. *J Appl Physiol* 1991; 71:1679-1687.
27. Sakuma T, Pittet JF, Jayr C, Matthay MA. Alveolar liquid and protein clearance in the absence of blood flow or ventilation in sheep. *J Appl Physiol* 1993; 74:176-185.
28. Grimme JD, Lane SM, and Maron MB. Alveolar liquid clearance in multiple non perfused canine lung lobes. *J Appl Physiol* 1997; 82:348-353.
29. Sakuma T, Folkesson HG, Suzuki S, Okaniwa G, Fujimura S, and Matthay MA. Beta-adrenergic agonist stimulated alveolar fluid clearance in ex vivo human and rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:506-512.
30. Kambara K, Longworth KE, Serikov VB. Effects of interstitial edema on lung lymph flow in goats in the absence of filtration. *J Appl Physiol* 1992; 72:1142-1148.

31. Ruggiero R, Muz J, Fietsam R, Thomas GA, Welsh RJ, Millar JE, et al. Reestablishment of lymphatic drainage after canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:167-171.
32. Wang F, Winter JB, Dam M, Wildevuur CR, Prop J. Influence of interrupted pulmonary lymph drainage on responses in hilar stripped lungs. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11:S215-220.
33. Staub NC and Albertine KH. The structure of the lungs relative to their principal function. In: *Textbook of Respiratory Medicine*, edited by Murray JF and Nadel JA. Philadelphia, PA: Saunders, 1988; 12-36.
34. Weibel ER. Lung morphometry and models in respiratory physiology. In *Respiratory Physiology. An Analytical Approach*, edited by Chang HK, and Paiva M. New York: Dekker, 1989; 1-56.
35. Clerici C. Sodium transport in alveolar epithelial cells: modulation by O₂ tension. *Kidney Int Suppl* 1998; 65:S79-S83.
36. Goodman BE, Fleischer RD, and Crandall ED. Evidence for active Na transport by cultured monolayers of pulmonary alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 1983; 245:C78-C83.
37. Mason RJ, Williams MC, Widdicombe JH, Sanders MJ, Misfeldt DS, and Berry LCJ. Transepithelial transport by pulmonary alveolar type II cells in primary culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:6033-6037.
38. Matalon S, Benos DJ, and Jackson RM. Biophysical and molecular properties of amiloride-inhibitable channels in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1996; 271:L1-L22.
39. Matalon S, Bridges RJ, and Benos DJ. Amiloride-inhibitable Na⁺ conductive pathways in alveolar type II pneumocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1991; 260:L90-L96.

40. Matthay MA, Folkesson HG, and Verkman AS. Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelium in the adult lung. *Am J Lung Cell Mol Physiol* 1996; 270: L487-L503.
41. Michaut P, Planes C, Escoubet B, Clement A, Amiel C, and Clerici C. Rat lung alveolar type II cell line maintains sodium transport characteristics of primary culture. *J Cell Physiol* 1996; 169:78-86.
42. Johnson MD, Widdicombe JH, Allen L, Barbry P, Dobbs LG: Alveolar epithelial type I cells contain transport proteins and transport sodium, supporting an active role for type I cells in regulation of lung liquid homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:1966-1971.
43. Ridge KM, Olivera WG, Saldias F, Azzam Z, Horowitz S, Rutschman DH, Dumasius V, Factor P, Sznajder JI: Alveolar type I cells express the alpha 2 Na,K-ATPase, which contributes to lung liquid clearance. *Cir Res* 2003; 92:453-460.
44. Inglis SK, Corboz MR, Taylor AE, and Ballard ST. Regulation of ion transport across porcine distal bronchi. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1996; 270: L289-L297.
45. van Scott MR, Chinet TC, Burnette AD, and Paradiso AM. Purinergic regulation of ion transport across nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1995; 269:L30-L37.
46. van Scott MR, Davis CW, and Boucher RC. Na⁺ and Cl⁻ transport across rabbit non ciliated bronchiolar epithelial (Clara) cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 1989; 256:C893-C901.
47. Fang XH, Fukuda N, Barbry P, Sartori C, Verkman AS, Matthay MA. Novel role for CFTR in fluid absorption from distal airspaces of the lung. *J Gen Physiol* 2002; 119:199-208.

