

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**MODIFICACION DEL AGUA PULMONAR
EXTRAVASCULAR MEDIDA MEDIANTE
TERMODILUCION SIMPLE CON LA APLICACIÓN
DE DOPAMINA, P.E.E.P. Y SOBREDISTENSION
PULMONAR**

D. EDUARDO AGUILAR ALONSO

DIRECTORES:
Dr. D. Enrique Fernandez Mondéjar
Dr. D. Manuel Colmenero Ruiz
Dr. D. Francisco Javier Gomez Jimenez

**D. ENRIQUE FERNÁNDEZ MONDÉJAR, PROFESOR ASOCIADO DE
MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE
GRANADA,**

CERTIFICA:

Que la presente Tesis, titulada **“MODIFICACION DEL AGUA PULMONAR EXTRAVASCULAR MEDIDA MEDIANTE TERMODILUCION SIMPLE CON LA APLICACIÓN DE DOPAMINA, P.E.E.P. Y SOBREDISTENSION PULMONAR”** ha sido realizada por D. Eduardo Aguilar Alonso bajo mi dirección y la de los Dres. D. Manuel Colmenero Ruiz y D. Francisco Javier Gómez Jiménez, y reúne, en nuestro criterio, méritos suficientes para que su autor pueda obtener con ella el Grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Granada.

Y para que conste, firmo el presente certificado en Granada a diecisiete de marzo de dos mil seis.

Fdo. Prof. Dr. Enrique Fernández Mondéjar

D. MANUEL COLMENERO RUIZ, DOCTOR EN MEDICINA POR LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA,

CERTIFICA:

Que la presente Tesis, titulada **“MODIFICACION DEL AGUA PULMONAR EXTRAVASCULAR MEDIDA MEDIANTE TERMODILUCION SIMPLE CON LA APLICACIÓN DE DOPAMINA, P.E.E.P. Y SOBREDISTENSION PULMONAR”** ha sido realizada por D. Eduardo Aguilar Alonso bajo mi dirección y la de los Dres. D. Manuel Colmenero Ruiz y D. Francisco Javier Gómez Jiménez, y reúne, en nuestro criterio, méritos suficientes para que su autor pueda obtener con ella el Grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Granada.

Y para que conste, firmo el presente certificado en Granada a diecisiete de marzo de dos mil seis.

Fdo. Prof. Dr. Manuel Colmenero Ruiz

**D. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ JIMÉNEZ, PROFESOR TITULAR DE
MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE
GRANADA,**

CERTIFICA:

Que la presente Tesis, titulada **“MODIFICACION DEL AGUA PULMONAR EXTRAVASCULAR MEDIDA MEDIANTE TERMODILUCION SIMPLE CON LA APLICACIÓN DE DOPAMINA, P.E.E.P. Y SOBREDISTENSION PULMONAR”** ha sido realizada por D. Eduardo Aguilar Alonso bajo mi dirección y la de los Dres. D. Manuel Colmenero Ruiz y D. Francisco Javier Gómez Jiménez, y reúne, en nuestro criterio, méritos suficientes para que su autor pueda obtener con ella el Grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Granada.

Y para que conste, firmo el presente certificado en Granada a diecisiete de marzo de dos mil seis.

Fdo. Prof. Dr. Francisco Javier Lopez Jimenez

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. D. Enrique Fernández Mondéjar, por su dirección de este trabajo y su constante apremio en la investigación.

Al Dr. D. Manuel Colmenero Ruiz, su colaboración y apoyo incondicional ha sido imprescindible para realizar esta Tesis Doctoral. Además de su amistad y tutoría en la difícil labor médica diaria.

Al Prof. Dr. D. Francisco Javier Gómez Jiménez por su amabilidad en dirigir esta Tesis Doctoral.

Al Dr. D. Manuel José García Delgado por su ayuda y amistad, además de su apoyo y colaboración constante.

Al Dr. Manuel Rodríguez Elvira, como Jefe de Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, y a todo el personal de la Unidad de Cuidados Intensivos, lo que ha permitido la realización de este trabajo.

A la Dra. Virginia Chamorro y al Dr. Angel Touma por su constante colaboración y ayuda en este trabajo de experimentación.

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 mis padres que han confiado en mí y me han dado su apoyo y cariño.

INDICE

<u>I. INTRODUCCION.....</u>	<u>1</u>
1. EDEMA PULMONAR.....	3
1.1. DEFINICION.....	3
1.2. TIPOS.....	8
1.2.1. cardiogénico.....	8
1.2.2. por aumento de la permeabilidad.....	9
1.3. EVALUACION DEL EDEMA PULMONAR.....	10
1.3.1. evaluación radiológica.....	11
1.3.2. oxigenación.....	12
1.3.3. método del doble indicador.....	13
1.3.4. termodilución transpulmonar.....	14
1.3.5. evaluación de la permeabilidad vascular pulmonar.....	18
1.3.6. otros: tomografía por emisión de positrones, RMN.....	20
2. FISIOPATOLOGIA DEL EDEMA PULMONAR.....	23
2.1. FORMACION DE EDEMA PULMONAR	23
2.2. MODELOS EXPERIMENTALES DE EDEMA PULMONAR.....	25
2.2.1. Edema de pulmón cardiogénico.....	26
2.2.2. Edema de pulmon por aumento de la permeabilidad.....	26
3. REABSORCION DE EDEMA PULMONAR.....	31
3.1 ESTRUCTURA DEL EPITELIO PULMONAR DISTAL.....	31
3.2 TRANSPORTE ACTIVO A TRAVES DEL EPITELIO RESPIRATORIO EN CONDICIONES DE NORMALIDAD.....	35
3.2.1 dependiente de catecolaminas.....	36
3.2.2 dependiente de agentes vasoactivos.....	36

3.2.3	dependiente de hormonas.....	37
3.2.4	dependiente de factores de crecimiento.....	38
3.2.5	dependiente de radicales libres.....	39
3.2.6	dependiente de hipoxia.....	39
3.3	OTROS SISTEMAS DE REABSORCION.....	39
3.3.1	Aquaporinas.....	39
3.3.2	sistema linfático.....	41
3.4	TRANSPORTE DE FLUIDO A TRAVES DEL EPITELIO RESPIRATORIO EN LA LESION PULMONAR AGUDA (LPA).....	42
3.4.1	concepto de LPA/SDRA.....	42
3.4.2	estimulación del transporte de fluido alveolar en LPA.....	45
3.4.3	inhibición del transporte alveolar en LPA.....	46
4	TRATAMIENTOS QUE AFECTA A LA REABSORCION.....	53
4.1	ESTIMULACION FARMACOLOGICA DEL ACLARAMIENTO PULMONAR.....	53
4.2	ESTUDIOS EXPERIMENTALES.....	56
4.2.1	factores de crecimiento.....	56
4.2.2	terapia génica.....	57
<u>II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....</u>		59
1	HIPOTESIS.....	61
2	OBJETIVOS.....	63
<u>III. MATERIAL Y METODOS.....</u>		65
1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	67
1.1.	CARACTERISTICAS GENERALES.....	67
1.2.	ANIMAL DE EXPERIMENTACION.....	67
1.3.	GRUPOS.....	68

2	PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	71
2.1.	PREPARACION DEL MODELO EXPERIMENTAL.....	71
2.2.	ASIGNACION DE LOS GRUPOS.....	72
2.3.	DETERMINACIONES.....	72
2.4.	SACRIFICIO DEL ANIMAL.....	73
3	PREPARACION DEL MODELO EXPERIMENTAL.....	75
3.1.	ANESTESIA.....	75
3.2.	CATETERISMOS.....	76
3.3.	APARATAJE.....	77
3.4.	PRODUCCION DEL EDEMA PULMONAR LESIONAL.....	80
4	CALCULOS HEMODINAMICOS, DE INTERCAMBIO GASEOSO Y DE MECANICA RESPIRATORIA	81
4.1.	PARAMETROS HEMODINAMICOS.....	81
4.1.1.	parámetros medidos.....	81
4.1.2.	parámetros derivados.....	83
4.2.	PARAMETROS DE INTERCAMBIO GASEOSO.....	83
4.2.1.	parámetros medidos.....	83
4.2.2.	parámetros derivados.....	84
4.3.	PARAMETROS DE MECANICA RESPIRATORIA.....	84
5	ANALISIS ESTADISTICO Y SOPORTE INFORMATICO.....	87
6	METODO DE OBTENCION DE LA BIBLIOGRAFIA.....	89
	<u>IV. RESULTADOS</u>	<u>91</u>
1.	RESULTADOS OBTENIDOS EN CADA GRUPO	93
1.1.	GRUPO CONTROL	93
1.2.	GRUPO DOPAMINA.....	103
1.3.	GRUPO P.E.E.P.....	109

1.4. GRUPO SOBREDISTENSION.....	115
2. EFECTOS DE LA APLICACIÓN DE DOPAMINA, PEEP Y SOBREDISTENSION.....	121
2.1. SOBRE LOS PARAMETROS HEMODINAMICOS.....	123
2.2. SOBRE LOS PARAMETROS DE INTERCAMBIO GASEOSO.....	132
2.3. SOBRE LOS PARAMETROS DE MECANICA RESPIRATORIA.....	135
<u>V. DISCUSION.....</u>	139
1. MODELO EXPERIMENTAL.....	141
2. EFECTO DE DOPAMINA.....	147
3. EFECTO DE P.E.E.P.....	151
4. EFECTO DE SOBREDISTENSION PULMONAR.....	155
5. APLICABILIDAD CLINICA.....	159
6. SESGOS Y LIMITACIONES.....	161
<u>VI. CONCLUSIONES.....</u>	163
<u>VII. ABREVIATURAS.....</u>	167
<u>VIII. BIBLIOGRAFIA.....</u>	171

INTRODUCCION

1.- EDEMA PULMONAR

1.1 DEFINICION:

El edema pulmonar se produce, como en todo tejido del organismo, por aumento de la presión intersticial. Clásicamente se ha considerado que el movimiento de los fluidos corporales, en este caso de los pulmonares, se regia por factores exclusivamente físicos reflejados en la ecuación de Starling. Este concepto continua vigente, pero solo para la filtración de líquidos desde el espacio vascular al intersticial.

El modelo reflejado en la ecuación de Starling [1] se limita al equilibrio entre las presiones hidrostáticas y oncóticas a nivel de los espacios intravascular y extravascular, de forma que cuando aumenta la presión hidrostática en el espacio intravascular se produce el paso de agua desde éste al extravascular, produciéndose el edema.

La ecuación de Starling de los capilares puede expresarse:

$$Q_f = K_f [(P_c - P_i) - \sigma (p_c - p_y)]$$

Siendo:

- Q_f el flujo total de líquido a través de la membrana capilar;
- K_f , el coeficiente de filtración de líquido;
- P_c , la presión hidrostática capilar;
- P_i , la presión hidrostática intersticial;
- Σ , el coeficiente de reflexión;
- p_c , la presión oncótica capilar (plasmática) y
- p_y , la presión oncótica intersticial.

Según esto, el gradiente neto de presión hidrostática ($P_c - P_i$), que desplaza líquido a través de la membrana, y el gradiente neto de presión oncótica, que retiene líquido dentro del espacio vascular ($p_c - p_i$), determina el flujo de líquido a través de las membranas capilares. Por último, el sistema linfático sirve de drenaje, demorando la acumulación del exceso de líquido filtrado. De este modo el aumento de flujo linfático compensa el aumento de desplazamiento de líquido transvascular.

El coeficiente de filtración de líquido (K_f) representa la cantidad neta de líquido que cruza el lecho capilar para un desequilibrio dado de las fuerzas de Starling. Además de la propia membrana capilar, que puede ser el sitio principal de ingreso de proteínas, el movimiento de líquidos y solutos del espacio vascular hacia los linfáticos está afectado por la conductividad hidráulica de la membrana basal vascular, el gel intersticial y la membrana linfática terminal.

El coeficiente de reflexión (σ) es una medida de la capacidad de la membrana capilar para servir como barrera contra el movimiento de proteínas. Se ha calculado, que el σ promedio es de 0.9 para los lechos capilares sistémicos, y 0.7 para los capilares pulmonares, siendo el valor de 1 la impermeabilidad y 0 la permeabilidad total. En estados de permeabilidad capilar aumentada este valor puede disminuir a 0.4.

La ecuación de Starling asume que en condiciones de normalidad la cantidad de fluido que se filtra en la zona arterial de los capilares pulmonares es similar a la que se reabsorbe en la zona venosa de los mismos. Posteriormente se ha visto que el proceso es algo más complicado y se han agregado factores que pueden afectar o completar esta ecuación. Los factores más conocidos son la superficie pulmonar perfundida y la capacidad de drenaje linfático:

- La **superficie vascular perfundida** [3], en condiciones normales, influye en la filtración de fluidos a través del endotelio vascular. Los vasos pulmonares tienen una capacidad de adaptación de forma que un descenso en las presiones pulmonares derivado, por ejemplo de situaciones de hipovolemia o hipotensión, reduce de forma importante la superficie vascular perfundida [3] lo que limita las posibilidades de filtración de fluidos al espacio intersticial.

Por supuesto el efecto contrario puede ocurrir de forma que la superficie vascular pulmonar aumenta y con ello la filtración transcapilar [185], lo que ocurre en situaciones de hipertensión arterial pulmonar o hipervolemia.

- Por otro lado el **drenaje linfático** se suma a los mecanismos que cooperan en el aclaramiento de fluidos y proteínas desde el espacio intersticial hacia el espacio vascular.

Asimismo las características del movimiento de fluidos en el pulmón son similares que en el resto de tejidos de forma cualitativa, pero de forma cuantitativa si existen características especiales del tejido pulmonar:

- la **presión capilar a nivel vascular pulmonar** es muy baja, ronda los 7 mmHg, en comparación con los 17 mmHg del resto de tejidos.

- la **presión en el liquido intersticial** es algo más negativa con respecto al tejido subcutáneo periférico, que dependiendo de la forma de medición ronda entre -5 y -8 mmHg.

- los **capilares pulmonares** son relativamente permeables a las moléculas proteicas, de forma que la presión coloido-osmotica de los líquidos intersticiales pulmonares es de unos 14 mmHg, en comparación con los 7 mmHg que presenta en los tejidos periféricos.

- las **paredes alveolares** son extremadamente delgadas, y el epitelio alveolar que cubre la superficie alveolar es extremadamente frágil, de forma que se rompe en presencia de presión positiva en el liquido intersticial superior a la atmosférica (0 mmHg), lo que permite el vaciamiento en los alvéolos del liquido procedente de los espacios intersticiales.

Sin embargo en los últimos años se han producido descubrimientos que han afectado al conocimiento de la filtración de fluidos intrapulmonares. Actualmente conocemos que en este proceso de reabsorción intervienen varios mecanismos, algunos de

ellos no bien conocidos aún, pero que superan el concepto tradicional pasivo en el que sólo intervenían las fuerzas hidrostáticas y osmóticas.

Además de estos mecanismos existen otros que se pueden calificar como activos de transporte de agua, es decir en el que se implican mecanismos oxidativos con consumo de energía. Como ocurre con canales independientes para el transporte de agua ligados a proteínas transportadoras que influyen en los movimientos de fluidos intrapulmonares [2].

Asimismo hay que considerar las diferencias existentes entre las especies animales empleadas en experimentación de aclaración de fluidos pulmonares. La velocidad de aclaramiento es diferente según los animales empleados. Para normalizar estas diferencias se emplean distintos volúmenes para la producción del edema pulmonar, desde 1.5 a 13.0 ml/kg. La velocidad de reabsorción más lenta ha sido detectada en perros [40], intermedia en ovejas y cabra [39,168] y las más elevadas en ratones, cerdos, ratas y ratones [41, 86, 169-171].

La velocidad basal de aclaramiento en el caso de los humanos es difícil de cuantificar. Basándose en pulmones aislados de cadáveres no perfundidos, esta velocidad se puede valorar entre intermedia y rápida [34]. Pero esto está en discusión, dado que estudios en pacientes sugieren que la velocidad de máximo aclaramiento de agua pulmonar en los humanos debe ser más elevada.

La explicación de esta diferencia entre especies no está clara. Parece que se basa en diferencias interespecies en el número y en la actividad de los canales de sodio y de cloro o en la densidad de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa en el epitelio alveolar. No se han mostrado diferencias en el número de células tipo II entre las distintas especies [172].

Tabla 1. Aclaramiento de distintas especies

Especies	Reabsorc. basal 1 h	β -adrenerg + %*	Amiloride - %**	Oubaina %	referencia
RATON	48-60	58-71	63-91	80	41
CERDO	38	32	26	Nd	170
RATA	15-35	45-136	40	30-82	164,111,50,169,44,62,158
CONEJO	36	0	81	Nd	171
OVEJA	8	50-60	42	90	39,168
PERRO	2-4	73-150	31	84	40,66
HUMANO	3	72-100	42	50***	34,44

Nd: no disponible, * % que estimula, ** % que inhibe.

*** oubaina solo aplicada en la superficie apical de un pulmón humano, por lo que la penetración basolateral debe ser incompleta

1.2. TIPOS DE EDEMA PULMONAR

1.2.1. cardiogénico:

Se produce por aumento de la presión intersticial. Lo que ocurre en distintas situaciones fisiopatológicas como la insuficiencia cardíaca, insuficiencia mitral o sobrecarga de volumen. Origina un aumento importante de la presión capilar pulmonar y encharcamiento de los espacios intersticiales.

La hipótesis más aceptada es que el fluido no pasa a la vía aérea a través del epitelio alveolar, sino del epitelio bronquiolar, mucho más débil y permeable que el anterior [187]. El paso de proteínas al espacio alveolar requiere la presencia de poros grandes en tamaño, no estando aún precisada su localización. De esta forma el líquido que pasa al alveolo se acompaña de una cantidad de proteínas similar a la existente en el espacio intersticial, siendo inferior a la aparecida en el edema lesional.

En el desarrollo del edema pulmonar cardiogénico pueden producirse lesiones importantes en la membrana alveolar que pueden ser responsables del paso de proteínas al espacio alveolar [188], lo que justifica la existencia en determinadas ocasiones de edema pulmonar cardiogénico con contenido proteico similar al de origen pulmonar [189].

1.2.2. **por aumento de la permeabilidad:**

Como sucede en situaciones de sepsis, aspiración de contenido ácido, neumonías, politransfusión, pancreatitis, embolia grasa o aérea. Este edema no se genera por elevadas presiones hidrostáticas, sino por un deterioro del endotelio capilar pulmonar que produce una salida de proteínas plasmáticas y líquido de los capilares.

Se ha comprobado la aparición en las células epiteliales alveolares de lesiones muy heterogéneas, como zonas necróticas, denudación de la lámina basal, edematización citoplasmática o formación de membrana hialina [186]. A este proceso se le conoce con el nombre de “daño alveolar difuso”.

Este edema es el que se produce en el cuadro de **lesión pulmonar aguda (LPA)** o **síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA)**.

1.3. EVALUACION DEL EDEMA PULMONAR

El edema pulmonar causa diversos efectos, desde anormalidades radiológicas hasta alteraciones en los mecanismos de intercambio gaseoso con clínica acompañante.

La disnea es el síntoma clínico mas frecuente en estos casos, pero su subjetividad hace complicado cuantificar la severidad del cuadro clínico. Una adecuada evaluación de la severidad del daño pulmonar producido requiere el uso de parámetros más objetivos.

Generalmente hablamos de edema como el principal responsable de la repercusión clínica en el daño pulmonar agudo, pero existen situaciones en que son otros mecanismos los responsables de ello, como pueden ser el colapso alveolar o la hemorragia. De todos modos siempre ha sido de especial atención el edema en el daño pulmonar, sobre todo porque puede cuantificarse. Además el edema es también relativamente estable y solo esta influenciado minimamente por factores externos. Al contrario de lo que ocurre por ejemplo en el colapso alveolar, que puede ser claramente influenciado por otros factores como la ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP).

Diferentes métodos han sido usados para evaluar la intensidad del edema pulmonar. Algunas técnicas son simples, como la gasometría arterial o la radiografía de tórax, otras pueden ser moderadamente complejas, como el método del doble indicador, y otras altamente sofisticadas como la resonancia magnética nuclear y el TAC.

En experimentación también se han empleado métodos invasivos, donde es necesario la obtención de los pulmones aislados. De éstos destaca el **método gravimétrico**

(donde se obtiene las medidas de peso seco, al que hay que suprimir el peso derivado de la sangre contenida en los vasos pulmonares), el **método histológico** y la **cuantificación de los cambios en el peso de los pulmones**.

1.3.1. **evaluación radiológica**

La radiografía convencional es uno de los métodos más empleados en la evaluación del edema pulmonar. Gran número de clínicos consideran que este método reúne muchos de los criterios para ser el método ideal, dado que es barato, no invasivo, fácilmente disponible y reproducible [218]. Todo esto hace que en pacientes con edema pulmonar sea extremadamente usual su uso.

Destacar su pobre sensibilidad para detectar pequeños cambios en la intensidad del edema. A esto se une cierto grado de subjetividad en la interpretación de las imágenes radiológicas. Se han diseñado sistemas de puntuación para reducir esta subjetividad. Algunos son muy complejos y difíciles de realizar en la clínica diaria. Estos sistemas solo permiten distinguir importantes cambios en el agua pulmonar y no son sensibles a variaciones moderadas en la intensidad del edema pulmonar. De todas formas, la mayor dificultad en la evaluación radiológica del edema pulmonar está marcada por las variaciones en la insuflación pulmonar. Siendo este problema de especial importancia en pacientes bajo ventilación mecánica con PEEP. Un descenso en la insuflación pulmonar produce un incremento en la densidad radiológica similar al incremento producido por el agua pulmonar extravascular [219].

De todos modos la radiografía simple continúa siendo de inestimable valor en el manejo de este tipo de pacientes.

1.3.2. **oxigenación**

La hipoxemia es una consecuencia del edema pulmonar, y es razonable asumir que cuanta más cantidad de agua pulmonar exista mayor intensidad tendrá la hipoxemia. Pero esta relación no es tan simple. Pocos estudios han analizado la relación entre la hipoxemia y el agua pulmonar extravascular (EVLW).

Uno de los primeros estudios realizados fue el de Brigham [251], que mostró la ausencia de correlación entre el EVLW y la diferencia de presión de oxígeno alveoloarterial (A-a)Do₂. La limitación de (A-a)Do₂ como medida de oxigenación se basa en una elevada variabilidad por cambios en la concentración de O₂ (FiO₂). Los pacientes estudiados en este estudio tenían una variable FiO₂ entre 0.35 y 1, lo que puede haber contribuido a dicha correlación.

La Po₂/fio₂ es un parámetro más estable que el anterior, al menos en pacientes ventilados, donde existe una aceptable correlación entre el grado de hipoxemia y la intensidad del edema pulmonar. Pero esto solo ocurre en condiciones particulares, al suprimir las causas extrapulmonares de hipoxemia y descartado el colapso alveolar al utilizar PEEP.

En general, la severidad de la hipoxemia es un índice poco fiable de la intensidad del edema pulmonar.

1.3.3. método del doble indicador

La cuantificación del agua extravascular ofrecería, en teoría, una ventaja en el manejo de los pacientes con edema pulmonar, dado que nos daría información sobre la intensidad, evolución y respuesta al tratamiento. Este método fue descrito como método válido para la cuantificación de edema pulmonar ya hace 20 años [208,209]. Pero algunos autores son críticos en su uso [210, 211, 212], dada la complejidad técnica que necesita. Otros autores lo consideran el único método para la cuantificación del edema y de su aclaramiento, lo que ofrece una herramienta para el manejo de los pacientes en fallo respiratorio [24, 213]

El método del doble indicador consiste en la infusión simultánea a través de un catéter venoso central de dos indicadores, uno intravascular y no difusible y el otro capaz de difundir libremente a través de la membrana alveolo-capilar (lo que indica el espacio extravascular). El agua pulmonar extravascular resulta de suprimir del volumen intravascular el volumen de distribución (difusible), multiplicado por el gasto cardiaco [146].

Los componentes más frecuentemente usados son el verde de indocianina como marcador intravascular y el frío (en forma de suero glucosado al 5% a 0 grados) como marcador extravascular; de modo que solo el frío difunde al espacio extravascular. Evidentemente a mayor edema, más frío difunde. El recuento de ambos indicadores a nivel de la aorta permite el calculo del tiempo medio de transito y el volumen de cada indicador.

Existen dudas sobre si el doble indicador sobre o infraestima el agua extravascular, lo que podría ocurrir dependiendo del tipo de daño pulmonar y de su impacto

en la circulación pulmonar. La difusibilidad del frió es 100 veces superior al resto de marcadores utilizados, lo que le confiere la gran ventaja de visualizar todas las áreas pulmonares, pero se produce una sobreestimación del agua extravascular al difundir en todas las estructuras vasculares que atraviesa, y no solo en el pulmón. Además este método es perfusion-dependiente, de forma que el edema no se detecta en aquellas zonas no perfundidas.

En suma, la determinación del EVLW por el método del doble indicador no puede ser recomendada en la práctica clínica habitual. Este método debe ser usado en investigación, especialmente cuando se comparan pulmones con lesiones similares.

1.3.4. **Termodilución transpulmonar**

El sistema PiCCO (Pulsión Medical System, Munich, Germany), basado en la técnica de termodilución con un solo indicador térmico fue propuesta como sistema de monitorización mínimamente invasivo para pacientes críticos. El sistema permite de forma intermitente (mediante termodilución transpulmonar) y continua (mediante el análisis del contorno del pulso) conocer el gasto cardiaco y estimar los volúmenes intratorácicos (volumen sanguíneo intratorácico ITBV, agua extrapulmonar EVLW, volumen telediastólico global GEDV). Su eficacia para calcular el gasto cardiaco ha sido demostrada en múltiples ensayos [4-8, 17,18] y el ITBV Y GEDV han mostrado ser estimaciones más sensibles de la precarga cardiaca que los ofrecidos por el catéter de arteria pulmonar [9-16].

El gasto cardiaco se calcula a partir de la curva de termodilución transpulmonar obtenida y utilizando el algoritmo de Stewart-Hamilton.

$$GC = (TS-TB) \times VB \times K / \int \Delta T_s dt$$

Los parámetros que requiere para el cálculo del gasto cardíaco son:

- Temperatura del bolo inyectado (TB).
- Volumen del bolo inyectado (VB).
- Temperatura de la sangre (TS).
- Área bajo la curva de ΔT_s
- Constante del catéter (K)

El valor de agua extrapulmonar tiene una pobre correlación con la oxigenación (Böck) [19], lo que está causado por el desarrollo del edema intersticial a lo largo del área libre del intersticio, no produciéndose de forma inmediata un deterioro en el intercambio gaseoso entre el alveolo y la sangre. Los parámetros de función pulmonar y de gases sanguíneos no sólo dependen del estado pulmonar, también del grado de perfusión pulmonar y de la calidad de la ventilación.

El agua extravascular no se correlaciona con los parámetros utilizados en la ecuación de Starling [20], que ha sido utilizada para la estimación del edema pulmonar. Las razones para esto son:

- La presión capilar pulmonar es un pobre indicador de la verdadera presión capilar.
- La presión coloidal juega un menor papel en el incremento de la permeabilidad de la membrana capilar.

También existe una pobre correlación entre el agua extravascular y la estimación de edema pulmonar utilizando la radiografía simple de tórax [21,22]. La

radiografía simple de tórax es dependiente del aire, de la sangre contenida y del agua extravascular. Además el músculo y la grasa influyen claramente en la evaluación de las distintas densidades que aparecen en la radiografía de tórax.

El valor de agua extravascular es un indicador de la severidad de la enfermedad. La relación existente entre la mortalidad de los pacientes críticos con SDRA y el agua extravascular fue mostrada por Sturm [23]. En este trabajo los pacientes con incremento de EVLW necesitaban con mayor incidencia de ventilación mecánica y estancias más prolongadas en UCI.

El EVLW es un parámetro a pie de enfermo con el que se puede cuantificar el daño en la permeabilidad. Una guía de aplicación clínica para conocer la permeabilidad vascular pulmonar es la relación del agua pulmonar con el volumen sanguíneo intratorácico (EVLW/ITBV). La relación normal es de 0.25 y puede incrementarse hasta cifras de 1.5 lo que indica una situación de elevado riesgo.

Un estudio prospectivo randomizado de Mitchell y col [24], donde se incluían alrededor de 100 pacientes críticos, concluye que el manejo hemodinámico incluyendo el EVLW, en oposición al catéter de arteria pulmonar convencional reduce de forma significativa los días de ventilación mecánica, al disminuir de 22 a 9 días, así como los días de estancia en UCI que lo hacían de 15 a 7 días. La mortalidad intra-UCI del grupo de EVLW fue de 35% comparado con el 47% de la presión capilar pulmonar.

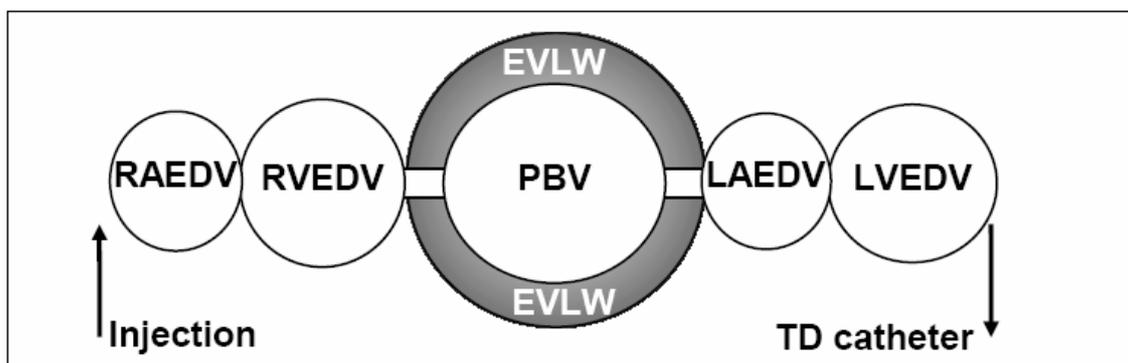
Como **CONCLUSION** esta monitorización ofrece gran número de ventajas en comparación con los parámetros comunes como la arteria pulmonar o el catéter en lado derecho cardiaco.

- su colocación es menos invasiva, dado que el catéter venoso central y acceso arterial ofrece un elevado numero de parámetros altamente específicos gracias al gasto cardiaco continuo y SV, CO, ITBV, EVLW.

- La tecnología ha sido aplicada con buenos resultados en niños y bebes
- Tanto la ITBV como el EVLW son guías muy sensibles para el manejo hemodinámico adecuado y debe tener una potencial capacidad para incrementar la eficacia y disminuir con ello los costos en el manejo terapéutico de este tipo de pacientes.

- Ofrece una información adicional gracias a los parámetros ofrecidos por el análisis de la curva de presión arterial y la variación de volumen sistólico.

Fig 1- Descripción esquemática de los parámetros que ofrece el sistema de termodiucion transpulmonar.



- RAEDV = volumen telediastolico de aurícula derecha*
- RVEDV = volumen telediastolico de ventrículo derecho*
- PBV = volumen sanguíneo pulmonar*
- EVLW = agua pulmonar extravascular*
- LAEDV = volumen telediastolico de aurícula izquierda*
- LVEDV = volumen telediastolico de ventrículo izquierdo*

TABLA 2: rangos normales de parámetros de PiCCO

VARIABLE	RANGO NORMAL	UNIDAD
IC	3.0-5.0	l/min/m ²
ITBVI	850-1000	ml/m ²
EVLWI	3.0-7.0	ml/kg
CFI	4.5-6.5	l/min
FC	60-90	l/min
PVC	2-10	mmHg
TAM	70-90	mmHg
SVRI	1200-2000	Dyn ² sec ² cm ⁻⁵ m ²
SI	40-60	ml/m ²
SVV	£ 10	%

1.3.5. Evaluación de la permeabilidad vascular pulmonar

Se basa en la diferenciación de los dos tipos de edema pulmonar por medio de la comparación del contenido proteico existente en el edema (conseguido mediante broncoscopio o por métodos de aspiración) con el del plasma. Si la proporción proteica del edema en comparación con la plasmática es mayor de 0.75, el edema es causado por incremento de la permeabilidad. Si en cambio es inferior a 0.65 es por causa hidrostática. Cuando la proporción es entre 0.65 y 0.75, no puede ser clasificado, y el edema debe ser de origen mixto o estar artefactado.

Los edemas de origen mixto (hidrostaticos con incremento de la permeabilidad) no son desconocidos. Rucker [250] describe incrementos de la permeabilidad en 51 pacientes con edema pulmonar hidrostático. Asimismo está descrito que incrementos importantes de la presión vascular a nivel pulmonar puede conducir a la aparición de lesiones en el endotelio que pueden inducir a incrementos de la permeabilidad vascular.

Además la fase evolutiva del edema influye en la determinación, dado que si el edema se encuentra en fase de resolución, el contenido proteico del aspirado del edema en vía aérea debe ser relativamente elevado y con ello la proporción con el plasmático. Considerar que en ocasiones las proteínas del edema precipitan en el interior del alveolo (membrana hialina) o son eliminadas por los macrófagos así que la proporción con las proteínas plasmáticas esta infraestimada.

La permeabilidad vascular pulmonar puede ser medida con mayor exactitud, aunque de forma muy compleja, con técnicas de doble isótopo. Múltiples estudios han demostrado que pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo muestran un incremento en el índice de acumulación proteica (PAI). Lo que se une a la fuerte correlación demostrada entre la PAI y otros indices, cómo el Lung Injury Score. El método del doble isótopo ha sido limitado por las dificultades en su implantación y dado ello su casi nulo empleo en la práctica clínica diaria.

1.3.6. otros:

La **tomografía por emisión de positrones (PET)** es una técnica de imagen que se utiliza para el análisis de distintos órganos, representando la actividad biológica en forma de imágenes tridimensionales. Básicamente consiste en la administración de un trazador radiológico y la adquisición de múltiples imágenes bidimensionales y mediante procesamiento informático se realiza imágenes tridimensionales de la actividad biológica.

A nivel pulmonar ha sido poco utilizada. Aunque si existen trabajos que han estudiado la acumulación a nivel global y a nivel regional del agua pulmonar, con buenos resultados [214, 215]. La técnica requiere dos isótopos que son administrados de forma secuencial. Su sensibilidad es elevada y su correlación con el método gravimétrico es muy buena [248, 249]. En suma, el PET es una técnica con un elevado potencial en la fisiología respiratoria, pero su manejo está limitado al estudio experimental.

La **resonancia magnética nuclear (RMN)** reproduce con una extremada exactitud imágenes anatómicas utilizando la diferencia de densidad de protones de los diferentes tejidos. A nivel del parénquima pulmonar su utilización ha sido limitada. Existen distintos problemas, como los artefactos producidos por el movimiento respiratorio (son solventados en parte por el uso de portal pulmonar y alterando el orden de recogida de imágenes) y la baja intensidad de la señal generada por el parénquima (dada su composición de aire y tejido de muy baja densidad). Esto significa un empeoramiento significativo en la calidad de la imagen. De todos modos el uso de distintas técnicas radiológicas mejora la diferenciación entre el edema alveolar e intersticial [247]. Los estudios al respecto han mostrado que la RMN [214, 216, 217] puede ser utilizada con satisfacción en el estudio del

edema pulmonar, con una elevada correlación con el método gravimétrico, pero mostrando una elevada infraestimación.

La **Tomografía axial computerizada** es otra técnica radiológica que puede ser empleada [220].

2.- FISIOPATOLOGIA DEL EDEMA PULMONAR

2.1 FORMACION DE EDEMA PULMONAR

El edema pulmonar [1] se produce de forma similar que en cualquier otro órgano, solo basta que cualquier factor produzca una elevación de la presión del líquido intersticial desde valores negativos a positivos, lo que provocará el llenado de los espacios intersticiales y, en casos más graves, incluso de los alvéolos.

Las causas más habituales de edema pulmonar han sido clasificadas en apartados anteriores, recordando que dan lugar al edema mediante la elevación de la presión capilar pulmonar como ocurre en la insuficiencia cardiaca izquierda o mediante el deterioro de la membrana de los capilares pulmonares lo que da lugar a la salida rápida de proteínas plasmáticas y líquido de los capilares.

El volumen de líquido intersticial de los pulmones no puede aumentar, por lo general, en más de un 50 % (lo que representa menos de 100 ml) sin que aparezca la rotura de las membranas epiteliales alveolares y el vertido en los alvéolos de líquido procedente de los espacios intersticiales. Esto sucede al presentar el epitelio alveolar pulmonar muy poca resistencia a la distensión, de manera que la presencia de presión positiva en los espacios de líquido intersticial produce la rotura inmediata de este epitelio. Por consiguiente el líquido penetra en los alvéolos.

Existen distintos factores que intentan evitar el edema en los tejidos, incluidos los pulmonares. Previa a la aparición de una presión positiva productora de edema, deben haberse vencido los siguientes impedimentos:

- el valor normalmente negativo de la presión del líquido intersticial de los pulmones;
 - el bombeo linfático de líquido hacia el exterior de los espacios intersticiales,
- y
- el incremento de la ósmosis de líquido hacia los capilares pulmonares, provocado por la pérdida de proteínas del líquido intersticial, y que a su vez se debe al aumento del flujo linfático.

Se ha establecido en experimentos con animales [207] que para que aparezca un grado apreciable de edema pulmonar, la presión capilar pulmonar debe alcanzar un valor al menos igual a la presión coloidosmótica plasmática. Como ejemplo, la figura siguiente ilustra el efecto de diferentes presiones de auricular izquierda en la velocidad de formación de edema pulmonar en perros.

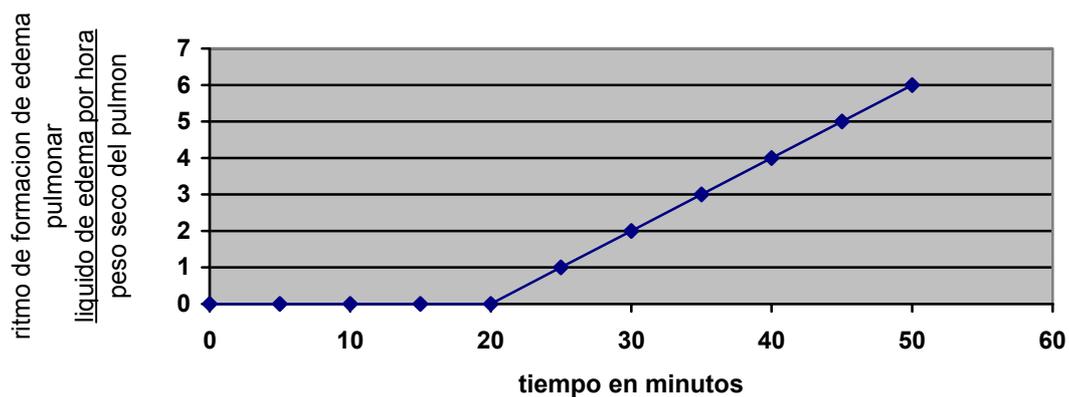


Figura 2: ritmo de formación de líquido en tejidos pulmonares al aumentar la presión de aurícula izquierda. Tomado de Guyton y Lindsey: *Cir Res.* 7:649.1959

En esta figura, una vez que dicha presión supera los 23 mm Hg (con una presión capilar pulmonar de unos 25 mm Hg), comienza a acumularse líquido en los pulmones, creciendo su volumen rápidamente con posteriores elevaciones de la presión. Sin embargo, para valores de presión capilar pulmonar inferiores a 25 mm Hg, no se aprecian aumentos significativos de líquido pulmonar. La presión coloidosmótica plasmática del perro es casi exactamente igual a ese valor crítico de 25 mm Hg.

Por tanto, en el ser humano, que presenta normalmente una presión de 28 mm Hg, puede predecirse que, para que suceda edema pulmonar, la presión capilar pulmonar debe subir desde su valor normal de 7 mm Hg hasta 28 mm Hg. Esto ofrece un factor de seguridad contra el edema pulmonar de alrededor de 21 mm Hg.

2.2. MODELOS EXPERIMENTALES DE EDEMA PULMONAR

Dos propiedades de la barrera epitelial pueden ser analizadas clínicamente. La primera, la barrera epitelial es normalmente impermeable a las proteínas, por lo que la relación entre la concentración proteica en plasma y en el edema pulmonar es un buen índice de la permeabilidad epitelial [105].

En segundo lugar, la concentración proteica en el fluido alveolar refleja el aclaramiento de fluido pulmonar, de forma que la medida secuencial de su concentración es una forma de estimar la habilidad de la barrera epitelial para el aclaramiento de fluido. Este método ha mostrado que el aclaramiento de fluido puede ocurrir de una forma muy precoz,

siendo aparente a las pocas horas en pacientes con edema hidrostático o por incrementos de la permeabilidad [105, 106].

Este método fue adaptado a estudios experimentales sobre modelos animales [31]. Este procedimiento clínico ha sido validado al demostrarse que existe una clara relación entre el aclaramiento de fluido y la mejora en la oxigenación y en la imagen radiológica [105, 107].

Existen múltiples modelos experimentales de lesión pulmonar aguda tanto para producir un edema cardiogénico como un edema tipo SDRA. Se pueden utilizar en distintos animales, así como in vivo o sobre preparaciones aisladas de pulmón.

2.2.1.- Edema de pulmón cardiogénico

2.2.1.1. Sobrecarga de volumen

Mediante la administración intravenosa de fluidos isotónicos hasta llevar la presión capilar pulmonar a valores superiores a 20 mmHg [243].

2.2.1.2.- Inflado de sonda tipo foley en aurícula izquierda

Mediante esternotomía o toracotomía izquierda se accede a la aurícula izquierda, introduciendo una sonda tipo foley (con doble luz, una para llenado del balón, la otra para registro de la presión intraauricular). Se infla el balón hasta conseguir presiones de aurícula izquierda entre 20 y 30 mmHg.

2.2.1.3. Oclusión de las venas pulmonares

Impidiendo el drenaje de la circulación pulmonar. Generalmente se realiza sobre preparaciones de lóbulos aislados [244].