48. Borok Z, Verkman AS: Lung edema clearance: 20 years of progress: invited review: role of aquaporin water channels in fluid transport in lung and airways. *J Appl Physiol* 2002; 93:2199-2206.
49. Bland RD. Lung epithelial ion transport and fluid movement during perinatal period. *Am J Physiol* 1990; 259:L30-37.
50. Berthiaume Y, Broaddus VC, Gropper MA, Tanita T, and Matthay MA. Alveolar liquid and protein clearance from normal dog lungs. *J Appl Physiol* 1988; 65:585-593.
51. Matthay MA, Berthiaume Y, Staub NC. Long-term clearance of liquid and protein from the lungs of unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1985; 59:928-934.
52. Berthiaume Y, Staub NC, and Matthay MA. Beta-adrenergic agonists increase lung liquid clearance in anesthetized sheep. *J Clin Invest* 1987; 79:335-343.
53. Fukuda N, Folkesson HG, and Matthay MA. Relationship of interstitial fluid volume to alveolar fluid clearance in mice: ventilated versus in situ studies. *J Appl Physiol* 2000; 89:672-679.
54. Garat C, Carter EP, and Matthay MA. New in situ mouse model to quantify alveolar epithelial fluid clearance. *J Appl Physiol* 1998; 84:1763-1767.
55. Jayr C, Garat C, Meignan M, Pittet JF, Zelter M, and Matthay MA. Alveolar liquid and protein clearance in anesthetized ventilated rats. *J Appl Physiol* 1994; 76:2636-2642.
56. Norlin A, Finley N, Abedinpour P, and Folkesson HG. Alveolar liquid clearance in the anesthetized ventilated guinea pig. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 274:L235-L243.
57. Smedira N, Gates L, Hastins R, Jayr C, Sakuma T, Pittet JF, and Matthay MA. Alveolar and lung liquid clearance in anesthetized rabbits. *J Appl Physiol* 1991; 70:1827-1835.

58. Verghese GM, Ware LB, Matthay BA, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport and the resolution of clinically severe hydrostatic pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1999; 87:1301-1312.
59. Goodman BE, Anderson JL, Clements JW. Evidence for regulation of sodium transport from airspace to vascular space by AMPc. *Am J Physiol* 1989; 257: L86-L93.
60. García Delgado M, Colmenero Ruiz M, Fernández Sacristán MA, Rus Mansilla C, Fernández Mondéjar E. Effect of catecholamine-induced increase in cardiac output on extravascular lung water. *Crit Care Med* 2001; 29:931-935.
61. Tibayan FA, Chesnutt AN, Folkesson HG, Eandi J, Matthay MA. Dobutamine increases alveolar liquid clearance in ventilated rats by Beta-2 receptor stimulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:438-444.
62. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:541-547.
63. Effros RM, Mason GR, Hukkanen J, Silverman P. Reabsorption of solutes and water from fluid-filled rabbit lungs. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:669-676.
64. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The Beta Agonist Lung Injury Trial (BALTI) a randomised placebo controlled clinical trial. *Am J Respir Care Med* 2006; 173(3):281-287.
65. Gu X, Li SQ, Sakuma T. Effects of beta-adrenergic agonists on alveolar fluid clearance in rat lungs. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2005; 28(6):390-393.
66. Sakuma T, Gu X, Sugita M, Sagawa M, Sakuda M, Toga H. Catecholamine clearance from alveolar spaces of rat and human lungs. *Respiration*. 2005; 72(2):189-196.
67. Sugita M, Ferrano P, Dagenais A, Clermont ME, Barbry P, Michel RP, Berthiaume Y: Alveolar liquid clearance and sodium channel expression are

- decreased in transplanted canine lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1440-1450.
68. Ware LB, Fang X, Wang Y, Sakuma T, Hall TS, Matthay MA. Selected contribution: Mechanisms that may stimulate the resolution of alveolar edema in the transplanted human lung. *J Appl Physiol* 2002; 93(5):1869-1874.
69. Atabai K, Ware LB, Snider ME, Koch P, Daniel B, Nuckton TJ, Matthay MA. Aerosolized beta(2)-adrenergic agonists achieve therapeutic levels in the pulmonary edema fluid of ventilated patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2002; 28(6):705-711.
70. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, Lepori M, Egli M, Lipp E, Hutter D, Turini P, Hugli O, Cook S, Nicod P, Scherrer U. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 2002; 346(21):1631-1636.
71. Planes C, Blot-Chabaud M, Matthay MA, Couette S, Uchida T, Clerici C: Hypoxia and beta-2 agonists regulate cell surface expression of the epithelial sodium channel in native alveolar epithelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277:47318-47324.
72. Morgan EE, Hodnichack CM, Stader SM, Maender KC, Boja JW, Folkesson HG, Maron MB: Prolonged isoproterenol infusion impairs the ability of beta(2)-agonists to increase alveolar liquid clearance. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282:L666-L674.
73. Norlin A, Lu LN, Guggino SE, Matthay MA, Folkesson HG: Contribution of amiloride-insensitive pathways to alveolar fluid clearance in adult rats. *J Appl Physiol* 2001; 90:1489-1496.
74. Saldias FJ, Lecuona E, Comellas AP, Ridge KM, Rutschman DH, Sznajder JI. Beta-adrenergic stimulation restores rat lung ability to clear edema in ventilator-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(1):282-287.