2.2.2.- Edema de pulmon por aumento de la permeabilidad:

Existen modelos para reproducir tanto los mecanismos directos (inhala-torios) como indirectos (hematógenos) que conducen a la lesión de la membrana alveolocapilar.

2.2.2.1. Lavados broncoalveolares

El objetivo es eliminar, o al menos disminuir, de los alvéolos el surfactante, con lo que se pierde la tensión superficial que mantiene la interfase líquido-gaseosa y se produce el colapso de los mismos.

El procedimiento que se emplea es introduciendo por el tubo endotraqueal una cantidad de suero salino al 0.9% equivalente a la capacidad residual funcional (que para cerdos es aproximadamente de 1-1.5 litros), previamente calentado a temperatura corporal. A continuación se extrae, obteniéndose un líquido espumoso (al contener el surfactante). Suelen ser necesarios varios lavados.

2.2.2.2. Instilación de ácido clorhídrico

Intenta reproducir las lesiones de la aspiración de contenido gástrico. Se realiza introduciendo un catéter con fenestraciones laterales en el tubo endotraqueal y a través del mismo instilando 0.5 ml/kg de HCL 0.1 N, tanto en decúbitos lateral derecho como izquierdo, para producir las lesiones en ambos pulmones [245].

2.2.2.3. Administración de bacterias o endotoxinas

Su fin es iniciar una cascada de reacciones que conducen a la sepsis, entendida como respuesta inflamatoria del huésped, y uno de cuyos órganos diana es el pulmón. Se realiza con la administración bien de bacterias vivas por vía intravenosa o bien de sus lipopolisacáridos.

Los efectos de la endotoxemia y de la bacteriemia sobre la permeabilidad vascular del pulmón fueron bien descritos en estudios realizados sobre ovejas hace años [178, 179]. Pero el impacto sobre la función de la barrera epitelial alveolar no fue descrito. Recientes estudios indican que el shock agudo producido por una bacteriemia severa en ratas incrementaba los niveles plasmáticos de epinefrina, lo que estimula la capacidad de reabsorción del edema pulmonar. La endotoxina se administraba tanto a nivel endovenoso como a nivel intraalveolar, pero en todos los casos la barrera epitelial se mantenía intacta y con normalidad en su capacidad para el transporte alveolar [80, 180].

Otros estudios administraban grandes dosis de bacterias (en este caso de *Pseudomona Aeruginosa*) a ovejas, existiendo un incremento de la permeabilidad epitelial y endotelial pulmonar a las proteínas [80]. Estas ovejas mantenían niveles similares de fluido alveolar y capacidad de permeabilidad pulmonar a los encontrados en humanos con edema pulmonar en el contexto de shock séptico [182,183]. Los mecanismos por los que se producen los daños en la barrera epitelial dependen de las proteasas dependientes de neutrófilos y moléculas oxígeno-reactivas. En un estudio, las bacterias Gram-negativas producen proteasas que incrementan la permeabilidad de la barrera epitelial para proteínas, alterando la permeabilidad de la superficie basal mientras que los productos-no proteasas dan lugar a un daño que solo incrementa la permeabilidad vascular pulmonar [181].

2.2.2.4. Exanguinación

Se produce mediante la simulación de una la situación clínica de shock hemorrágico. Estudios realizados en ratas, a las que se les producía un shock hemorrágico agudo con pérdida del 30% del volumen sanguíneo, se producía una fuerte elevación de los niveles endógenos de epinefrina endógena en plasma, un descubrimiento que estaba asociado con una duplicación del aclaramiento de edema pulmonar [64, 176].

Con shock hipovolémico prolongado durante 4-5 horas en ratas, los resultados fueron muy diferentes. Bajo estas condiciones, no existía incremento alguno en la reabsorción. Los estudios iniciales establecieron que en este proceso se incluía la actividad α -adrenérgica y la relación con radicales oxidantes con interleucina 1β en los espacios aéreos, probablemente procedentes de los neutrófilos acumulados en el pulmón tras el shock hemorrágico [77, 177]. Finalmente, se ha mostrado que un incremento en la expresión del óxido nítrico en el pulmón, procedente en parte de los macrófagos, disminuía la capacidad del epitelio alveolar para el transporte de fluido en situaciones de shock hemorrágico. Asimismo el óxido nítrico inhibe la estimulación del transporte de fluido pulmonar a través de mecanismos AMPc dependiente por afectación directa de la función de los receptores β 2-adrenergicos y de la adenil-ciclasa.

2.2.2.5. Administración intravenosa de ácido oléico

Produce alteraciones histológicas y fisiopatológicas muy similares a las observadas en el SDRA. Produce un edema alveolar e intersticial difuso con hemorragia focal y congestión vascular, así como por infiltración de neutrófilos. Se realiza mediante la administración intravenosa (en catéter situado en cava superior o cavidades derechas) de 0.02-0.2 ml/kg de ácido oléico. Se prepara una emulsión diluyendo esa cantidad en 10 ml de

suero salino, con lo que se consiguen microgotas de grasa, provocando una lesión por microembolización grasa de forma difusa [246].

3.- REABSORCION DEL EDEMA PULMONAR

3.1 ESTRUCTURA DEL EPITELIO PULMONAR DISTAL

La reabsorción activa de fluidos puede suceder a nivel de la superficie de todos los segmentos del epitelio pulmonar de los espacios distales del pulmón. La contribución precisa de cada una de los segmentos anatómicos no está firmemente establecida.

El pulmón humano consiste en una serie de tubos vacíos que en forma de ramas de árbol se van dividiendo hasta llegar a unos sacos terminales que son los alvéolos. Las primeras 16 generaciones de la vía aérea son la tráquea, bronquios y bronquiolos [118]. El intercambio gaseoso ocurre en las últimas siete generaciones que incluyen a los bronquiolos, conductos alveolares, sacos alveolares y alvéolos [119]. Las vías aéreas alcanzan una superficie aproximada en el pulmón humano adulto de 1.4 m² y los alvéolos alcanzan una superficie de 143 m² [120]. Esta superficie forma la separación entre el parénquima pulmonar y el espacio aéreo, constituyéndose en un epitelio continuo. El epitelio de la vía aérea distal está compuesto por unidades bronquiolares y respiratorias terminales, con células epiteliales polarizadas que tienen la capacidad del transporte de sodio y cloro, incluyendo las células de Clara y células cuboidales no ciliadas.

El alveolo se compone de un delgado epitelio, de 0.1 a 0.2 µm de grosor. Éste constituye el 99% de la superficie pulmonar que está en contacto con el aire. Está

compuesta por células epiteliales tipo I y por cuboidales tipo II. [119,120]. Las células tipo I cubren el 95% de la superficie alveolar.

La superficie de unión entre el epitelio alveolar y el endotelio vascular facilita un eficiente intercambio de gases, pero también conforma una barrera para el movimiento de líquido y proteínas desde el espacio intersticial y vascular, lo que facilita el mantenimiento relativamente húmedo del alveolo [120].

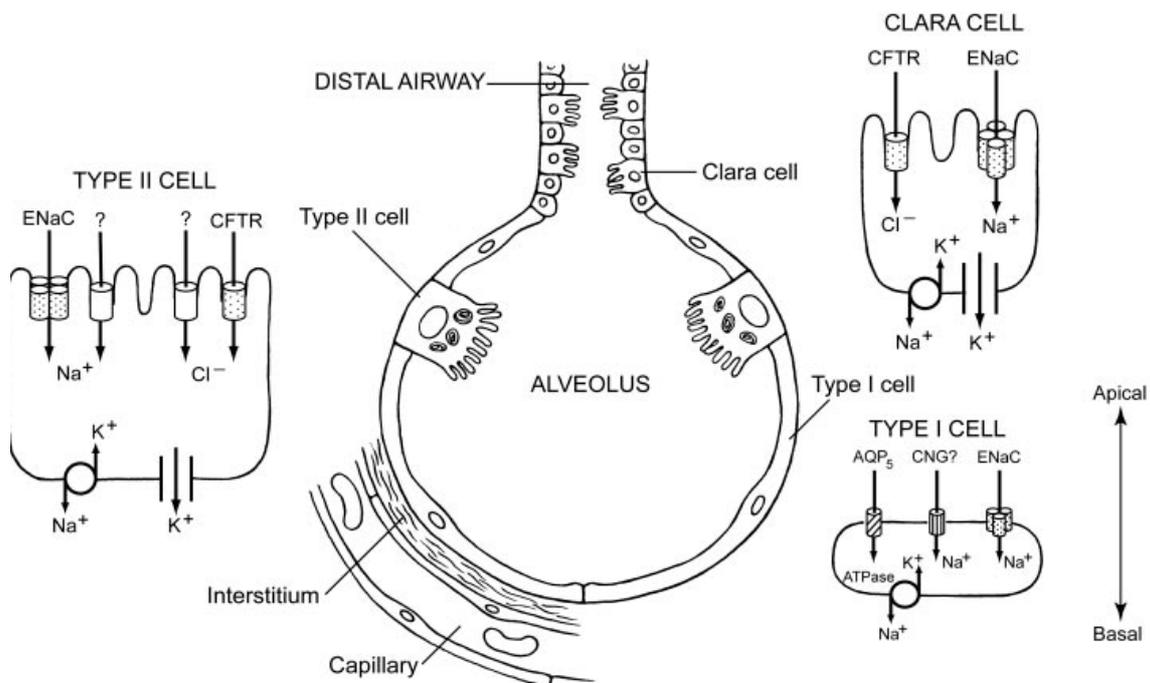


Figura 3: epitelio alveolar y de vía aérea distal

Las distintas células que componen el epitelio alveolar se encuentran fijadas entre sí por uniones herméticas localizadas cerca de la superficie apical, lo que mantiene la polaridad celular [121]. Los distintos canales y transportadores de iones, así como las proteínas de la membrana celular se distribuyen de forma simétrica, confiriendo unas propiedades de transporte vectorial al epitelio. En el pasado se creía que estas uniones intercelulares eran estructuras rígidas, lo que impedía el paso de moléculas grandes. Esto se

ha visto que no es del todo cierto dado que la permeabilidad de estas uniones es dinámica y está regulada, en parte, por proteínas localizadas en el citoesqueleto y por la concentración de calcio intracelular [121]. La difusión de sustancias hidro-solubles a través de las células del epitelio alveolar es mucho más lenta que a través de las uniones inter-celulares adyacentes a los capilares pulmonares [122, 123].

Basados en sustancias hidro-solubles trazadoras se ha estudiado el movimiento de la barrera aire-sangre de los espacios distales pulmonares, el poro efectivo de radio era de 0.5-0.9 nm en el epitelio respiratorio distal y de 6.5-7.5 nm en el endotelio capilar [124].

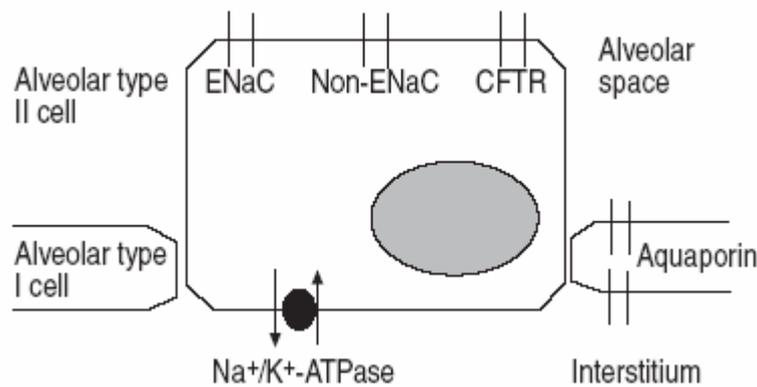
La célula más estudiada es la célula alveolar tipo II, en parte motivado porque se trata de una célula que se puede estudiar de forma aislada y *in vitro*. Esta célula es la responsable de la secreción de surfactante pulmonar [125], así como del transporte de sodio [126-129]. Este transporte activo de sodio constituye una fuerza que sigue el agua para ser reabsorbida desde el espacio alveolar. El sodio pasa al interior de la célula a través de canales sensibles o no al amiloride, y desde allí a través de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa al espacio intersticial. Estos canales están localizados en la superficie apical de la célula [130].

En cuanto a las células alveolares tipo I, su papel en el movimiento de fluidos no es aún del todo conocido. Se conoce que estas células tienen una elevada permeabilidad osmótica al agua, dada la localización de aquaporina-5 en su superficie apical [30]. Estudios inmunohistoquímicos en pulmón normal han demostrado la existencia de bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa en estas células [131].

La presencia de estas bombas podría ser la base del papel de esta célula en la reabsorción de fluidos. Recientes estudios en ratas han demostrado que las células tipo I

expresan las subunidades α_1 y β_1 del $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa, pero no la subunidad α_2 . [132]. En conclusión la incapacidad de estudiar estas células en cultivos de forma aislada ha impedido el progreso en el conocimiento de su capacidad de transporte iónico, por lo que no hay evidencia de que estas células tengan un papel en el transporte iónico. En cambio si parece que estas células estén envueltas en el transporte de macromoléculas dada la existencia de vesículas [133].

Figura 4: Esquema que representa los posibles transportadores de iones y de agua presentes en una célula alveolar.



ENaC: canal de sodio epitelial apical sensible a amiloride; CFTR: regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística; $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPasa: sodio-potasio adenosin-trifosfato

El epitelio alveolar compone el 99% de la superficie pulmonar, esto hace sospechar que la reabsorción de fluidos pulmonares ocurre sobre todo en este epitelio. Se ha demostrado que el epitelio de la vía aérea distal transporta el sodio de forma activa, en un proceso que depende de canales de sodio dependientes de amiloride localizados en la superficie apical y de bombas $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa situadas en la superficie basal de la célula [134-137]. La absorción de sodio predomina en la vía aérea de menos de 200 μm de diámetro [134]. Asimismo hay certeza del papel de las células de Clara en la absorción de sodio y en su transporte desde la superficie apical a la basal [138,139]. Existen evidencias del movimiento de los fluidos alveolares hacia el interior de la vía aérea distal, por lo que a

nivel del epitelio bronquiolar debe también existir una capacidad de absorción del líquido alveolar [140, 141].

3.2 TRANSPORTE ACTIVO A TRAVES DEL EPITELIO RESPIRATORIO EN CONDICIONES DE NORMALIDAD

El sodio puede entrar al interior de las células epiteliales por la membrana apical por medio de canales iónicos sensibles al amiloride (ENaC) [25-27] y son transportados al intersticio a través de la membrana basolateral por canales $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa [27,28].

La vía de paso para el transporte de cloro no ha sido bien estudiada (29). El agua sigue de forma pasiva al sodio, a través de canales de agua conocidos por el nombre de aquaporinas (AQPs) [30,31]. Gracias a la presencia de estos canales de agua no es necesario un nivel máximo de transporte de fluido en el pulmón [32].

Recientes estudios [33] han demostrado que el 80-90 % del aclaramiento basal del alveolo es inhibido por el amiloride en la rata adulta, lo que indica que el ENaC es el canal predominante en esta especie. En otras especies, incluidos el hombre [34], este tipo de canales representa el 40-50% del aclaramiento basal alveolar.

La $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa es un transportador iónico con gasto de energía que mantiene el gradiente transmembrana de sodio y potasio, bombeando sodio al exterior de la célula y potasio al interior en contra de sus respectivos gradientes. Una reciente revisión ha facilitado detalles sobre la posible interacción y localización celular de la ENaC y $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa [35]. La concentración intracelular de sodio aparece como la responsable, en ciertos casos, del cumplimiento de la función de las bombas de sodio y de la actividad de los canales iónicos [36,37].

Existe una regulación independiente y paralela a los transportadores de sodio, localizados apical y basolateral, que responden a una serie de estímulos incluyendo hormonas, catecolaminas, dopamina, glucocorticoides, hormonas tiroideas e insulina.

3.2.1 dependiente de catecolaminas

Gran número de estudios in vivo han demostrado que los agonistas β_2 adrenérgicos pueden estimular el aclaramiento de fluido en ratas [38], ovejas [39], perros [40] y en ratones [41]. El efecto de los β_2 agonistas esta mediado en parte por mecanismos dependientes de AMPc [42]. Parece que este efecto se produce por el incremento del flujo sanguíneo pulmonar simultáneamente inducido por estas drogas [39]. Los β_2 agonistas son efectivos cuando se administran intravenosos o directamente sobre los espacios distales aéreos [39, 43].

Estudios en pulmones de cadáveres humanos han sido importantes en establecer la respuesta del epitelio alveolar a los β_2 agonistas, produciendo una mejora en la velocidad de aclaramiento del fluido alveolar [44]. La magnitud de este efecto es similar al observado en otras especies, con un aumento al doble sobre los niveles basales de reabsorción.

3.2.2 dependiente de agentes vasoactivos

La dobutamina estimula de forma marcada el aclaramiento de fluido pulmonar en ratas al estimular a los receptores β_2 [43]. Mientras que la dopamina estimula el transporte de fluido alveolar por medio de la estimulación de los receptores dopaminérgicos D1 [45,46].

En la rata, el efecto de la dopamina incrementa el aclaramiento de fluido en muestras aisladas de pulmón bajo distintas condiciones [164, 165]. Este incremento es dependiente del transporte de sodio y esta mediado por receptor D1 presente en las células alveolares tipo II. En estas células, la dopamina incrementa la expresión de la subunidad α_1 de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa en la membrana basal de la célula [166].

Un inhibidor del transporte microtubular de la célula, la colchicina, inhibe la estimulación de la dopamina sobre el aclaramiento de fluido a nivel pulmonar y sobre el incremento de la expresión de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa. Esto sugiere que el trabajo de la dopamina es el reclutamiento de las distintas subunidades de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa desde el interior de la célula hacia la membrana basal de la célula epitelial [167].

3.2.3 Dependiente de hormonas

Los **glucocorticoides** y **hormonas tiroideas** incrementan el transporte de sodio transepitelial respiratorio durante los periodos fetal y perinatal en gran número de especies animales [47,48]. Recientes observaciones sugieren que estas hormonas modulan la expresión génica de los ENaC y $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa en el pulmón [49]. Y también juegan un papel importante en la estimulación de la reabsorción de líquido en animales adultos [50].

El pulmón es un potencial órgano diana para la **aldosterona** al expresar receptores mineralcorticoides y de distintas enzimas que intervienen en su metabolismo (como la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenada y que permite un acceso preferencial de la aldosterona a los receptores mineralcorticoides) [158, 173]. Existe una elevada evidencia de que la aldosterona juega un mayor papel en la regulación del transporte de sodio en el epitelio.

En cultivos aislados de células alveolares tipo II, en presencia de aldosterona, se incrementa la expresión de RNAm de la subunidad $\beta 1$ de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ y se incrementa las proteínas $\alpha 1$ y $\beta 1$ $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa, [174]. Este efecto se asocia con un incremento en la actividad hidrolítica de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP.

La relevancia in vivo de estos hallazgos se encuentra en que a las 24 horas de recibir por aerosoles aldosterona aparece un incremento en el 50% del aclaramiento en pulmones de ratas [174]. De forma similar, ratas tratadas con dietas bajas en sodio (lo que les producía un hiperaldosteronismo) tenían un incremento en el aclaramiento de fluido relacionado con la estimulación de componente amiloride-sensible [158].

Distintos resultados hacen sugerir que la aldosterona debe regular las subunidades ENaC, como está demostrado en otras células epiteliales [175].

3.2.4 dependiente de factores de crecimiento.

La incubación de factores de crecimiento epidérmico en cultivos aislados de células epiteliales alveolares tipo II durante 24-48 horas incrementa su capacidad de transporte de sodio [51], y esto hace aumentar la capacidad de reabsorción de fluido pulmonar en el caso de las ratas [52].

El factor de crecimiento keratinocítico (KGF) produce un efecto similar por medio de la estimulación de la proliferación de las células alveolares tipo II [53,54]. En recientes estudios [53], una dosis de KGF (5 mg/kg de peso corporal) produce un aumento del aclaramiento durante 5 días.

El factor de crecimiento alfa (TGF- α) puede incrementar la velocidad de aclaramiento en ratas ventiladas y anestesiadas [55,184]. Además tras la administración de este factor, se incrementaron mínimamente las cifras de AMPc en las células alveolares tipo II aisladas de ratas expuestas a TGF- α , por lo que es posible que su efecto este mediado por una señal de transducción alternativa que no requiera la elevación de las cifras de AMPc.

3.2.5 dependiente de radicales libres

El descenso en el transporte de fluido alveolar puede ocurrir en presencia de oxígeno y nitrógeno reactivo [56,57]. El oxígeno y nitrógeno reactivo en concentraciones similares a las que potencialmente se liberan con la actividad macrófaga disminuyen la actividad de los canales de sodio de las células alveolares tipo II.

3.2.6 dependiente de hipoxia

Similares efectos han sido observados en células alveolares tipo II expuestas a situación de hipoxia durante un periodo de 12-18 horas [58].

3.3 OTROS SISTEMAS DE REABSORCION

3.3.1 aquaporinas

En el año 1993 se logró descubrir el primer canal de agua transcelular, llamándose aquaporina-1 (AQP1) [142]. Desde entonces los conocimientos sobre estas se ha incrementado de forma rápida, llegando a identificarse a aproximadamente diez distintas, cuatro de ellas localizadas en el pulmón [143]. AQP1 en el endotelio microvascular y en algunos neumocitos. AQP3 en las células basales de la nasofaringe, traquea y vía aérea. AQP4 en la membrana basolateral del epitelio de la vía aérea y AQP5 en la membrana apical de las células alveolares tipo I [59].

El papel de las AQPs en la fisiología pulmonar aún no es conocido. Su identificación en el pulmón ha hecho sugerir que deberían contribuir a la regulación del balance hídrico del pulmón, en la formación o reabsorción del agua pulmonar fetal, en la génesis o resolución del edema pulmonar en el pulmón de adulto y en la humidificación de la vía aérea.

TABLA 3: Sumario de posibles mecanismos de regulación de transportadores iónicos y de agua en el pulmón

ESTIMULACION	INHIBICION	POSIBLES FACTORES IMPLICADOS
Catecolaminas y β -agonistas	Hipoxia	Expresión génica de transportadores
Factores de crecimiento (EGF, KGF, HGF)	Oxidantes	Trafico intracelular
Citokinas (TGF- α)	Oxido nítrico	Abundancia en membrana
Hormonas (glucocorticoides, insulina, hormona tiroidea)		Degradación
Oxidantes		Actividad de transportador, posibilidad de apertura y de conductancia
Proteasa serica (CAP 1)		Proliferación celular

EGF: epidermal growth factor; KGF: keratinocyte growth factor; HGF: hepatocyte growth factor; TGF: transforming growth factor; CAP1: channel-activating protease 1.

Estas hipótesis están siendo estudiadas en la actualidad, aunque lo visto hasta la fecha demuestra que el aclaramiento osmolar en pulmones de neonatos o adultos no requiere de estos canales.

La insensibilidad del aclaramiento de fluido a la pérdida de aquaporinas es probablemente consecuencia del bajo papel en la absorción activa de fluido en la superficie del pulmón, en comparación con el túbulo proximal de hígado o de la glándula salivar, órganos en los que la pérdida de aquaporinas altera la absorción o secreción de fluidos [144,145].

3.3.2 Sistema linfático.

Existen otras vías de reabsorción de fluido intersticial, entre las que destaca el drenaje linfático. No se conoce su contribución exacta en el aclaramiento del agua pulmonar tanto en circunstancias normales como en situación de edema.

Tradicionalmente se le ha dado un papel preponderante y se ha considerado que un desajuste entre el agua filtrada y el drenaje linfático desembocaba irremediablemente en edema pulmonar [193]. De esta forma, cualquier circunstancia que suponga una limitación al drenaje linfático originará un aumento del agua pulmonar extravascular, y de hecho se ha comunicado que súbitos incrementos en la presión venosa central podrían limitar el flujo del conducto torácico y contribuir al incremento del agua pulmonar extravascular [194]. Asimismo, la aplicación de presión positiva espiratoria final (PEEP), al aumentar la presión intratorácica, podría suponer una barrera para el correcto funcionamiento del sistema linfático [195].

Estas hipótesis no han sido confirmadas, Y al menos en el caso de la aplicación de PEEP, se ha demostrado que el incremento de la presión intratorácica puede producir un efecto de "estrujamiento" que estimula el drenaje linfático [196]. Esto ha sido probado en edema pulmonar hidrostático aplicando PEEP de hasta 20 cmH₂O, por lo que al menos en

este aspecto, la actual tendencia a aplicar alta PEEP no tendría limitación por una posible interrupción del drenaje linfático.

En la actualidad se considera que no más de un 10-15% del agua intersticial es aclarada por el sistema linfático [197-198]. De hecho, en pacientes que sufren un trasplante pulmonar, el drenaje linfático no se reestablece hasta pasadas al menos dos semanas [200], y se considera que esta circunstancia tiene más trascendencia por lo que supone de limitación de la respuesta inmune ligada a los nódulos linfáticos [199] que en el aclaramiento del agua intersticial.

3.4 TRANSPORTE DE FLUIDO A TRAVES DEL EPITELIO RESPIRATORIO EN LA LESION PULMONAR AGUDA (LPA)

3.4.1 concepto de LPA/SDRA:

El síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) se define por un edema pulmonar no cardiogénico y fallo respiratorio. El diagnóstico es clínico, establecido por la aparición de un infiltrado pulmonar bilateral e hipoxemia severa sin fallo cardíaco congestivo [201].

La causa más común de aparición es la sepsis, aunque existen otros orígenes como la neumonía, aspiración de contenido gástrico, politraumatismos graves, pancreatitis, transfusión de hemoderivados, fumadores, o inhalación de gases tóxicos y ciertos tipos de tóxicos y drogas [202, 89]. A menudo la etiología es multifactorial y esto incrementa la probabilidad de desarrollar el síndrome. Este síndrome es una causa de morbilidad, mortalidad y de coste en unidades de cuidados intensivos.

En 1967 Ashbaugh y col [203] definieron el SDRA como un síndrome de daño pulmonar agudo asociado a situaciones de trauma, sepsis o aspiraciones. Las similitudes de este síndrome a los distress aparecidos en neonatos hacen que su original nombre de síndrome respiratorio del adulto pase a ser llamado síndrome distress respiratorio agudo. Con los años, el SDRA comenzó a ser asociado con distintos factores de riesgo clínico que podían causar lesión pulmonar de forma directa o activar un proceso que activa un proceso de inflamación sistémica y con ello producir lesión pulmonar.

La incidencia de SDRA no se conoce con certeza, pero estimaciones dan cifras de 1.5 a 12.9 casos por 100.000 personas al año dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados [204]. La principal causa de SDRA, la infección, ocurre en aproximadamente la mitad de casos. Estas infecciones pueden ser localizadas (por ejemplo en el propio pulmón) o ser sistémicas, incluyendo por tanto la sepsis, sepsis grave y shock séptico. Las infecciones, sobre todo las producidas por Gran negativos se asocian a fallo multiorgánico con o sin aparición de fallo respiratorio. El síndrome de fallo multiorgánico es la mayor causa de muerte en pacientes con SDRA y el porcentaje de mortalidad es del 40% en estos casos. [205, 206].

La **conferencia de consenso americano-europea del SDRA** en el año 1994 definió el SDRA para mejorar su diagnóstico, epidemiología y terapéutica [201]. Esta conferencia definió lesión pulmonar aguda como la presencia de hipoxemia con infiltrado pulmonar sin elevación de las presiones de aurícula izquierda. Frecuentemente la compliance de estos pulmones está disminuida. El SDRA solo se distingue del anterior en que se encuentra empeorado el intercambio gaseoso de forma que una P_{O_2}/F_{iO_2} igual o inferior a 300 define a lesión pulmonar aguda y en el caso que sea igual o inferior a 200 define al SDRA siendo indiferente las cifras de PEEP del soporte ventilatorio del paciente.

El SDRA es la expresión clínica de un grupo de diversos procesos que producen un daño alveolar. Este daño produce un paso de líquido a través de la barrera alveolo-capilar (a pesar de tener presiones circulatorias normales) y producir un suficiente edema alveolar como para causar una manifestación fisiológica del síndrome como es la hipoxemia.

Los principios clínicos que definen un SDRA son :
1) Distress respiratorio severo y uno o mas factores de riesgo (incluye infección, aspiración, pancreatitis y trauma)
2) Empeoramiento de oxigenación arterial (hipoxemia)
3) Infiltrados pulmonares bilaterales en la Rx tórax
4) No evidencia clínica de elevación de la presión de aurícula izquierda (o PCP de ≤ 18 mmHg)

TABLA 4: Principios de S.D.R.A.

El factor fundamental del SDRA, la hipoxemia refractaria, esta causada por la formación de un edema alveolar rico en proteínas con lo que pelagra la integridad de la barrera alveolo-capilar. En la fase aguda de SDRA aparece este edema rico en proteínas en el interior de los espacios aéreos a consecuencia de un incremento de la permeabilidad de la barrera alveolo-capilar. La severidad o la mejoría de la lesión pulmonar aguda dependen, en parte, del equilibrio entre los daños y los mecanismos de reparación del endotelio vascular y del epitelio alveolar [60].

Cuando ocurre un daño endotelial la barrera del epitelio alveolar debe ser impermeable a las proteínas y conservar una capacidad de transporte de fluido normal o incluso estimulada [79], confinando el edema alveolar al intersticio pulmonar [80]. Cuando el daño pulmonar es más severo, se produce un incremento en la permeabilidad a las

proteínas y una incapacidad para el transporte de fluido de los espacios aéreos, produciéndose una tendencia a la inundación de los alvéolos. Esta incapacidad para la reabsorción del fluido está mediado por un incremento marcado de la permeabilidad paracelular por el daño existente en las uniones del epitelio, además de una pérdida en la capacidad de transporte de fluido.

La afectación alveolar se extiende en el SDRA, lo que produce una exclusión del oxígeno e inactiva al surfactante. Esto en etapas finales produce una disminución de la compliance pulmonar, incrementa la diferencia de ventilación y oxigenación. En algunos casos la integridad epitelial se recupera rápidamente (por ejemplo en la LPA inducida por ácido oleico) [81] o gradualmente (daño pulmonar inducido por bleomicina)[70]; en otros casos el daño es tan severo que su función se ve comprometida y la recuperación no ocurre (daño producido por ácido)[82].

3.4.2 Estimulación del transporte de fluido alveolar en LPA

Existen gran número de estudios experimentales en modelos animales de lesión pulmonar aguda (LPA). En muchos de éstos, aunque no en la totalidad, el transporte de sodio y de fluido está estimulado. Esto está bien establecido en condiciones de **hiperoxia** [61,62], **daño pulmonar inducido por urea** [63], **shock hemorrágico** [64], **shock séptico** [65] y **edema pulmonar neurogénico** [66]. Es posible, aunque aún no está confirmado, la existencia de mecanismos en la pared alveolar sensibles al **estiramiento** para detectar aumento de volumen [67].

Pero el fundamental mecanismo responsable es el incremento de la **respuesta endógena de catecolaminas** [39, 43, 44, 46]

Las **citokinas** pueden estimular la salida de sodio y mejorar el aclaramiento de fluido en el pulmón dañado. Por ejemplo la administración de la exotoxina A , procedente de pseudomonas, en el interior de la vía aérea de ratas puede estimular el aclaramiento de fluido mediante una vía independiente de catecolaminas [68].

Los mecanismos de los efectos de las **endotoxinas** dependen del factor de necrosis tumoral- α (FNT- α), dado que la administración de un anticuerpo monoclonal contra el FNT- α inhibía el incremento del aclaramiento de fluido ocurrida 24 horas después de la aparición de neumonía por bacterias Gram negativas en pulmón de ratas [69].

La **proliferación de células alveolares tipo II** indica otro mecanismo independiente de las catecolaminas para acelerar el transporte de fluido, como se muestra en la fase subaguda de la LPA por bleomicina en modelos de ratas [70].

3.4.3 inhibición del transporte alveolar en LPA

Múltiples mecanismos han sido identificados como posibles disminuidores del transporte de fluido desde los espacios aéreos distales del pulmón.

3.4.3.1 Hipoxia

La **hipoxia** [71] afecta a la función del epitelio respiratorio e inhibe el transporte de sodio en las células tipo II in vitro. Recientes estudios demuestran que en situación de hipoxia el aclaramiento de fluido disminuye en ratas en un 50% [72]. La hipoxia puede ocurrir durante la estancia en elevadas altitudes o bajo condiciones patológicas asociadas a

fallo respiratorio agudo o crónico. De todas formas es importante comprender el efecto de la hipoxia sobre la capacidad de transporte de fluidos e iónico en el epitelio pulmonar.

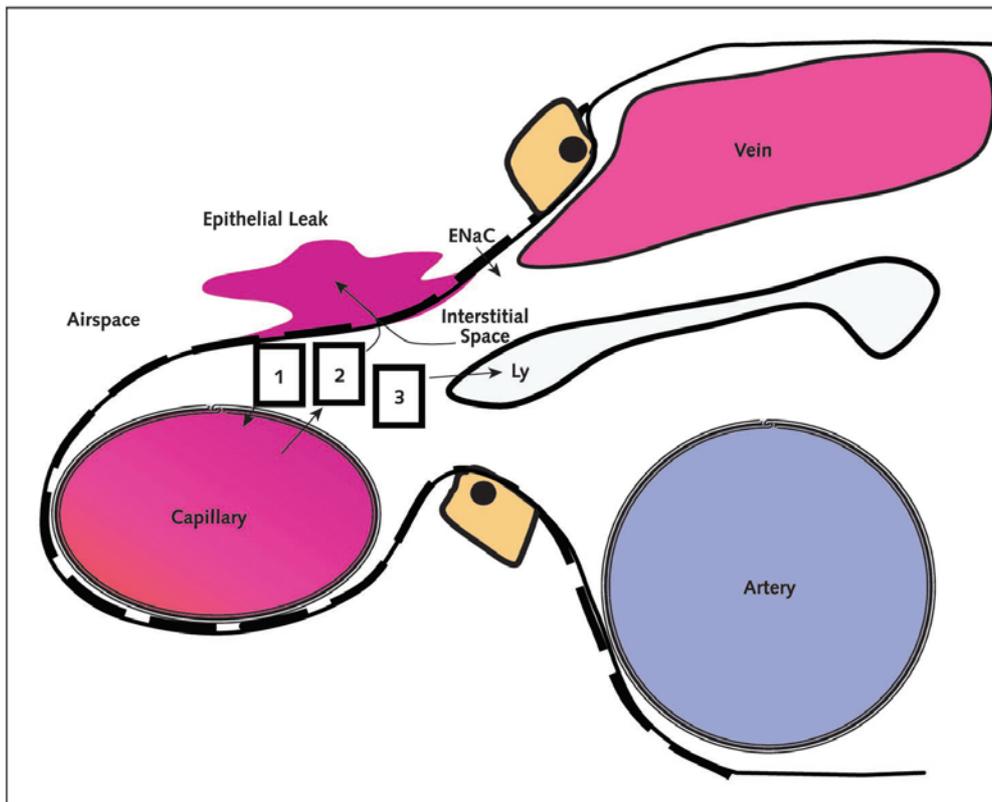


Figura 5: Factores de seguridad del edema pulmonar en el SDRA: los factores de seguridad previenen el edema alveolar durante los incrementos de la presión de filtración (presión hidrostática). Este factor de seguridad tiene tres componentes: cuando se incrementa la presión de filtración, el fluido pasa al espacio intersticial, lo que incrementa la fuerza de absorción capilar (1° componente), el incremento del volumen del fluido intersticial causa un inflado perivascular (2° componente), y el fluido intersticial es movido a mayor velocidad hacia los vasos linfáticos (3° componente). ENaC: epithelial sodium channel.

Estudios, tanto in vitro como in vivo, muestran que el descenso del oxígeno reduce la capacidad de las células epiteliales alveolares del transporte de sodio a través del epitelio alveolar. Los mecanismos por los que la hipoxia induce un descenso en la actividad de las proteínas transportadoras de sodio dependen de la severidad y del tiempo de exposición a las condiciones de hipoxia. En largos periodos de tiempo de exposición, superiores a 12 horas, el descenso en la actividad de los canales de sodio amiloride-

sensibles y en la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa estaba asociada a un descenso paralelo en los niveles de RNAm de las tres subunidades (α , β y γ) del ENaC y de dos subunidades de $\alpha 1$ y $\beta 1$ de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa , además de en la velocidad de síntesis de la proteína α de ENaC , lo que indica una regulación a nivel transcripcional o postranscripcional [58,153].

En el caso de cortas exposiciones (de 3 horas aproximadamente) ocurre un descenso en la actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa sin aparecer cambios en los niveles de RNAm, lo que sugiere que sean otros mecanismos los relacionados en este caso [58,153].

El descenso en la expresión génica de las proteínas transportadoras de sodio representa un efecto directo de la hipoxia y ponen en cuestión si la expresión génica de los canales de sodio y de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa esta regulada por el ambiente de Po_2 en las células alveolares tipo II. Como dato positivo sobre esta hipótesis, un incremento de la Po_2 estimula los niveles de transcripción de RNAm de los ENaC en las células alveolares tipo II [154]. Se ha visto en cultivos de células epiteliales de pulmón fetal que el aumento en Po_2 estimula la síntesis de las subunidades α , β y γ de ENaC, las subunidades de RNAm y la actividad de los canales de sodio [155, 156]. La exposición de ratas a situaciones de hiperoxia, con concentraciones de O_2 del 85%, incrementa los niveles de RNAm de la subunidad α ENaC en las células alveolares tipo II [154]. Los mecanismos por los cuales el O_2 regula los canales de sodio y la expresión génica de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa debe ser por medio de mecanismos transcripcionales.

Los efectos de la hipoxia en condiciones in vivo han sido estudiadas primariamente en las ratas. De forma que en ratas anestesiadas la hipoxia hacia disminuir el aclaramiento de liquido de los pulmones, por medio de la inhibición de los componentes sensibles a amiloride [157, 158].

3.4.3.2 lesión pulmonar asociada a ventilación mecánica

La lesión pulmonar asociada a ventilación mecánica disminuye la habilidad del pulmón de ratas para la reabsorción de fluido. La bomba de sodio en las células alveolares tipo II aisladas de ratas ventiladas está disminuida frente a las del grupo control [73]. El mecanismo no está aun suficiente claro pero debe estar mediado por un incremento en la permeabilidad intercelular epitelial y endotelial y/o disminución en el transporte de proteínas en el alveolo.

3.4.3.3 óxido nítrico (NO)

La relación del óxido nítrico (NO) en la actividad de los macrófagos alveolares puede contribuir a la inhibición del transporte de sodio en el epitelio alveolar en pulmones con modelos de lesión pulmonar asociada a inflamación de la vía aérea [74,75]. La administración de inhibidores de NO puede revertir el efecto de la hipotensión pulmonar con disminución del aclaramiento en ratas [76].

3.4.3.4 Oxidantes

Los oxidantes pueden disminuir el aclaramiento in vivo [77,78]. En condiciones patológicas severas y en respuesta a citocinas proinflamatorias, los neutrofilos y macrófagos se activan, migran al interior de los espacios aéreos y segregan oxígeno reactivo y óxido nítrico (NO). El NO reacciona con el radical superóxido, formando peroxinitrato (ONOO⁻), un potente oxidante que oxida directamente distintos componentes biológicos como DNA, lípidos y proteínas [147].

Algunas investigaciones han demostrado que los productos de los macrófagos, incluyendo el NO, pueden disminuir el transporte de sodio en epitelios de pulmones fetales [57, 148].

Se ha evidenciado que el efecto oxidativo de las moléculas reactivas de oxígeno y nitrógeno se asocia con disminución en la función de una variedad importante de proteínas presente en los espacios alveolares, que incluye al inhibidor α 1-proteinasa [149] y a la proteína A surfactante [150-152].

3.4.3.5 péptido natriuretico atrial (ANP)

Mientras múltiples agentes hormonales son capaces de estimular el transporte de fluido epitelial en el pulmón, el **péptido natriuretico atrial (ANP)** es un ejemplo de que una hormona puede disminuir el transporte de fluido en el pulmón. El ANP juega un papel predominante en la volemia y en la homeostasis electrolítica, por medio de un potente efecto biológico sobre la natriuresis, diuresis y vasodilatación.

El pulmón es un órgano diana del ANP desde su origen auricular, asimismo es también un órgano de síntesis y liberación de ANP [159]. El pulmón tiene la mayor concentración tisular de ANP [160].

El papel funcional del ANP sobre el transporte de sal y agua en el pulmón aun no esta claro. En un estudio sobre cerdos, [161] la administración de ANP parecía tener un efecto protector sobre la evolución del edema pulmonar [161]. En otros estudios, en este caso sobre ratas, [75] el ANP incrementaba la permeabilidad del epitelio alveolar y

disminuía el transporte activo de sodio, produciendo una disminución en el aclaramiento de líquido alveolar. En ovejas, con hipertensión de aurícula izquierda, existía un incremento de los niveles plasmáticos de ANP que debía tener un efecto inhibitor sobre la estimulación normal de aclaramiento de fluido que había existido en presencia de un aumento de catecolaminas [109].

En balance parece que el ANP debe impedir el aclaramiento pulmonar sobre el efecto directo de reducción de transporte de sodio en las células alveolares tipo II.

4.- TRATAMIENTOS QUE AFECTAN A LA REABSORCION

4.1 ESTIMULACION FARMACOLOGICA DEL ACLARAMIENTO PULMONAR

Durante el SDRA la habilidad para la reabsorción rápida del edema esta asociada con una mejoría de la oxigenación, menor duración de ventilación mecánica e incremento de la probabilidad de supervivencia [83]. El epitelio alveolar es resistente al daño, en comparación con el endotelio pulmonar. En situaciones de moderada lesión epitelial, la capacidad para el transporte de sal y agua continua presente. Varios mecanismos llevan a la estimulación de la capacidad de transporte de fluido del epitelio pulmonar distal. Aunque ésta no debe ser suficiente para compensar la inundación alveolar.