75. Frank JA, Wang Y, Osorio O, Matthay MA: Beta-adrenergic agonist therapy accelerates the resolution of hydrostatic pulmonary edema in sheep and rats. *J Appl Physiol* 2000; 89:1255-1265.
76. Matthay MA, Folkesson HG, and Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev* 2002; 82:569-600.
77. Ballard ST, Taylor AE. Bioelectric properties of proximal bronchiolar epithelium. *Am J Physiol* 1994; 267:L79-L84.
78. Basset G, Crone C, Saumon G. Significance of active ion transport in transalveolar water absorption: a study on isolated rat lung. *J Physiol (London)* 1987; 384:311-324.
79. Olivera W, Ridge K, Wood LD, Sznajder JI. Active sodium transport and alveolar epithelial Na-K-ATPase increase during subacute hyperoxia in rats. *Am J Physiol* 1994; 266: L577-L584.
80. Rezaiguia-Delclaux S, Jayr C, Luo DF, Saidi N-E, Meignan M, Duvaldestin P. Halothane and isoflurane decrease alveolar epithelial fluid clearance in rats. *Anesthesiology* 1998; 88:751-760.
81. Roch A, Shlyonsky V, Goolaerts A, Mies F, Sariban-Sohraby S. Halothane modifies directly Na⁺ and K⁺ channel activities in cultured human alveolar epithelial cells. *Mol Pharmacol* 2006; (En prensa).
82. Laffon M, Jayr C, Barbry P, Wang Y, Folkesson HG, Pittet JF, Clerici C, Matthay MA. Lidocaine induces a reversible decrease in alveolar epithelial fluid clearance in rats. *Anesthesiology* 2002; 96:392-399.
83. Saldias F, Lecuona E, Friedman E, Barnard ML, Ridge KM, Rutsch, Sznajder JI. Modulation of lung liquid clearance by isoproterenol in rat lungs. *Am J Physiol* 1998; 274:694-701.

84. Suzuki S, Noda M, Sugita M, Ono S, Koike K, Fujimura S. Impairment of transalveolar fluid transport and lung Na-K-ATPase function by hypoxia rats. *J Appl Physiol* 1999; 87:962-968.
85. Vivona ML, Matthay MA, Chabaud M, Friedlander G, Clerici C. Hypoxia reduces alveolar epithelial sodium an fluid transport in rats: Reversal by beta 2 adrenergic agonist treatment. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25:554-561.
86. Matalon S, O'Brodovich H. Sodium Channels in alveolar epithelial cells: molecular characterization, biophysical properties, and physiological significance. *Annu Rev Physiol* 1999; 61:627-661.
87. Guo Y, Duvall MD, Crow JP, Matalon S. Nitric oxide inhibits Na⁺ absorption across cultured alveolar type II monolayers. *Am J Physiol* 1998; 274:L369-L377.
88. Matthay MA, Geiser T, Matalon S, Ischiropoulos H. Oxidant-mediated lung injury in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27:2028-2030.
89. Olivera W, Ridge K, Wood LD, Sznajder JI. ANF decreases active sodium transport and increases alveolar epithelial permeability in rats. *J Appl Physiol* 1993; 75:1581-1586.
90. Modelska K, Matthay MA, Brown LA, Deutch E, Lu LN, Pittet JF. Inhibition of beta-adrenergic-dependent alveolar epithelial clearance by oxidant mechanisms after hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1999; 276:L844-L857.
91. Sakuma T, Tsukano C, Ishigaki M, et al. Lung deflation impairs alveolar epithelial fluid transport in ischemic rabbit and rat lungs. *Transplantation* 2000; 69:1785-1793.
92. Matthay MA and Wiener-Kronish JP. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in man. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1250-1257.