Los esfuerzos para atenuar el daño endotelial y epitelial son tan importantes como los tratamientos que deben intensificar la capacidad del epitelio alveolar. Una importante cuestión es si las intervenciones farmacológicas que intenten estimular el transporte de sodio alveolar deberían ser beneficiosas para el aclaramiento del edema pulmonar, no solo en modelos animales, también en humanos.

Los datos preliminares se dirigen a este sentido. En un reciente estudio clínico controlado se sugiere que esto puede ser cierto. La inhalación de β_2 agonista liposoluble, el salmeterol, prevenía la aparición de edema pulmonar en elevadas altitudes (HAPO) en sujetos predispuestos [108].

Los β_2 **agonistas** son atractivos como tratamiento, dado que son muy utilizados en la práctica clínica y con mínimos efectos secundarios, sobre todo en enfermos

críticos [84]. El tratamiento con β_2 agonistas deben incluso aumentar la secreción de surfactante pulmonar y quizás tienen efecto antiinflamatorio, lo que debería cooperar en la restauración de la permeabilidad pulmonar normal [85].

La previa discusión sobre la estimulación del aclaramiento de fluido pulmonar por medio de la estimulación β -adrenergica endógena ha sido claramente demostrada en múltiples experimentos animales. Sumándose a la estimulación endógena, existe una fuerte evidencia de que el aclaramiento del edema pulmonar puede ser estimulado por terapia β -adrenérgica en presencia de daño pulmonar [86-88]. Aunque en situaciones determinadas como en hipoxia severa, el flujo activo de sodio se ve disminuido sustancialmente [190], por lo que incrementos del gasto cardiaco mediante administración de dopamina y dobutamina no produce aumentos del agua pulmonar [191]. Sin embargo, si el aumento del gasto cardiaco se produce por otros mecanismos, como en presencia de hipoxemia severa, el edema pulmonar aumenta significativamente [192].

En contraste, en situaciones de prolongado shock hemorrágico en ratas [77], se puede inhibir la respuesta del epitelio alveolar a la estimulación β_2 agonista. Esto sugiere, que en determinadas circunstancias, el epitelio no es capaz de responder a la estimulación β_2 agonista al existir un intenso daño y pérdida de células alveolares tipo II o porque los mediadores inflamatorios interrumpen la habilidad de estas células para incrementar el aclaramiento de edema pulmonar.

Para considerar el uso potencial de los agonistas β_2 adrenergicos como terapia para la resolución de edema pulmonar en pacientes, la forma de administración de la medicación es importante.

En estudio experimental [109] en cerdos, se administró salmeterol mediante nebulización, método similar empleado en pacientes bajo ventilación mecánica. 5 mg de salmeterol daban lugar a elevadas concentraciones en el fluido de edema (10^{-6} M) a las 3 horas de su administración. Estos resultados indican que la vía de los aerosoles debe ser suficiente para alcanzar concentraciones adecuadas en el edema alveolar.

Una alternativa puede ser la vía intravenosa, aunque sus efectos a nivel hemodinámico pueden ser importantes. Otro aspecto es la posible inhibición de los receptores agonista β_2 adrenérgicos, con la consiguiente disminución del efecto farmacológico [110]. Aunque recientes estudios no demuestran este posible aspecto, al no existir evidencia de inhibición bajo elevadas dosis de adrenalina en ratas en un periodo de 4 horas [111].

Hay que recordar que a nivel experimental los **glucocorticoides** mostraban una estimulación marcada de la reabsorción del edema [50,112,113]. El entusiasmo inicial ha ido disminuyendo, dado que en estudios clínicos se demostró que elevadas dosis de glucocorticoides no tenían un efecto beneficioso en la fase aguda de LPA [114,115]. Además estaba el efecto de estos fármacos al aumentar la susceptibilidad del paciente a las infecciones. De todos modos un gran estudio prospectivo está evaluando los efectos del tratamiento con glucocorticoides en pacientes con LPA/SDRA como seguimiento a los estudios de Meduri, donde se demostró una mejoría clínica a partir del séptimo día de patología (en la fase fibroproliferativa) con la administración de 2 mgr/kg/día de metilprednisolona [116,117].

En células epiteliales alveolares, el empleo de anestésicos halogenados afecta al transporte de sodio y de líquidos a nivel fisiológico como a nivel celular. En ratas, el

empleo de **halotano o isofluorano** hace disminuir el aclaramiento de fluido por medio de la inhibición de los componentes sensibles al amiloride. Este efecto es rápidamente revertido tras el cese de la exposición al halotano [162]. Los mecanismos por los que el halotano induce un descenso en la actividad de las proteínas transportadoras de sodio no han sido aun bien aclarados.

La **lidocaina** es empleada en pacientes con trastornos cardiacos agudos. En estudios experimentales en ratas, tras administración intravenosa o intratraqueal de lidocaina se reducía el aclaramiento del edema pulmonar en un 50% [163]. Parece que la lidocaina no inhibía a la ENaC, sino que el efecto de este fármaco es en primer lugar sobre la superficie basal de las células epiteliales alveolares, afectando a la actividad de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa o por medio de un efecto indirecto sobre los canales de potasio. Anotar que este efecto de la lidocaina se revierte completamente con la administración de β_2 -agonistas [163].

4.2 ESTUDIOS EXPERIMENTALES

4.2.1 factores de crecimiento

La lesión pulmonar aguda puede causar una desunión del epitelio alveolar, lo que forma otra vía para la resolución del SDRA que es acelerar la reepitelización de la barrera alveolar [89]. La formación de una nueva barrera alveolar con células alveolares tipo II debe ser beneficiosa para restaurar la separación aire-liquido. La velocidad del aclaramiento del edema alveolar en la fase subaguda de lesión pulmonar aguda inducida por bleomicina en ratas se incrementa en más del 100% sobre los niveles basales [90]. Este efecto depende de la proliferación de las células alveolares tipo II.

El factor de crecimiento del hepatocito (HGF) y KGF son los mayores inductores para la proliferación de las células alveolares tipo II. Tratamiento intratraqueales en ratas con KGF antes de la inducción de la lesión pulmonar aguda con radiación [91], urea [92], bleomicina [91,93], hiperoxia [94], o administración de ácido [95] disminuye la severidad de la LPA y la mortalidad. Este efecto requiere elevadas dosis de factor de crecimiento y el máximo efecto ocurre a las 48-72 horas de su administración.

Existen otros mecanismos como la citoprotección [96], efecto antioxidante [97], incremento del surfactante [98], y quizás la reducción de la lesión del endotelio [99] por los que actúan los factores de crecimiento.

La combinación de KGF y de tratamiento con β_2 agonistas da lugar a un efecto sinérgico para la estimulación de la aclaración [100]. Lo que sugiere que son mecanismos distintos, uno, los β_2 agonista, de corta duración, y el KGF de larga.

4.2.2 **terapia génica:**

Se ha demostrado que el aclaramiento del edema se correlaciona con la actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa en pulmones normales y bajo condiciones de LPA. Esto forma parte de otra vía para aumentar la reabsorción de sodio y con ello del fluido alveolar, la sobreexpresión de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa.

La sobreexpresión (por medio de transferencia de genes de adenovirus) de la subunidad β_1 o α_2 incrementa la expresión de la bomba de sodio [101,102]. El pretratamiento de pulmones de ratas estaba asociado con incrementos de la supervivencia en ratas expuestas a hiperoxia durante 64 horas [103].

Las tecnologías para la transferencia génica o para la sobreexpresión transgénica han sido utilizadas para aumentar la expresión de los receptores β_2 adrenérgicos. Este método ha mostrado estimular el aclaramiento del edema en pulmones normales por medio del incremento de la sensibilidad a las catecolaminas endógenas en ratas y ratones [104]. En otros estudios, sin embargo, los datos preliminares sugieren que el aclaramiento del edema estimulado por β_2 agonistas no es diferente de los animales control, dado que esta estimulación no es suficiente para prevenir el edema pulmonar (N. Fukuda, Cardiovascular Research Institute, University de California).

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1.- HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo de investigación experimental analiza el efecto sobre **una lesión pulmonar** subyacente de las siguientes variables:

- la **administración intratraqueal de dopamina**, que estimula los receptores β -adrenergicos y con ello la absorción activa de sodio y del edema pulmonar.
- ventilación mecánica con uso de **presión positiva al final de la espiración (PEEP)**. Reduce el espacio muerto pulmonar, con lo que aumenta la superficie de intercambio alveolo-capilar y con ello la capacidad de reabsorción del edema pulmonar.
- ventilación mecánica con **elevado volumen tidal (50 ml/kg)** durante 30 minutos. Debe producir lesiones en la superficie alveolar y disminuir la capacidad de reabsorción de ésta.

Concretamente, sobre un modelo experimental de edema pulmonar y considerando al agua pulmonar extravascular como medida indirecta de la lesión pulmonar, postulamos que **la administración intratraqueal de dopamina y el uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP) aumenta la velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular. Por el contrario la sobredistensión pulmonar lo disminuye.**

2.- OBJETIVOS:

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

1. Determinar si el uso de distintas variables altera de forma significativa la cantidad de **agua pulmonar extravascular medida mediante termodilución transpulmonar**. Estas variables son:
 - **administración a nivel intratraqueal de dopamina**
 - **presión positiva al final de la espiración (PEEP)**
 - **sobredistensión pulmonar**
2. Determinar los efectos de dichas variables sobre **el intercambio gaseoso y la mecánica respiratoria**.

MATERIAL Y METODOS

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Se trata de un estudio experimental y controlado, que se ha llevado a cabo en la Unidad Experimental del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Esta Unidad consta de dos quirófanos, un laboratorio, un animalario, almacenes de material y zonas de despacho. Posee 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 Virgen de las Nieves de Granada, 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 recogida de los datos se realizó entre los años 2003 y 2005.

1.2. ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN

Como animales de experimentación, se utilizaron cerdos adolescentes de raza mixta (cruce de belga blanco y landrace), con un peso comprendido entre 24 y 36 kgs.

El empleo del cerdo en este tipo de modelo experimental (lesión pulmonar aguda) está suficientemente documentado en la literatura científica y médica, dadas las similitudes anatómicas y funcionales con el pulmón de la especie humana.

El pulmón del cerdo es un órgano par, derecho e izquierdo, ocupando la mayor parte de la cavidad torácica. Cada pulmón está cubierto por la pleura visceral e invaginado en el saco pleural (parietal), el cual tiene libertad de movimientos dado que solamente está anclado por su raíz y por el ligamento pulmonar.

El pulmón derecho está subdividido por fisuras interlobulares en cuatro lóbulos: apical (craneal), medial (cardiaco), diafragmático (caudal) y accesorio (intermedio). Es ligeramente mayor que el pulmón izquierdo, el cuál posee sólo dos lóbulos: apical y diafragmático. Cada pulmón presenta un vértice craneal, una base caudal, dos superficies (costal y medial) y tres bordes (dorsal, ventral y basal).

El árbol bronquial, los sistemas arteriales y venosos, el sistema linfático y la innervación nerviosa presentan una distribución y funcionalidad semejante a la del humano.

1.3. GRUPOS

Los animales fueron repartidos en un total de 4 grupos, incluyendo el grupo control. En los tres restantes se reparten los distintos modelos de experimentación realizados.

GRUPO (n)	VARIABLE
GRUPO 0 (n=10)	CONTROL
GRUPO I (n=5)	Administración de dopamina
GRUPO II (n=5)	Uso de P.E.E.P.
GRUPO III (n=5)	Uso de sobredistensión

Los animales incluidos en el grupo control, una vez inducido el daño pulmonar (mediante administración de 4 ml/kg de suero salino isotónico 0.9% a través del tubo traqueal) se le cuantificaba el ritmo de disminución de agua pulmonar extravascular.

En el caso del grupo I se administra por el tubo traqueal, además del SSF a razón de 4 ml/kg, una dilución de 10^{-6} M de dopamina. En el grupo II, tras la inducción de daño pulmonar, se le aplica soporte ventilatorio con PEEP de 10 cmH₂O. Y en el grupo III se ventila, durante 30 minutos previos a la inducción de lesión pulmonar, con un volumen tidal de 50 ml/kg.

2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

2.1. PREPARACIÓN DEL MODELO EXPERIMENTAL

Cada experimento se iniciaba con el pesaje del animal mediante una báscula específica para ello. A continuación se le administraba una **premedicación anestésica**, consistente en una inyección intramuscular de ketamina (10 mg/kg) y azoperona (5 mg/kg). Aproximadamente unos 20 minutos más tarde, el animal era trasladado desde el animalario hasta el quirófano.

Tras la cateterización de una vena periférica (generalmente localizada en la oreja) mediante un angiocatéter de plástico, se procedía a la **inducción anestésica**. Una vez lograda, se realizaba una traqueostomía, conectándose a ventilación mecánica.

En todos los animales el régimen ventilatorio fue controlado a lo largo de todo el experimento, y se aplicaron 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:** 60%.
- **PEEP:** 0 cmH₂O.

A continuación se procedía a la monitorización y colocación de los distintos catéteres, realizándose el registro de los parámetros iniciales (basales, a tiempo 0) y la primera determinación del EVLW (EVLW basal).

Una vez realizadas las determinaciones en el tiempo 0 se realizaba, dependiendo del grupo asignado, la variable a estudiar y a continuación se producía el edema pulmonar mediante la administración intratraqueal de 4 ml/kg de suero salino 0.9%.

El tiempo empleado en esta fase de preparación del modelo experimental era de dos horas aproximadamente.

2.2. ASIGNACIÓN DE LOS GRUPOS

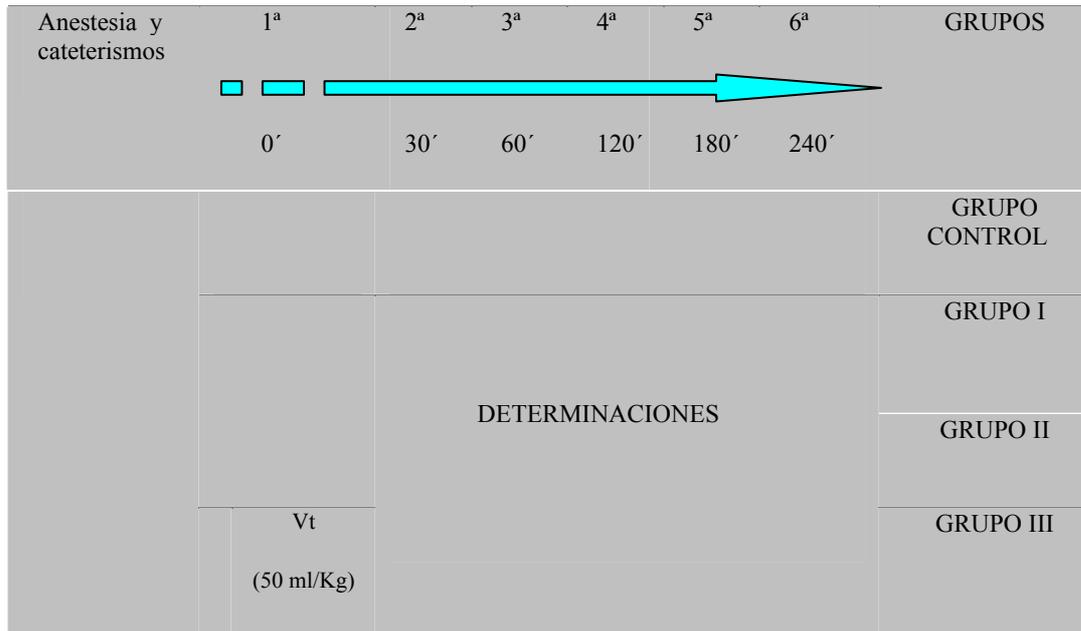
Tras la determinación basal se realizaba la asignación del animal a cada uno de los cuatro grupos de forma alternativa y con una razón de 2:1 a favor del grupo control.

2.3. DETERMINACIONES

Las determinaciones de los parámetros respiratorios, hemodinámicos y de intercambio gaseoso fueron realizadas en los siguientes tiempos:

- 1^a: Previa a la inducción de la lesión pulmonar (minuto 0)
- 2^a: A los 30 minutos.
- 3^a: A los 60 minutos.
- 4^a: A los 120 minutos.
- 5^a: A los 180 minutos.
- 6^a: A los 240 minutos.

FIGURA 5: PROTOCOLO DEL ESTUDIO



2.4. SACRIFICIO DEL ANIMAL

A los 240 minutos, después de la sexta y última determinación de parámetros, se procedía al sacrificio del animal. Una inyección intravenosa de cloruro potásico (20 meq) provocaba una parada cardiaca en pocos segundos.

3.- PREPARACION DEL MODELO EXPERIMENTAL

3.1. 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 eran necesarios. Estos fármacos fueron elegidos en base a mantener una estabilidad cardiovascular, fundamental para evitar sesgos en los resultados. 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. Inmediatamente tras la aplicación de la variable ventilatoria (PEEP o elevado Vt) se producía una caída de la tensión arterial que precisó una cantidad de fluidos de tipo coloide (Hemocé) de 150 a 200 ml para conseguir su normalización.

- **Monitorización:**
 - Registro continuo electrocardiográfico (ECG)
 - Registro continuo de presiones intravasculares
 - Tensión arterial (TA) invasiva.
 - Presiones de arteria pulmonar (PAP sistólica, diastólica y media).
 - Registro continuo de parámetros ventilatorios
 - Registro de presiones de vías aéreas (Paw)

3.2. CATETERISMOS

Se realizaban mediante disección quirúrgica los siguientes cateterismos:

- **Catéter** tipo CVP Catheter, Abbott Laboratories (de dos luces, y 20 cms de longitud) en **vena yugular interna izquierda**, para medición de presión venosa central (PVC), infusión de líquidos y fármacos anestésicos.
- **Catéter** tipo Certofix Mono, Braun Melsungen (de polivinilo, de una sola luz y 30 cms de longitud) en **arteria carótida izquierda**, para registro continuo de la tensión arterial, extracción de muestras sanguíneas para gasometrías.
- **Catéter tipo Swan-Ganz (Edwards Laboratories) en arteria pulmonar.** Se trata de un catéter de unos 70 centímetros de longitud, con un balón en la punta (de 1,5 cm³ de capacidad), y tres luces: una para inflado del balón, otra con apertura en el extremo distal (polo distal) y la tercera con apertura lateral a 20 centímetros del extremo (polo proximal). Se introduce con la ayuda del balón inflado (que es arrastrado por la corriente sanguínea) y del registro de las presiones intravasculares (aurícula derecha, ventrículo derecho, arteria pulmonar y posición de enclavamiento). Se utilizó para registro continuo de las presiones en arteria pulmonar (PAP), medición intermitente de la presión capilar pulmonar (PCP) mediante inflado del balón.



FIGURA 6.- detalle de cateterismos

3.3. APARATAJE

- **Respirador Veolar Hamilton (Hamilton Medical AG).**

Se trata de un respirador convencional de presión positiva (Figura 7), que en nuestro caso utilizamos en modo volumétrico, con las siguientes características:

- Fuente de energía: Eléctrica y aire comprimido.
- Control de los circuitos: Electrónico.
- Variables sujetas a control: Volumen, presión y tiempo.
- Flujo inspiratorio: Mediante generador de flujo constante o variable.
- Rangos: Presión (0-110 cmH₂O); Volumen corriente (20-2000 ml); volumen minuto (1-25 l/min); Frecuencia respiratoria (5-60 rpm); porcentaje inspiratorio en el ciclo respiratorio (20%-80%); relación I:E (1:4-4:1) CPAP ó PEEP (0-50 cmH₂O); FiO₂ (0.21-1).
- Otras características: Ajuste de la sensibilidad de disparo (trigger), pausa inspiratoria, complianza, alarmas de presión, volúmen, desconexión de la fuente de energía, de disponibilidad de oxígeno, baja PEEP ó CPAP.



FIGURA 7.- Respirador Veolar Hamilton

- **Otros:**

- **Monitor HELLIGE** de triple canal, para registro electrocardiográfico y de presiones intravasculares (Figura 9).
- **Monitor PiCCO** Pulsión Medical System, Munich, Germany.: Para la determinación de gasto cardiaco y agua extrapulmonar (Figura 8).
- **Bombas de infusión** Lifecare 5000. Abbott Critical Care Systems.
- **Bombas de infusión** Anne Anesthesia Infuser. Abbott Laboratories.
- **Transductores de presión** Transpac. Abbott Critical Care Systems.
- **Gasómetro** ABL 700. Radiometer.
- **Estufa de incubación.** Incubator Rayo 2. Eurolab.

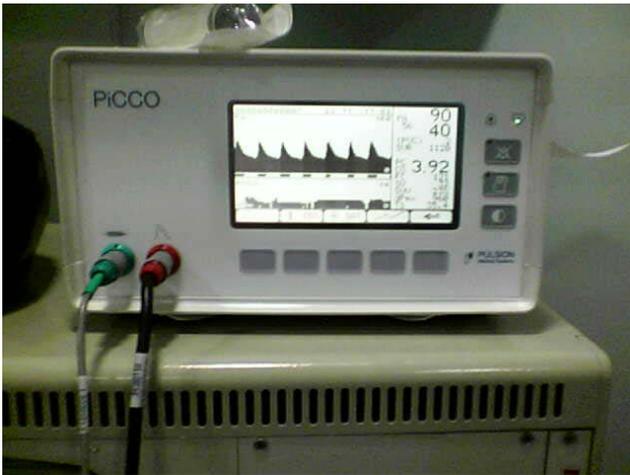


FIGURA 8.- Monitor PiCCO

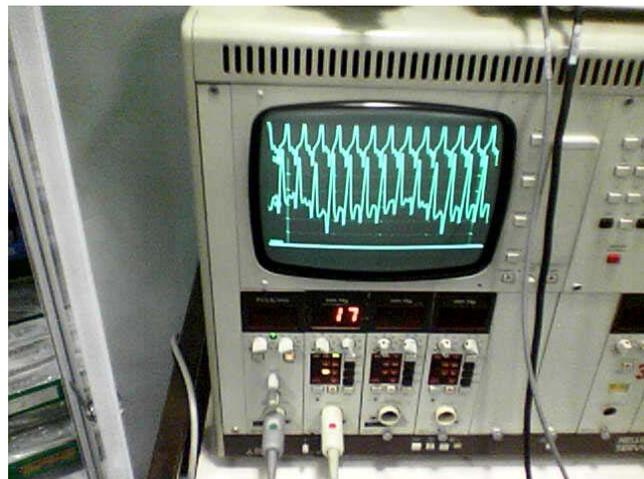


FIGURA 9.- Monitor HELLIGE con registro ECG y Swan-Ganz

3.4. PRODUCCIÓN DEL EDEMA PULMONAR LESIONAL

Se realizaba mediante la administración de suero salino isotónico 0.9 % a través del tubo traqueal, en cantidad de 4 ml/kg. Este procedimiento se hacía tras la medición de las variables en un tiempo basal.



FIGURA 10.- Imagen de quirófano experimental empleado

4.- CALCULOS HEMODINAMICOS, DE INTERCAMBIO GASEOSO Y DE MECANICA RESPIRATORIA

4.1. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

Al igual que los parámetros de intercambio gaseoso existen unos que se obtienen mediante medición directa y otros que se derivan de éstos con la aplicación de fórmulas matemáticas.

4.1.1. parámetros medidos:

Se utilizó el registro electrocardiográfico, monitor de PiCCO para monitorización continua del gasto cardiaco y cuantificación del ITBV y EVLW, un osciloscopio tipo Hellige y transductores de presión tipo transpac (Abbott). Las presiones intravasculares se obtenían de su transmisión mediante una columna de fluido a los transductores y de éstos al osciloscopio para su representación gráfica y digital. Todos los registros de presiones utilizaron como punto cero la línea media del plano lateral del tórax del animal.

- **Frecuencia cardiaca (FC).** En latidos por minuto.
- **Tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD).** Obtenidas mediante el catéter situado en arteria carótida. Se expresa en mmHg.
- **Presión venosa central (PVC).** Mediante el catéter situado en vena cava superior. Se expresa en mmHg.

- **Presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) y diastólica (PAPD).**

Mediante el catéter de Swan-Ganz con el balón desinflado. Se expresa en mmHg.

- **Presión arterial pulmonar de enclavamiento (PAPW).**

Como medida de estimación de la presión capilar pulmonar, se obtenía al inflar el balón del extremo del catéter de Swan-Ganz. Se expresa en mmHg.

- **Gasto cardiaco (GC):**

Se determinó mediante la técnica de termodilución transpulmonar y de forma continua mediante el sistema de monitorización hemodinámica PiCCO (Pulsión Medical System, Munich, Germany). El indicador frío (10 ml de solución de suero salino al 0,9% entre 0 y 5°C) se inyecta a través del polo proximal del catéter venoso colocado en vena cava superior. La señal térmica es detectada por el termistor colocado en el extremo distal del catéter situado en la arteria carótida, describiendo una curva en relación al tiempo. Aplicando la ecuación de Stewart-Hamilton se obtiene el gasto cardiaco. Se expresa en Litros/min.

- **Volumen sanguíneo intratorácico (ITBV):**

Se determina mediante la técnica de termodilución transpulmonar, por medio del sistema de monitorización hemodinámica PiCCO (Pulsión Medical System, Munich, Germany). Existen tres volúmenes en el tórax que son el volumen sanguíneo, el volumen de aire y el agua pulmonar extravascular. Se trata de un excelente indicador del nivel de precarga. Se expresa en mL/m².

- **Agua pulmonar extravascular (EVLW):**

Fue determinada mediante técnica de termodilución transpulmonar por medio del sistema de monitorización hemodinámica PiCCO (Pulsión Medical System, Munich, Germany). Se expresa en mL/Kg.

4.3.2. parámetros derivados

- **Tensión arterial media (TAM).** Es igual a la tensión arterial sistólica más un tercio de la tensión arterial sistólica menos la tensión arterial diastólica. Se expresa en mmHg.
- **Presión arterial pulmonar media (PAPM).** Es igual a la presión arterial pulmonar sistólica más un tercio de la presión arterial sistólica menos la presión arterial diastólica. Se expresa mmHg.

4.2. PARÁMETROS DE INTERCAMBIO GASEOSO

Se dividen en parámetros de medición directa y parámetros derivados. Estos últimos se obtienen mediante la aplicación de fórmulas que incluyen a los primeros.

4.2.1. Parámetros medidos

Tras la extracción de 1-2 ml de sangre arterial, se trasportaban 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 de carbónico (PaCO_2),** en mmHg.
- **Concentración de bicarbonato plasmático (HCO_3),** en miliequivalentes por litro (mEq/l).

- **pH plasmático**, representa el estado de la homeostasis ácido-base del medio interno. Sin unidades.

- **Saturación arterial de oxígeno (SatO₂)**, expresada en porcentaje, indica la proporción de la molécula de hemoglobina ocupada por oxígeno. Es calculada por el analizador de gases.

4.2.2. Parámetros derivados

- **Relación presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (PaO₂/FIO₂)**. La primera se expresa en mmHg y la segunda como decimal comprendido entre 0 y 1.

4.3. PARÁMETROS DE MECÁNICA RESPIRATORIA

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

- **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)**. 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 (cmH₂O).

- **Presión meseta (Pm)**. La presión en vías aéreas teleinspiratoria a flujo cero, conseguido mediante una pausa inspiratoria. Esta presión equivale,

en determinadas condiciones, a la presión alveolar, y representa la necesaria para vencer las fuerzas elásticas de retracción. Se expresa en cmH_2O .

- **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 cmH_2O .

5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y SOPORTE INFORMÁTICO

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar.

El análisis de la varianza (ANOVA) se usó para analizar el nivel de significación tanto entre los grupos como entre los diferentes tiempos de medida (ANOVA de doble vía para muestras repetidas). Si existía significación estadística de forma global, se aplicaba el test no paramétrico de Mann-Whitney para determinar entre qué tiempos de medida se producía dicha significación. Y un análisis de la varianza de un factor para las diferencias inter-grupos.

Para comparar las medidas del agua pulmonar extravascular al final del experimento, así como otras variables entre los cuatro grupos, empleamos el análisis de la varianza de un factor.

Se consideró estadísticamente significativo un nivel de p menor de 0.05 ($p < 0.05$).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático de estadística SPSS, versión 12.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois). Los datos recogidos habían sido previamente clasificados en una base de datos (Access, Microsoft Office). Se utilizó un ordenador personal portátil, con procesador Pentium M (Intel) a 1.5 Ghz con 496 Mbytes de memoria RAM y 30 GBytes de disco duro.

6.- MÉTODO DE OBTENCIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Las referencias bibliográficas en las cuales se apoya la presente Tesis Doctoral se han obtenido mediante búsqueda en la base de datos MEDLINE, a la que se ha tenido acceso a través de internet en la siguiente dirección: “[www.ncbi.nlm.nih.gov.PubMed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/)”, utilizando las palabras claves: “ARDS”; “Lung injury”; “Cardiac output”; “Mechanical ventilation”; “Extravascular lung water”; “Dopamine”; “PEEP”, alveolar overdistention La búsqueda se centró fundamentalmente en los últimos 10 años (1995-2005).

Otros documentos originales fueron recogidos en la Biblioteca del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Igualmente, se han obtenido artículos y referencias de interés en las mismas citas bibliográficas de algunos autores consultados.

RESULTADOS

1. RESULTADOS OBTENIDOS EN CADA GRUPO:

1.1 GRUPO CONTROL: 10 CERDOS:

El peso medio de los animales incluidos en este grupo se sitúa en 30.1 ± 3.8 kg.; por lo que el volumen tidal medio utilizado en su manejo ventilatorio es de 301 ± 38.4 ml.

1.1.1 Parámetros hemodinámicos (tablas 1-9):

En las determinaciones de tensión arterial sistólica (TAS), frecuencia cardiaca (FC) y la velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular (EVLW) no se han detectado diferencias estadísticamente significativas.

En el caso de las determinaciones de tensión arterial diastólica (TAD) se ha detectado diferencias entre las dos primeras determinaciones (basal y T(0)) y las dos últimas (T120 y T240). En la tensión arterial media (TAM) también se ha detectado diferencias entre T(0) y T(120). Asimismo destacar que en las determinaciones de presión venosa central (PVC), gasto cardiaco (GC), volumen sanguíneo intratorácico (ITBV) y agua pulmonar extravascular (EVLW) existen diferencias entre la determinación basal y el resto, sea en su totalidad o en la mayor parte de ellas.

1.1.2 Parámetros de intercambio respiratorio (tablas 10-12):

Los tres parámetros recogidos han detectado diferencias estadísticamente significativas entre la determinación basal y el resto, sea en su totalidad o en gran parte de ellas. Asimismo, en el caso del pH se han observado otras dos diferencias entre diversas evaluaciones.

1.1.3 Parámetros de mecánica respiratoria (tablas 13 y 14):

En los dos parámetros recogidos (presión pico y presión meseta de la vía aérea) se han observado diferencias estadísticamente significativas entre la determinación basal y el resto de determinaciones, o al menos en la mayor parte de ellas.

1.1.1. Parámetros hemodinámicos:

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº1	108	99	112	111	103	102	101
“ nº2	84	84	101	99	98	95	106
“ nº3	83	91	89	93	95	94	91
“ nº4	84	92	108	110	114	105	108
“ nº5	92	92	92	103	103	107	104
“ nº6	71	71	74	75	- *	- *	- *
“ nº7	90	96	95	93	95	92	88
“ nº8	100	102	104	102	107	113	117
“ nº9	89	98	95	99	112	113	118
“ nº10	83	82	88	90	93	96	97
x±SD	88.4±10.19	92.8±6.69	95.8±11.1	97.5±10.5	102.2±7.63	101.89±8.1	103.33±10.39

Tabla 1.- tensión arterial sistólica (TAS) en grupo control. En mmHg
 * falleció durante el experimento por fibrilación ventricular
 No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº1	71	61	79	78	68	67	73
“ nº2	54	51	69	67	62	60	84
“ nº3	47	52	53	53	61	65	65
“ nº4	68	64	72	75	82	75	76
“ nº5	43	41	48	54	58	63	65
“ nº6	51	46	49	51	- *	- *	- *
“ nº7	51	58	54	56	57	56	53
“ nº8	45	42	44	42	55	72	70
“ nº9	55	63	62	74	86	89	92
“ nº10	43	42	44	47	50	56	60
x±SD	52.8±9.78(a)	52.6±9.35(b)	57.4±12.4	59.7±12.77	64.33±12.23	67.0±10.51	70.89±12.02

Tabla 2.- tensión arterial diastólica (TAD) en grupo control. En mmHg
 * falleció durante el experimento por fibrilación ventricular
 (a) d.e.s. ($p < 0.05$) entre el T basal y T(240).
 (b) d.e.s. ($p < 0.05$) entre el T(0) , T(120) y T (240).

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°1	90	80	96	95	86	85	89
“ n°2	68	64	84	82	79	76	95
“ n°3	60	65	65	66	75	79	78
“ n°4	77	79	91	95	100	92	95
“ n°5	57	57	63	71	75	80	82
“ n°6	63	57	63	65	- *	- *	- *
“ n°7	71	79	74	76	78	74	69
“ n°8	67	63	65	63	80	94	92
“ n°9	67	76	75	88	100	102	105
“ n°10	62	62	65	68	72	77	81
x±SD	68.2±9.55	69.4±8.93(a)	74.1±12.28	76.9±12.35	82.77±10.52	84.33±9.63	87.33±10.87

Tabla 3.- tensión arterial media (TAM) en grupo control. En mmHg

* falleció durante el experimento por fibrilación ventricular

(a) d.e.s. ($p < 0.05$) entre el T(0) y el T(120)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°1	113	116	138	142	130	126	125
“ n°2	98	116	162	166	170	151	161
“ n°3	97	109	125	110	102	98	101
“ n°4	126	131	123	113	119	114	107
“ n°5	125	143	114	121	126	123	111
“ n°6	64	65	57	54	- *	- *	- *
“ n°7	77	103	100	98	92	92	86
“ n°8	70	71	75	68	82	95	101
“ n°9	122	136	126	121	109	109	111
“ n°10	84	84	87	91	92	94	91
x±SD	97.6±23.31	112.1±23.67	110.7±31.29	108.4±32.98	113.56±26.74	111.33±19.54	110.44±22.17

Tabla 4.- frecuencia cardiaca (Fc) en grupo control. En latidos por minuto (l.p.m.)

* falleció durante el experimento por fibrilación ventricular

No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°1	4	4	7	14	10	11	11
“ n°2	2	6	8	10	12	12	13
“ n°3	5	5	7	10	13	13	14
“ n°4	3	6	9	11	14	15	15
“ n°5	1	3	6	9	12	12	12
“ n°6	3	4	7	9	- *	- *	- *
“ n°7	5	8	9	11	12	10	12
“ n°8	9	10	14	13	15	20	17
“ n°9	2	3	5	8	11	12	12
“ n°10	3	3	5	7	9	10	11
x±SD	3.7±2.26(a)	5.3±2.44(b)	7.7±2.62(c)	10.2±2.14	12±1.87(c)	12.78±3.11	13±2

Tabla 5.- presión venosa central (PVC) en grupo control. En mmHg

* falleció durante el experimento por fibrilación ventricular

(a) d.e.s. ($p<0.05$): entre el T basal y el resto de determinaciones

(b) d.e.s. ($p<0.05$): entre el T(0) y el resto de determinaciones

(c) d.e.s. ($p<0.05$): entre el T(30) y determinaciones a partir de T(120)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°1	4.64	4.15	5.69	5.49	5.41	5.15	5.16
“ n°2	3.96	4.14	6.13	6.09	5.69	5.33	6.01
“ n°3	2.94	3.16	3.55	3.56	3.75	3.63	3.31
“ n°4	4.67	5.10	5.45	5.48	5.41	5.01	5.02
“ n°5	5.15	5.54	5.93	6.21	6.23	6.35	5.76
“ n°6	2.26	2.27	2.45	2.38	- *	- *	- *
“ n°7	3.17	3.87	4.07	4.28	4.29	4.10	3.93
“ n°8	3.35	3.59	3.82	3.68	4.39	5.00	4.60
“ n°9	4.07	4.91	4.51	4.82	4.02	3.89	3.78
“ n°10	2.80	2.96	3.42	3.48	3.57	3.46	3.49
x±SD	3.70±0.94(a)	4.15±0.88	4.50±1.244	4.54±1.274	4.75±0.949	4.65±0.948	4.56±0.989

Tabla 6.- gasto cardiaco (GC) en grupo control. En litros/minuto.

* falleció durante el experimento por fibrilación ventricular

(a) d.e.s. ($p<0.05$) entre la determinación basal con las determinaciones entre T(30) y

T(120)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°1	459	468	529	518	540	511	523
“ n°2	446	452	544	570	509	499	533
“ n°3	352	379	394	382	419	392	372
“ n°4	527	565	505	585	590	576	574
“ n°5	542	607	662	651	635	603	611
“ n°6	431	415	462	485	- *	- *	- *
“ n°7	426	482	453	468	460	441	450
“ n°8	494	515	545	572	584	590	465
“ n°9	441	521	497	518	507	507	492
“ n°10	384	378	437	431	431	427	433
x±SD	450.2±59.07(a)	485.2±77.09	502.8±74.43	518.0±79.89	519.4±74.69	505.1±74.91	494.7±74.02

Tabla 7.- volumen sanguíneo intratorácico (ITBV) en grupo control. En mL/m².

* falleció durante el experimento por fibrilación ventricular

(a) d.e.s. ($p < 0.05$) entre T basal y las determinaciones T(60), T(120) y T(180).

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°1	295	448	441	409	373	367	369
“ n°2	226	413	426	418	417	424	418
“ n°3	222	302	294	292	277	274	268
“ n°4	319	496	483	475	439	417	427
“ n°5	375	514	476	443	408	395	399
“ n°6	435	594	562	550	- *	- *	- *
“ n°7	210	311	327	315	297		
“ n°8	283	411	405	395	359	354	354
“ n°9	258	368	351	345	336	315	304
“ n°10	245	359	339	314	303	304	303
x±SD	270.3±53.4(a)	402.4±74.9(b)	393.5±68.3(c)	378.4±64.2(d)	356.55±57.5	346.77±58.6	344.77±63.3

Tabla 8: agua pulmonar extravascular (EVLW) en grupo control. En mL/Kg

* falleció durante el experimento por fibrilación ventricular

(a) d.e.s. ($p < 0.05$) entre T basal y el resto de determinaciones

(b) d.e.s. ($p < 0.05$) entre T(0) y las determinaciones T(180) y T(240)

(c) d.e.s. ($p < 0.05$) entre T(30) y las determinaciones T(120), T(180) y T(240)

(d) d.e.s. ($p < 0.05$) entre T(60) y las tres determinaciones siguientes

T(min)	0 a 30	30' a 60	60 a 120	120 a 180	180 a 240
Cerdo nº1	14	64	72	12	-4
“ nº2	-32	24	18	26	10
“ nº3	12	20	36	5	0
“ nº4	34	12	9	21	11
“ nº5	40	50	11	-1	1
“ nº6	14	64	- *	- *	- *
“ nº7	-26	16	1	-7	6
“ nº8	16	4	15	3	6
“ nº9	26	16	36	22	10
“ nº10	76	66	35	13	4
X±SD	27.6±29.78	29.6±22.14	21.88±13.93	9.77±11.34	2±6.87

Tabla 9: velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular (EVLW). Expresado en ml/hora.

* falleció durante el experimento por fibrilación ventricular

No d.e.s. ($p < 0.05$)

1.1.2. parámetros de intercambio gaseoso

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº1	206	152	118	148	168	186	186
“ nº2	178	93	87	61	71	65	71
“ nº3	573	346	341	366	458	473	470
“ nº4	381	253	276	275	270	291	313
“ nº5	265	133	138	155	188	206	160
“ nº6	426	151	176	198	163	- *	- *
“ nº7	551	290	255	278	351	361	408
“ nº8	423	106	112	122	163	151	165
“ nº9	305	108	90	235	106	112	126
“ nº10	158	100	81	94	105	101	95
x±SD	346.6±148.5(a)	175.6±95.15	167.4±91.8	193.2±95.1	204.3±121.3	216.2±134.52	221.5±141.82

Tabla 10: relación presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (PaO_2/FiO_2) en el grupo control.

* falleció durante el experimento por fibrilación ventricular

(a) d.e.s. ($p < 0.05$) entre la determinación basal y el resto de determinaciones.

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°1	46	51	52	52	47	49	47
“ n°2	55	65	73	75	75	66	58
“ n°3	31	40	40	43	43	40	39
“ n°4	45	50	51	50	51	49	45
“ n°5	48	58	57	60	56	55	55
“ n°6	33	36	36	35	36	- *	- *
“ n°7	34	40	40	41	40	39	38
“ n°8	29	38	42	43	42	41	41
“ n°9	43	51	49	42	48	47	45
“ n°10	45	50	52	53	51	51	49
x±SD	40.9±8.58(a)	49.2±8.87	44.2±18.29	49.4±11.55	44.9±17.21	48.55±8.48	46.33±6.83

Tabla 11: presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO₂) en el grupo control. En mmHg
 * falleció durante el experimento por fibrilación ventricular
 (a) d.e.s. (p<0.05) entre la determinación basal y el resto de determinaciones, salvo la última.