93. Ware LB and Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1376-1383.
94. Ware LB, Goldej JA, Finkbeiner WE, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport capacity in reperfusion lung injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:980-988.
95. Chesnutt MS, Nuckton TJ, Golden J, Folkesson HG, Matthay MA. Rapid alveolar epithelial fluid clearance following lung lavage in pulmonary proteinosis. *Chest* 2001; 120:271-274.
96. Wiener-Kronish JP, Broaddus VC, Albertine KH, Gropper MA, Matthay MA, and Staub NC. Relationship of pleural effusions to increased permeability pulmonary edema in anesthetized sheep. *J Clin Invest* 1988; 82:1442-1429.
97. Ware LB, Matthay MA. Maximal alveolar epithelial fluid clearance in clinical acute lung injury: An excellent predictor of survival and the duration of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:A694.
98. Sakuma T, Tsukano C, Ishigaki M, et al. Lung deflation impairs alveolar epithelial fluid transport in ischemic rabbit and rat lungs. *Transplantation* 2000; 69:1785-1793.
99. Sakuma T, Sagawa M, Hida M, Nambu Y, Osanai K, Toga H, Takahashi K, Ohya N, Inoue M, and Watanabe Y. Effects of hypoxia on alveolar fluid transport capacity in rat lungs. *J Appl Physiol* 2001; 91:1766-1774.
100. Sakuma T, Sagawa M, Hida M, Nambu Y, Osanai K, Toga H, Takahashi K, Ohya N, and Matthay MA. Time-dependent effect of pneumonectomy on alveolar epithelial fluid clearance in rat lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:668-674.
101. Pearce ML, Yamashita J, Beazell J: Measurement of pulmonary edema. *Circ Res* 1965; 16:482-488.

102. Staub NC. Clinical use of lung water measurements-Report of a workshop. *Chest* 1986; 90:588-594.
103. Leksell LG. Measurement of extravascular lung water-methods and clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 95:81-86.
104. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, et al: Interobserver variability in applying a radiographic definition of ARDS. *Chest* 1999; 116:1347-1353.
105. Fernández Mondéjar E, Colmenero Ruiz M, Guerrero López F, et al: Monitoring and evaluation of pulmonary edema. *Clin Pul Med* 2000; 7:331-336.
106. Sivak ED, Richmond BJ, O'Donovan PB, et al: Value of extravascular lung water measurement vs portable chest x-ray in the management of pulmonary edema. *Crit Care Med* 1983; 11:498-501.
107. Halperin BD, Feeley TW, Mihm FG, et al: Evaluation of the portable chest roentgenogram for quantating extravascular lung water in critically ill adults. *Chest* 1985; 88:649-652.
108. Chinard FP, Enns T. Transcapillary pulmonary exchange of water in the dog. *Am J Physiol* 1954; 178:197-199.
109. Zieler K. Theoretical basis of indicator dilution methods for measuring flow and volume. *Circ Res* 1962;
110. Kinsman JM, Moore JW, Hamilton WF. Studies on the circulation. Injection method: Physical and mathematical considerations. In: Warren JV, editor. *Cardiovascular Physiology*. Stroudsburg, PA: Halsted Press; 1975; 78-86.
111. Allison RC, Carlile Jr PV, Gray BA. Thermodilution measurement of lung water. *Clin Chest Med* 1985; 6:439-457.
112. Elings VB, Lewis FR. A single indicator technique to estimate extravascular lung water. *J Surg Res* 1982; 33:375-385.
113. Baudendistel LJ, Kaminski DL, Dahms TE. Evaluation of extravascular lung water by single thermal indicator. *Crit Care Med* 1986; 14:52-58.

114. Newman EV, Merrel M, Genecin G, et al. The dye dilution method for describing the central circulation: An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation* 1951; 4:735-746.
115. Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, et al: Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000; 26:180-187.
116. Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, Segal E. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med* 2004; 32:1550-1554.
117. Kirov M, Kuzkov V, Kuklin V, Waerhaut K, Bjertnaes L. Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortm gravimetry in sheep. *Critical Care* 2004; 8:R451-R458.
118. Fernández Mondéjar E, Castaño Pérez J, Rivera Fernández R, Colmenero Ruiz M, Manzano F, Pérez Villares JM, de la Chica R. Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung. *J Crit Care* 2003; 18:253-258.
119. Fernández Mondéjar E, Rivera Fernández R, García Delgado M, Touma A, Machado J, Chavero MJ. Small increases in extravascular lung water are accurately detected by transpulmonary thermodilution. *J Trauma* 2005; 59(6):1420-1423.
120. Roch A, Michelet P, D'journo B, Brousse D, Blayac D, Lambert D, Auffray JP. Accuracy and limits of transpulmonary dilution methods in estimating extravascular lung water after pneumonectomy. *Chest* 2005; 128(2):927-933.
121. Michard F, Schachtrupp A, Toens C. Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33:1243-1247.
122. Diccionario de la Real Academia de la Lengua. Madrid: Espasa Calpe; 1990.