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°1	7.37	7.32	7.32	7.31	7.31	7.34	7.37
“ n°2	7.24	7.20	7.14	7.13	7.11	7.12	7.17
“ n°3	7.50	7.41	7.40	7.38	7.35	7.38	7.40
“ n°4	7.38	7.34	7.33	7.33	7.32	7.33	7.38
“ n°5	7.36	7.28	7.28	7.26	7.25	7.26	7.30
“ n°6	7.49	7.44	7.46	7.47	7.47	- *	- *
“ n°7	7.52	7.47	7.48	7.46	7.45	7.46	7.47
“ n°8	7.48	7.41	7.36	7.35	7.34	7.36	7.38
“ n°9	7.33	7.27	7.28	7.33	7.31	7.35	7.38
“ n°10	7.32	7.32	7.23	7.22	7.25	7.26	7.30
x±SD	7.39±0.09(a)	7.33±0.083	7.32±0.10	7.32±0.10	7.31±0.10(b)	7.31±0.09	7.35±0.08(c)

Tabla 12: pH arterial en el grupo control.
 * falleció durante el experimento por fibrilación ventricular
 (a) d.e.s. (p<0.05) entre la determinación basal y el resto de determinaciones, salvo la última
 (b) d.e.s. (p<0.05) entre T(120) y los T(180) y T(240)
 (c) d.e.s. (p<0.05) entre T(240) y las determinaciones T(60), T(120) y T(180)

1.1.3. *parámetros de mecánica respiratoria:*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº1	-	31	26	25	25	24	25
“ nº2	23	30	29	31	28	28	28
“ nº3	12	19	18	18	18	16	17
“ nº4	19	24	22	21	22	22	22
“ nº5	19	25	23	22	22	22	23
“ nº6	24	31	27	27	27	- *	- *
“ nº7	18	25	23	22	23	23	22
“ nº8	17	26	24	23	22	22	22
“ nº9	19	25	23	23	23	22	22
“ nº10	25	28	26	25	24	25	26
x±SD	19.55±4.0(a)	25.25±3.19(b)	24.1±3.07	23.7±3.56	23.4±2.83	22.66±3.2	23±3.12

Tabla 13: presión pico en la vía aérea (Pp) en el grupo control. En cmH₂O.

* falleció durante el experimento por fibrilación ventricular

(a) d.e.s. ($p < 0.05$) entre la determinación basal y el resto, salvo T(60).

(b) d.e.s. ($p < 0.05$) entre T(0) y el resto de determinaciones, salvo T(60).

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº1	-	-	17	17	17	17	17
“ nº2	15	18	19	20	19	19	19
“ nº3	7	12	12	12	12	11	12
“ nº4	12	15	14	14	14	14	14
“ nº5	11	14	14	14	15	15	14
“ nº6	15	17	17	17	17	- *	- *
“ nº7	10	15	15	15	15	15	14
“ nº8	10	16	15	14	14	15	14
“ nº9	11	15	14	15	15	14	14
“ nº10	15	16	15	16	15	16	16
x±SD	11.77±2.7(a)	15.13±1.727	15.2±1.98	15.4±2.22	15.3±1.94	15.11±2.2	14.88±2.08

Tabla 14: presión meseta en la vía aérea (Pm) en el grupo control. En cmH₂O.

* falleció durante el experimento por fibrilación ventricular

(a) d.e.s. ($p < 0.05$) entre la determinación basal y el resto.

1.2 GRUPO DOPAMINA: 5 CERDOS

El peso medio de los cerdos incluidos en este grupo ha sido de 30.4 ± 4.39 kg; siendo el volumen tidal medio utilizado en su ventilación de 304 ± 43.9 ml.

1.2.1 parámetros hemodinámicos (tabla 15-23):

Solo en dos parámetros (presión venosa central y agua pulmonar extravascular) se han detectado diferencias estadísticamente significativas.

En el resto de parámetros no se han observado diferencias.

1.2.2 parámetros de intercambio respiratorio (tablas 24-26):

Ausencia de diferencias en los parámetros recogidos.

1.2.3 parámetros de mecánica respiratoria (tablas 27 y 29):

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas, aunque si existe una tendencia a que las determinaciones basales sean de menor cuantía con respecto al resto de determinaciones.

1.2.1 parámetros hemodinámicos:

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº11	89	87	83	84	79	76	66
“ nº12	104	102	102	100	109	107	100
“ nº13	92	92	87	86	85	84	77
“ nº14	105	109	110	112	109	107	110
“ nº15	84	86	88	88	87	86	89
x±SD	94.8±9.311	95.2±9.985	94±11.467	94±11.832	93.8±14.184	92±14.195	88.4±17.558

Tabla 15.- tensión arterial sistólica (TAS) en el grupo de dopamina. En mmHg
No d.e.s. ($p<0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº11	45	49	45	48	47	48	39
“ nº12	81	80	78	77	87	82	77
“ nº13	58	61	56	55	57	56	58
“ nº14	57	62	63	67	65	68	71
“ nº15	40	42	43	44	47	47	60
x±SD	56.2±15.865	58.8±14.51	57±14.3	58.2±13.664	60.6±16.577	60.2±14.805	61±14.577

Tabla 16.- tensión arterial diastólica (TAD) en el grupo de dopamina. En mmHg
No d.e.s. ($p<0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº11	62	67	63	65	64	64	54
“ nº12	95	93	92	91	100	97	91
“ nº13	78	79	74	72	73	73	70
“ nº14	74	79	83	85	81	85	88
“ nº15	51	54	58	59	63	63	75
x±SD	72±16.658	74.4±14.656	74±13.982	74.4±13.409	76.2±15.189	76.4±14.519	75.6±14.91

Tabla 17.- tensión arterial media (TAM) en el grupo de dopamina. En mmHg
No d.e.s. ($p<0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº11	81	77	74	76	65	65	57
“ nº12	100	94	81	96	103	95	98
“ nº13	100	103	93	90	86	82	80
“ nº14	116	119	119	120	116	118	119
“ nº15	97	98	99	92	88	82	94
x±SD	98.8±12.438	98.2±15.18	93.2±17.441	94.8±15.975	91.6±19.217	88.4±19.68	89.6±22.963

Tabla 18.- frecuencia cardiaca (Fc) en el grupo de dopamina. En latidos por minuto (l.p.m.).
No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº11	7	10	12	14	14	11	8
“ nº12	6	7	9	11	11	12	13
“ nº13	8	8	9	10	11	12	12
“ nº14	6	7	9	11	13	14	15
“ nº15	4	4	6	7	7	6	6
x±SD	6.2±1.483	7.2±2.168(a)	9±2.121	10.6±2.51	11.2±2.683	11±3	10.8±3.701

Tabla 19.- presión venosa central (PVC) en el grupo de dopamina. En mmHg
(a): d.e.s. ($p < 0.05$) entre T basal y T(30), T(60) y T(120).

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº11	4.08	3.61	3.48	3.42	3.20	2.89	2.55
“ nº12	3.35	3.22	3.13	3.59	3.80	3.54	3.51
“ nº13	4.47	4.81	4.41	4.11	3.78	3.67	3.49
“ nº14	5.14	5.43	5.14	5.32	5.00	5.01	4.97
“ nº15	3.69	3.90	4.16	4.19	3.80	3.90	4.71
x±SD	4.14±0.696	4.19±0.906	4.06±0.79	4.12±0.744	3.91±0.658	3.8±0.772	3.84±0.991

Tabla 20.- gasto cardiaco (GC) en el grupo de dopamina. En Litros/min
No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°11	558	518	521	523	536	540	520
“ n°12	434	447	476	484	460	438	438
“ n°13	503	534	535	513	480	459	460
“ n°14	497	553	535	561	545	527	514
“ n°15	466	504	469	505	398	462	532
x±SD	491.6±46.209	511.2±40.27	507.2±32.283	517.2±28.376	483.8±60.027	485.2±45.285	492.8±41.246

Tabla 21.- volumen sanguineo intratoracico (ITBV) en el grupo de dopamina. En mL/m²
No d.e.s. (p<0.05)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°11	270	341	346	323	295	265	269
“ n°12	206	316	314	328	301	298	301
“ n°13	253	356	351	349	322	314	298
“ n°14	252	387	359	331	305	312	305
“ n°15	338	469	447	434	436	439	395
x±SD	263.8±47.8(a)	373.8±59.1	363.4±49.7	353±46.3	331.8±59.1	325.6±66.3	313.6±47.6

Tabla 22.- agua pulmonar extravascular (EVLW) en el grupo de dopamina. En mL/kg
(a): d.e.s. (p<0.05) entre la determinación basal y la T(0), T(30) y T(60).

T(min)	0-30	30-60	60-120	120-180	180-240
Cerdo n°11	-10	46	28	30	-4
“ n°12	4	-28	27	3	-3
“ n°13	10	4	27	8	16
“ n°14	56	56	26	-7	7
“ n°15	44	26	-2	-3	44
x±SD	20.8±27.949	20.8±33.781	21.2±12.98	6.2±14.48	12±19.65

Tabla 23: velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular (EVLW). En mL/hora.
No d.e.s. (p<0.05)

1.2.2 parámetros de intercambio gaseoso:

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº11	565	288	286	291	331	398	373
“ nº12	595	303	211	186	238	355	361
“ nº13	481	166	190	175	200	265	363
“ nº14	286	201	193	230	261	266	271
“ nº15	113	90	83	77	75	87	120
x±SD	408±204.24	209.6±88.24	192.6±72.597	191.8±78.732	221±94.533	274.2±119.42	297.6±107.50

*Tabla 24.- relación presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (Pao₂/fio₂) en el grupo de dopamina.
No d.e.s. (p<0.05)*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº11	32	35	36	34	35	34	35
“ nº12	26	28	29	30	31	29	28
“ nº13	25	27	26	26	26	26	23
“ nº14	45	48	50	51	46	48	43
“ nº15	47	52	51	53	51	49	45
x±SD	35±10.416	38±11.46	38.4±11.632	38.8±12.398	37.8±10.426	37.2±10.71	34.8±9.445

*Tabla 25.- presión arterial de anhídrido carbonico (PaCO₂) en el grupo de dopamina. En mmHg
No d.e.s. (p<0.05)*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº11	7.53	7.44	7.44	7.45	7.44	7.45	7.45
“ nº12	7.54	7.55	7.55	7.54	7.51	7.52	7.54
“ nº13	7.59	7.59	7.59	7.58	7.59	7.59	7.60
“ nº14	7.35	7.32	7.31	7.31	7.33	7.32	7.35
“ nº15	7.36	7.31	7.30	7.29	7.30	7.33	7.36
x±SD	7.47±0.111	7.44±0.128	7.43±0.133	7.43±0.131	7.43±0.121	7.44±0.117	7.46±0.109

*Tabla 26.- pH en el grupo de dopamina.
No d.e.s. (p<0.05)*

1.2.3. parámetros de mecánica respiratoria:

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº11	15	21	21	21	21	22	22
“ nº12	16	24	24	22	20	18	18
“ nº13	15	21	19	18	18	17	16
“ nº14	21	24	21	22	20	21	21
“ nº15	22	25	23	23	22	23	22
x±SD	17.8±3.421	23±1.871	21.6±1.949	21.2±1.924	20.2±1.483	21.2±2.588	19.8±2.683

Tabla 27.- presión pico en la vía aérea (P_p) en el grupo de dopamina. En cmH_2O .
No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº11	9	14	14	14	14	15	15
“ nº12	10	16	16	16	14	13	13
“ nº13	10	15	15	15	14	14	12
“ nº14	14	15	15	15	13	14	14
“ nº15	15	15	15	16	15	15	15
x±SD	11.6±2.70(a)	15±0.70	15±0.70	15.2±0.83	14±0.70	14.2±0.83	13.8±1.30

Tabla 28.- presión meseta en la vía aérea (P_m) en el grupo de dopamina. En cmH_2O .
No d.e.s. ($p < 0.05$)

1.3 GRUPO PEEP: 5 CERDOS

El peso medio de los animales incluidos en este grupo se ha situado en los 30.6 ± 0.89 kg. Siendo el volumen tidal medio usado en su ventilación de 306 ± 8.9 ml.

1.3.1 parámetros hemodinámicos (tablas 29-37):

Solo se han observado diferencias estadísticamente significativas en el caso de presión venosa central (PVC) y agua pulmonar extravascular (EVLW).

En el resto no han aparecido diferencias. Destacar la elevada velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular en los primeros 30 minutos, aunque sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

1.3.2 parámetros de intercambio respiratorio (tablas 38-40):

Han aparecido diferencias estadísticamente significativas en el parámetro de relación P_{O_2}/F_{iO_2} entre el T(180) y el resto de determinaciones, salvo la basal.

1.3.3 parámetros de mecánica respiratoria (tablas 41 y 42):

En ambos parámetros a estudiar, presión pico y presión meseta de la vía aérea, han aparecido diferencias estadísticamente significativas.

1.3.1 parámetros hemodinámicos:

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº16	60	74	78	78	81	89	96
“ nº17	92	91	91	93	93	86	90
“ nº18	93	99	94	93	96	-	102
“ nº19	71	82	87	95	100	104	104
“ nº20	87	77	87	87	92	90	85
x±SD	80.6±14.5	81±7.43	87.4±6.02	89.2±6.94	92.4±7.09	92.25±8.01	95.4±7.98

*Tabla 29.- tensión arterial sistólica (TAS) en el grupo de PEEP. En mmHg
No d.e.s. (p<0.05)*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº16	30	36	47	48	50	59	65
“ nº17	47	48	45	49	51	52	50
“ nº18	52	53	56	60	52	-	71
“ nº19	46	53	60	71	66	82	80
“ nº20	47	49	47	47	78	50	46
x±SD	44.4±8.385	46.5±7.326	51±6.595	55±10.368	59.6±12.095	60.75±14.683	62.40±14.258

*Tabla 30.- tensión arterial diastólica (TAD) en el grupo de PEEP. En mmHg
No d.e.s. (p<0.05)*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº16	46	54	63	64	68	76	82
“ nº17	64	64	61	65	67	66	65
“ nº18	68	71	70	73	79	-	85
“ nº19	57	67	74	83	90	94	93
“ nº20	60	62	63	63	71	68	62
x±SD	59±8.367	61.7±5.56	66.2±5.541	69.8±8.289	75±9.618	76±12.754	77.4±13.353

*Tabla 31.- tensión arterial media (TAM) en el grupo de PEEP. En mmHg
No d.e.s. (p<0.05)*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°16	67	83	77	74	69	66	68
“ n°17	101	107	94	93	100	91	89
“ n°18	115	111	141	139	160	-	177
“ n°19	94	109	102	107	104	107	103
“ n°20	117	106	99	99	90	96	90
x±SD	98.8±20.204	101.2±12.23	102.6±23.544	102.4±23.808	104.6±33.805	90±17.34	105.4±41.944

Tabla 32.- frecuencia cardiaca (Fc) en el grupo de PEEP. En latidos por minuto (l.p.m.)
No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°16	3	4	6	7	9	10	11
“ n°17	2	2	6	8	10	10	10
“ n°18	5	6	12	12	15	-	15
“ n°19	4	6	11	13	14	15	15
“ n°20	3	2	9	9	11	13	10
x±SD	3.4±1.14(a)	3.5±1.915(b)	8.8±2.775	9.8±2.588	11.8±2.588	12±2.449	12.2±2.588

Tabla 33.- presión venosa central (PVC) en el grupo de PEEP. En mmHg
(a): d.e.s. ($p < 0.05$) entre la determinación basal y T(120), T(180) y T(240)
(b): d.e.s. ($p < 0.05$) entre T(0) y T(240)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°16	2.81	3.85	3.38	3.26	3.13	3.11	3.04
“ n°17	4.10	4.57	3.74	4.14	3.86	3.73	3.62
“ n°18	4.29	4.44	4.19	4.47	4.41	4.28	4.45
“ n°19	4.71	6.22	5.95	5.95	5.55	5.61	5.73
“ n°20	3.87	4.76	4.44	4.38	4.50	4.83	4.00
x±SD	3.95±0.71	4.76±0.880	4.34±0.988	4.44±0.97	4.29±0.891	4.31±0.966	4.16±1.014

Tabla 34.- gasto cardiaco (GC) en el grupo de PEEP. En Litros/min
No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº16	422	483	455	434	458	462	450
“ nº17	531	548	529	588	541	530	515
“ nº18	450	392	403	437	401	410	367
“ nº19	647	773	762	759	712	732	704
“ nº20	485	618	616	623	633	677	596
x±SD	507±88.2	562.8±144.04	553±141.7	568.2±136.9	549±126.3	562.2±138.0	526.4±130.1

Tabla 35.- volumen sanguíneo intratorácico (ITBV) en el grupo de PEEP. En mL/m²
No d.e.s. (p<0.05)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº16	259	430	311	298	300	289	291
“ nº17	278	398	362	338	328	305	314
“ nº18	345	464	416	417	393	374	374
“ nº19	433	550	468	498	482	478	480
“ nº20	234	390	358	365	355	390	359
x±SD	309.8±80.24(a)	446.4±64.8	383±60.34	383.2±77.38	371.6±70.62	367.2±75.54	363.6±73.15

Tabla 36.- agua pulmonar extravascular (EVLW) en el grupo de PEEP. En ml/kg
(a): d.e.s. (p<0.05) entre determinación basal y T(0)

T(min)	0-30	30-60	60-120	120-180	180-240
Cerdo nº16	238	26	-2	11	-2
“ nº17	72	48	10	23	-9
“ nº18	96	-2	24	17	0
“ nº19	164	-60	16	4	-2
“ nº20	64	-14	10	-35	31
x±SD	126.8±73.561	-0.4±41.167	11.6±9.52	4.4±23.21	3.6±15.69

Tabla 37.- velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular (EVLW) en el grupo de PEEP. En ml/hora.
No d.e.s. (p<0.05)

1.3.2 parámetros de intercambio gaseoso:

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº16	222	321	360	351	285	341	380
“ nº17	194	383	495	525	511	483	528
“ nº18	480	443	493	516	533	545	548
“ nº19	82	232	333	333	341	220	248
“ nº20	370	390	420	436	450	430	421
x±SD	269.6±156.1	353.8±80.67	420.2±74.36	432.2±89.55	424±107.62	403.8±127.1(a)	425±121.5

*Tabla 38.- relación presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (Pao₂/fio₂) en el grupo de PEEP.
(a): d.e.s. (p<0.05) entre T(180) y el resto de determinaciones , salvo la basal.*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº16	48	50	53	51	50	50	50
“ nº17	45	43	41	41	41	43	40
“ nº18	39	42	46	51	51	53	54
“ nº19	54	51	50	49	46	47	47
“ nº20	36	32	37	36	37	33	34
x±SD	44.4±7.16	43.6±7.63	45.4±6.50	45.6±6.76	45±5.95	45.2±7.75	45±8

*Tabla 39.- presión arterial de anhídrido carbonico (PaCO₂) en el grupo de PEEP. En mmHg
No d.e.s. (p<0.05)*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº16	7.31	7.24	7.23	7.25	7.27	7.29	7.33
“ nº17	7.36	7.38	7.39	7.39	7.37	7.36	7.39
“ nº18	7.39	7.36	7.33	7.30	7.28	7.28	7.27
“ nº19	7.25	7.28	7.30	7.34	7.38	7.39	7.39
“ nº20	7.43	7.41	7.38	7.36	7.38	7.42	7.39
x±SD	7.34±0.07	7.33±0.071	7.32±0.065	7.32±0.054	7.33±0.056	7.34±0.061	7.35±0.053

*Tabla 40.- pH en el grupo de PEEP.
No d.e.s. (p<0.05)*

1.3.3 parámetros de mecánica respiratoria:

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº16	25	29	27	28	29	28	28
“ nº17	21	25	28	27	27	27	26
“ nº18	17	24	27	27	27	27	27
“ nº19	28	34	33	31	32	32	32
“ nº20	25	29	33	33	33	32	32
x±SD	23.2±4.26(a)	28.2±3.962	29.6±3.13	29.2±2.683	29.6±2.793	29.2±2.588	29±2.828

*Tabla 41.- presión pico en la vía aérea (Pp) en el grupo de PEEP. En cmH₂O.
(a): d.e.s. (p<0.05) entre determinación basal y T(0)*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº16	17	20	23	23	24	24	24
“ nº17	15	17	23	23	22	22	22
“ nº18	10	15	23	22	22	22	22
“ nº19	19	22	26	26	26	26	26
“ nº20	13	15	22	22	22	22	22
x±SD	14.8±3.49(a)	17.8±3.11(b)	23.4±1.51	23.2±1.64	23.2±1.78	23.2±1.78	23.2±1.78

*Tabla 42.- presión meseta en la vía aérea (Pm) en el grupo de PEEP. En cmH₂O
(a): d.e.s. (p<0.05) entre la determinación basal y el resto.
(b): d.e.s. (p<0.05) entre T(0) y T(120), T(180) y T(240)*

1.4 GRUPO SOBREDISTENSION: 5 CERDOS

El peso medio de los animales incluidos en este grupo se ha situado en los 28.8 ± 4.55 kg. Siendo el volumen tidal medio usado en su ventilación de 288 ± 45.49 ml.

1.4.1 parámetros hemodinámicos (tablas 43-49):

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de tensión arterial diastólica (TAD), presión venosa central (PVC), gasto cardiaco (GC) y agua pulmonar extravascular (EVLW).

Destacar que en la velocidad de aclaramiento, pese a no existir diferencias estadísticas, si aparece un gran incremento de ésta en los primeros 30 minutos.

1.4.2 parámetros de intercambio respiratorio (tablas 50-53):

En la relación P_{O_2}/f_{iO_2} existen diferencias estadísticas entre la última determinación y de T(0) a T(60). Caso similar ocurre en el caso del pH donde existen diferencias entre T(120) y T(240).

En el caso de la presión arterial de CO_2 no han aparecido diferencias estadísticas.

1.4.3 parámetros de mecánica respiratoria (tablas 54-55):

Solo aparecen diferencias estadísticamente significativas en el caso de la presión pico de la vía aérea entre la última determinación y T(60).