123. Moliner M. Diccionario del uso del español. Madrid: Gredos; 1991.
124. Medicina Clínica. Manual de estilo. Barcelona: Doyma; 1993.
125. Diccionario Mosby de la Salud. Madrid: Mosby; 1996.
126. Diccionario Roche. Barcelona: Doyma; 1994.
127. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. Barcelona: Masson; 1992.
128. Sierra Bravo R. Tesis doctorales y trabajos de investigación científica. Madrid: Paraninfo; 1986.
129. Serna A, Serna MP. La tesis doctoral en medicina. Madrid: Díaz Santos; 1995.
130. Hernández Vaquero D. El artículo científico en biomedicina. Normas para la publicación de trabajos. Barcelona: Ciba-Geigy; 1997.
131. García Román JL. Cómo elaborar un proyecto de investigación. Murcia: Universidad de Alicante; 1995.
132. Internacional Steering Comité Of Medical Editors. Uniform requeriments for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1977; 1:532-535.
133. Wang PM, Ashino Y, Ichimura H, Bhattacharya J. Rapid alveolar liquid removal by a novel convective mechanism. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001; 281:L1327-L1334.
134. Modelska K, Matthay MA, McElroy MC, Pittet JF. Upregulation of alveolar liquid clearance after fluid resuscitation for hemorrhagic shock in rats. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 1997; 273:L305-L314.
135. Pittet JF, Wiener-Kronish JP, McElroy MC, Folkesson HG, Matthay MA. Stimulation of lung epithelial liquid clearance by endogenous release of catecholamines in septic shock in anesthetized rats. J Clin Invest 1994; 94:663-671.
136. Lane SM, Maender KC, Awender NE, Maron MB. Adrenal epinephrine increased alveolar liquid clearance in neurogenic pulmonary edema. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:760-768.

137. Campbell AR, Folkesson HG, Berthiaume Y, Gutkowska J, Suzuki S, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid clearance persists in the presence of moderate left atrial hypertension in sheep. *J Appl Physiol* 1999; 86:139-151.
138. Folkesson HG, Pittet JF, Nitenberg G, Matthay MA. Transforming grow factor- α increases alveolar liquid clearance in anesthetized ventilated rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1996; 271:L236-L244.
139. Icard P and Saumon G. Alveolar sodium and liquid transport in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1999; 277:L1232-L1238.
140. Matthay MA, Zimmerman GA, Esmon C, Bhattacharya J, Collier B, Doerschuk CM, Floros J, Gimbrone MA Jr, Hoffman E, Hubmayr RD, Leppert M, Matalon S, Munford R, Parsons P, Slutsky AS, Tracey KJ, Ward P, Gail DB, Harabin AL. Future research directions in acute lung injury: summary of a National Heart, Lung and Blood Institute working group *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(7):1027-1035.
141. Hardiman KM, Matalon S. Modification of sodium transport and alveolar fluid clearance by hypoxia: Mechanisms and physiological implications. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25:538-541.
142. Colmenero M, Pérez Villares JM, Fernández Sacristán M, GarcíaDelgado M, Fernández Mondéjar E. Effect of pulmonary artery pressure on extravascular lung water in an experimental model of acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1449-1455.
143. Parker JC, Townsley MI, Rippe B, Taylor AE. Increased microvascular permeability in dog lungs due to high airway pressures. *J Appl Physiol* 1984; 57:1809-1816.
144. Carlton DP, Cummings JJ, Scheerer RG, Poulain FR, Bland RD. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol* 1990; 69(2):577-583.

145. Laffey JG, Tanaka M, Engelberts D, et al. Therapeutic hypercapnia reduces pulmonary and systemic injury following in vivo lung reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2287-2294.
146. Broccard AF, Hotchkiss JR, Vannay C, et al. Protective effects of hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:802-806.
147. Bhattacharya J. Physiological basis of pulmonary edema. In: *Lung biology in health and disease*. Volume 116: Pulmonary edema. Matthay MA, Ingbar DH. (editors). New York: Marcel Dekker; 1998. pp. 1-36.