1.4.1 parámetros hemodinámicos

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°21	82	85	84	88	90	91	88
“ n°22	82	92	90	88	91	76	73
“ n°23	85	94	89	92	86	85	83
“ n°24	109	115	129	124	147	183	132
“ n°25	99	96	90	96	84	98	86
x±SD	91.4±12.09	96.4±11.19	96.4±18.39	97.6±15.12	97.6±27.8	106.6±43.46	92.4±22.87

*Tabla 43.- tensión arterial sistólica (TAS) en el grupo de sobredistensión. En mmHg
No d.e.s. (p<0.05)*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°21	51	57	59	63	66	69	66
“ n°22	49	55	50	49	50	51	46
“ n°23	47	56	50	53	57	51	52
“ n°24	61	69	99	96	120	140	105
“ n°25	59	64	72	67	65	57	56
x±SD	53.4±6.22(a)	60.2±6.058	66±20.53	65.6±18.48	71.6±27.82	73.6±37.839	65±23.51

*Tabla 44.- tensión arterial diastólica (TAD) en el grupo de sobredistension. En mmHg
(a): d.e.s. (p<0.05) entre determinación basal y T(0)*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°21	67	73	74	73	79	81	78
“ n°22	64	75	70	70	68	67	62
“ n°23	63	75	66	70	73	68	68
“ n°24	80	84	116	112	134	160	120
“ n°25	76	81	80	80	75	74	71
x±SD	70±7.58	77.6±4.66	81.2±20.13	81±17.804	85.8±27.23	90±39.52	79.8±23.19

*Tabla 45.- tensión arterial media (TAM) en el grupo de sobredistension. En mmHg
No d.e.s. (p<0.05)*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°21	100	73	90	86	82	81	82
“ n°22	117	75	127	117	102	90	82
“ n°23	107	75	109	101	94	84	79
“ n°24	123	84	107	113	161	158	130
“ n°25	134	81	111	122	112	109	102
x±SD	116.2±13.33	130.4±30.83	108.8±13.16	107.8±14.44	110.2±30.45	104.4±31.87	95±21.61

Tabla 46.- frecuencia cardiaca (Fc) en el grupo de sobredistensión. En latidos por minuto (l.p.m.)
No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°21	3	6	7	3	4	9	6
“ n°22	3	8	11	11	13	13	11
“ n°23	7	10	13	11	13	12	12
“ n°24	3	7	8	9	4	10	11
“ n°25	2	5	5	6	7	8	9
x±SD	3.6±1.94(a)	7.2±1.92	8.8±3.19	8±3.46	8.2±4.55	10.4±2.07	9.8±2.38

Tabla 47.- presión venosa central (PVC) en el grupo de sobredistensión. En cmH₂O.
(a): d.e.s. ($p < 0.05$) entre determinación basal y T(0) y T(180)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°21	3.1	3.87	3.53	3.50	2.81	2.67	2.77
“ n°22	4.63	5.08	5.01	5.01	4.44	3.76	3.22
“ n°23	3.41	4.62	4.33	4.42	3.70	3.58	3.28
“ n°24	5.02	6.29	4.71	5.67	5.87	6.11	4.93
“ n°25	5.25	6.35	5.96	6.16	5.28	4.80	4.57
x±SD	4.28±0.969	5.24±1.074(a)	4.7±0.892	4.95±1.045	4.42±1.219	4.18±1.315	3.75±0.939

Tabla 48.- gasto cardiaco (Gc) en el grupo de sobredistensión. En litros/min.
(a) d.e.s. ($p < 0.05$) entre T(0) y T(240)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°21	345	410	388	404	349	337	359
“ n°22	423	464	458	465	443	432	398
“ n°23	350	467	432	454	444	463	420
“ n°24	494	612	581	629	572	576	502
“ n°25	480	612	578	615	561	506	517
x±SD	418.4±69.99	513±93.17	487.4±87.72	513.4±101.88	473.8±93.08	462.8±88.67	439.2±67.99

Tabla 49.- índice volumen sanguíneo intratorácico (ITBV) en el grupo de sobredistensión. En mL/m².
No d.e.s. (p<0.05)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°21	212	338	266	250	198	211	210
“ n°22	258	383	343	347	313	285	249
“ n°23	234	435	385	392	329	325	285
“ n°24	289	415	361	347	368	350	327
“ n°25	242	375	374	383	366	341	326
x±SD	247±28.74(a)	389.2±37.49	345.8±47.27	343.8±56.3	314.8±69.46	302.4±56.84	279.4±50.52

Tabla 50.- agua pulmonar extravascular (EVLW) en el grupo de sobredistensión. En ml/kg. (a): d.e.s. (p<0.05) entre determinación basal y T(0)

T(min)	0-30	30-60	60-120	120-180	180-240
Cerdo n°21	144	32	52	-13	1
“ n°22	100	-14	63	4	40
“ n°23	80	-8	34	27	35
“ n°24	108	28	-21	17	23
“ n°25	2	-18	16	25	15
x±SD	86.8±52.75	4±24.04	29±32.99	12.4±16.94	23±15.85

Tabla 51.- velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular en el grupo de sobredistensión. En ml/h. No d.e.s. (p<0.05)

1.4.2.- parámetros de intercambio respiratorio:

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°21	241	136	190	251	425	490	480
“ n°22	413	107	122	132	188	365	465
“ n°23	436	112	117	128	225	266	425
“ n°24	451	195	280	295	328	340	475
“ n°25	386	138	188	200	221	333	385
x±SD	385.4±84.37	137.6±34.96	179.4±66.13	201.2±73.18	277.4±97.80	358.8±81.98	446±40.37(a)

*Tabla 52.- relación presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (Pao₂/fio₂) en el grupo de sobredistensión.
(a) d.e.s. (p<0.05) entre T(240) y T(0), T(30) y T(60).*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°21	71	53	58	64	61	61	56
“ n°22	39	41	43	46	42	38	37
“ n°23	41	39	42	44	44	41	39
“ n°24	39	42	40	42	41	41	40
“ n°25	43	45	47	47	46	42	39
x±SD	46.6±13.74	44±5.47	46±7.17	48.6±8.82	46.8±8.16	44.6±9.29	42.2±7.79

*Tabla 53.- presión arterial de anhídrido carbonico (PaCO₂) en el grupo de sobredistensión. En mmHg.
No d.e.s. (p<0.05)*

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo n°21	7.19	7.29	7.27	7.25	7.28	7.28	7.31
“ n°22	7.43	7.37	7.35	7.33	7.35	7.39	7.41
“ n°23	7.38	7.38	7.37	7.34	7.33	7.36	7.41
“ n°24	7.46	7.38	7.37	7.39	7.42	7.44	7.46
“ n°25	7.35	7.31	7.29	7.30	7.32	7.35	7.40
x±SD	7.36±0.105	7.34±0.042	7.33±0.046	7.32±0.051	7.34±0.051(a)	7.36±0.058	7.39±0.054

*Tabla 54.- pH en el grupo de sobredistensión.
(a) d.e.s. (p<0.05) entre T(120) y T(240)*

1.4.3.- parámetros de mecánica respiratoria:

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº21	20	24	25	23	23	24	22
“ nº22	19	26	25	25	22	22	22
“ nº23	19	30	28	27	27	26	24
“ nº24	13	17	18	17	15	16	15
“ nº25	17	22	21	20	19	18	17
x±SD	17.6±2.79	23.8±4.81	23.4±3.91	22.4±3.97(a)	21.2±4.49	21.2±4.14	20±3.80

Tabla 54.- presión pico (P_{pico}) en el grupo de sobredistensión. En cmH_2O
(a) d.e.s. ($p < 0.05$) entre T(60) y T(240)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Cerdo nº21	18	16	18	17	17	18	17
“ nº22	16	19	20	20	18	19	19
“ nº23	16	20	22	23	23	22	20
“ nº24	9	13	14	14	12	13	13
“ nº25	15	16	17	16	15	15	14
x±SD	14.8±3.42	16.8±2.77	18.2±3.03	18±3.53	17±4.06	17.4±3.50	16.6±3.05

Tabla 55.- presión meseta (P_m) en el grupo de sobredistensión. En cmH_2O .
No d.e.s. ($p < 0.05$)

2. EFECTOS DE LA APLICACIÓN DE PEEP, DOPAMINA Y SOBREDISTENSION:

A continuación se expondrán los resultados de los diferentes parámetros estudiados, mediante la comparación de los cuatro grupos.

2.1 SOBRE LOS PARAMETROS HEMODINAMICOS:

Ninguno de los parámetros incluidos en el estudio han dado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Mencionar que en el parámetro de velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular se obtienen valores más elevados en el grupo de PEEP y sobredistensión, sobre todo en los primeros 30 minutos (Observar grafico nº9). Pese a ello, en su análisis estadístico no se observan diferencias significativas.

2.2 SOBRE LOS PARAMETROS DE INTERCAMBIO GASEOSO:

Se han obtenido diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la relación PaO_2/FiO_2 entre el grupo control y en el que se ha aplicado PEEP, a partir de los 15 minutos de la inducción de la lesión pulmonar. Por el contrario no se han observado diferencias con respecto al grupo de dopamina y sobredistension.

No se han detectado diferencias en relación a los parámetros de $PaCO_2$ y pH.

2.3 SOBRE LOS PARAMETROS DE MECANICA RESPIRATORIA:

En ambos parámetros de presión de la vía aérea recogidos se han obtenido diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en el grupo de aplicación de PEEP con respecto al resto, a partir de los 15 minutos inclusive

2.1 SOBRE LOS PARAMETROS HEMODINAMICOS:

2.1.1 *tensión arterial sistólica:*

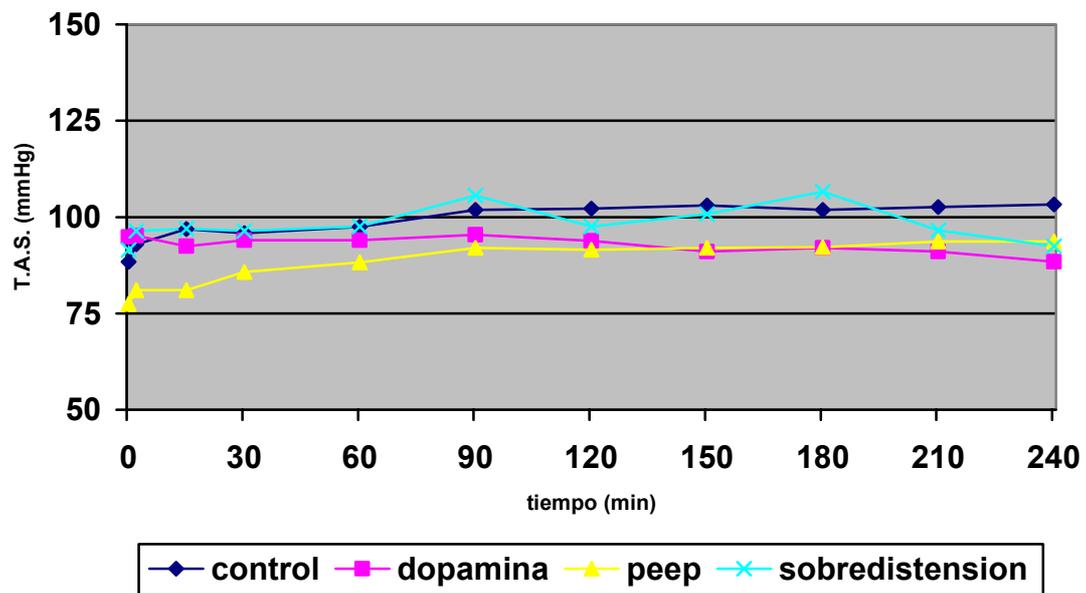


Grafico 1.- comparativa de la evolución de la tensión arterial sistólica entre los grupos. No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Control	88.4±10.19	92.89±6.69	95.8±11.1	97.5±10.5	102.2±7.63	101.89±8.1	103.33±10.39
Dopamina	94.8±9.311	95.2±9.985	94±11.467	94±11.832	93.8±14.184	92±14.195	88.4±17.558
PEEP	80.6±14.5	81±7.439	87.4±6.02	89.2±6.94	92.4±7.09	92.25±8.01	95.4±7.98
Sobredist.	91.4±12.09	96.4±11.19	96.4±18.39	97.6±15.12	97.6±27.8	106.6±43.46	92.4±22.87

Tabla 56.- resultados de la tensión arterial sistólica en los cuatro grupos. En mmHg No d.e.s. ($p < 0.05$)

2.1.2 *tensión arterial diastolica:*

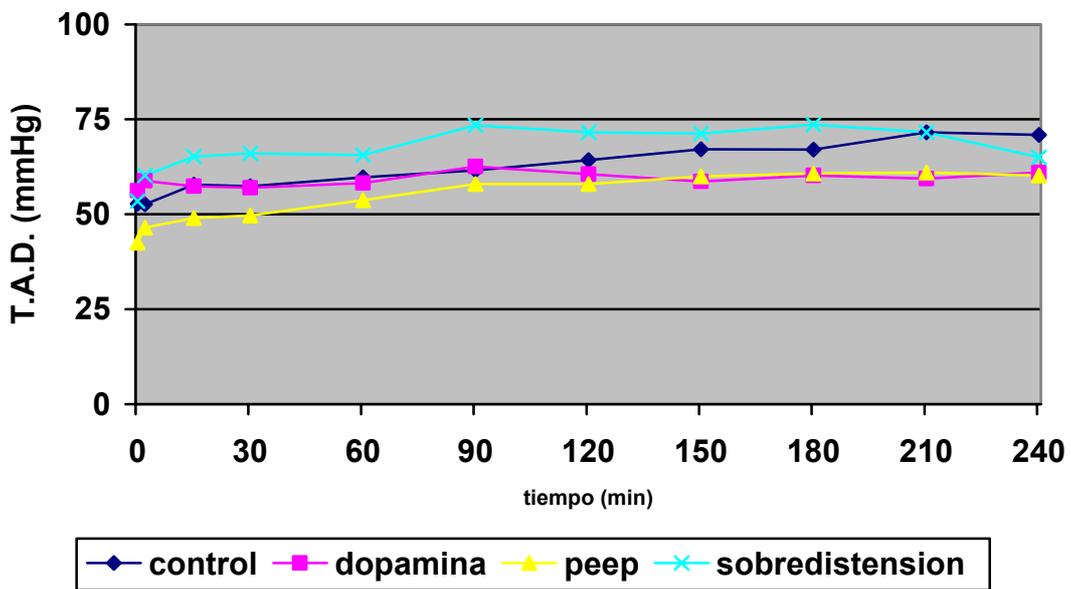


Grafico 2.- comparativa de la evolución de la tensión arterial diastolica entre los grupos.
No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Control	52.8±9.78	52.6±9.354	57.4±12.4	59.7±12.77	64.33±12.23	67.0±10.51	70.89±12.02
Dopamina	56.2±15.865	58.8±14.51	57±14.3	58.2±13.664	60.6±16.577	60.2±14.805	61±14.577
PEEP	44.4±8.385	46.5±7.326	51±6.595	55±10.368	59.6±12.095	60.75±14.683	62.40±14.258
Sobredist	53.4±6.22	60.2±6.058	66±20.53	65.6±18.48	71.6±27.82	73.6±37.839	65±23.51

Tabla 57.- resultados de la tensión arterial diastolica en los cuatro grupos. En mmHg
No d.e.s. ($p < 0.05$)

2.1.3 *tensión arterial media:*

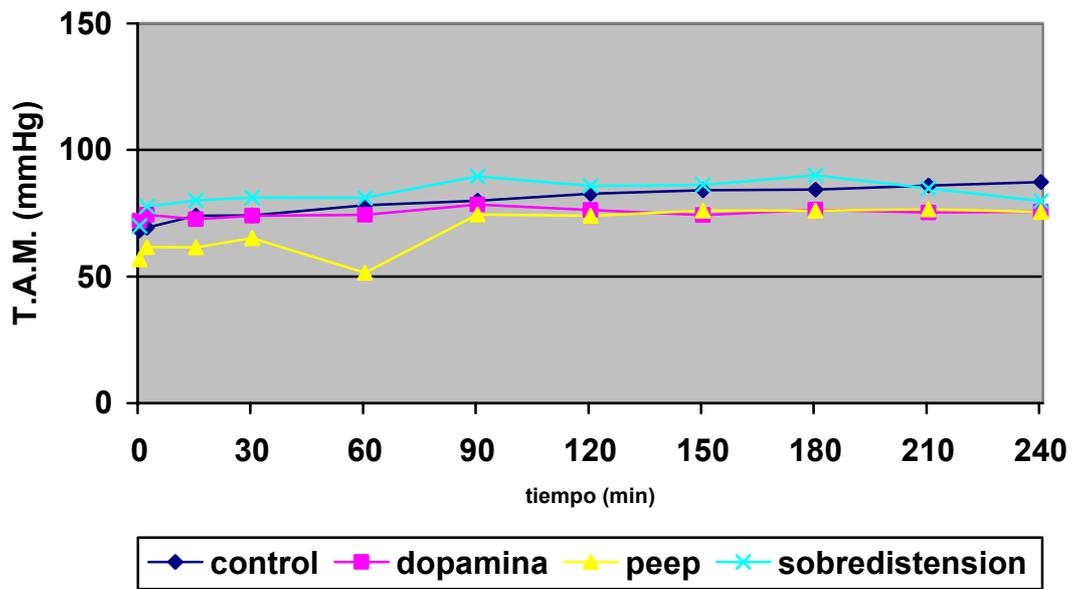


Grafico 3.- comparativa de la evolución de la tensión arterial media entre los grupos. No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Control	68.2±9.55	69.4±8.93	74.1±12.28	76.9±12.35	82.77±10.52	84.33±9.63	87.33±10.87
Dopamina	72±16.658	74.4±14.65	74±13.982	74.4±13.409	76.2±15.189	76.4±14.519	75.6±14.91
PEEP	59±8.367	61.7±5.56	66.2±5.541	69.8±8.289	75±9.618	76±12.754	77.4±13.353
Sobredist	70±7.58	77.6±4.66	81.2±20.13	81±17.804	85.8±27.23	90±39.52	79.8±23.19

Tabla 58.- resultados de la tensión arterial media en los cuatro grupos. En mmHg

No d.e.s. ($p < 0.05$)

2.1.4 frecuencia cardiaca:

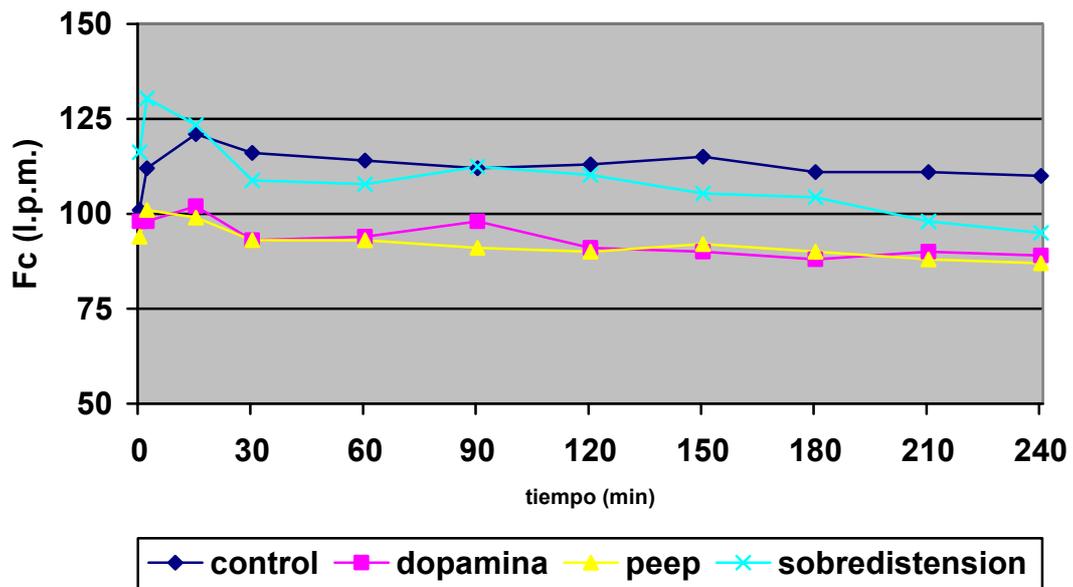


Grafico 4.- comparativa de la evolución de la frecuencia cardiaca entre los grupos.
No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Control	97.6±23.31	112.1±23.67	110.7±31.29	108.4±32.98	113.56±26.74	111.33±19.54	110.44±22.17
Dopamina	98.8±12.438	98.2±15.189	93.2±17.441	94.8±15.975	91.6±19.217	88.4±19.68	89.6±22.963
PEEP	98.8±20.204	101.2±12.23	102.6±23.544	102.4±23.808	104.6±33.805	90±17.34	105.4±41.944
Sobredist.	116.2±13.33	130.4±30.83	108.8±13.16	107.8±14.44	110.2±30.45	104.4±31.87	95±21.61

Tabla 59.- resultados de la frecuencia cardiaca en los cuatro grupos. En latidos por minuto (l.p.m.).
No d.e.s. ($p < 0.05$)

2.1.5 presión venosa central:

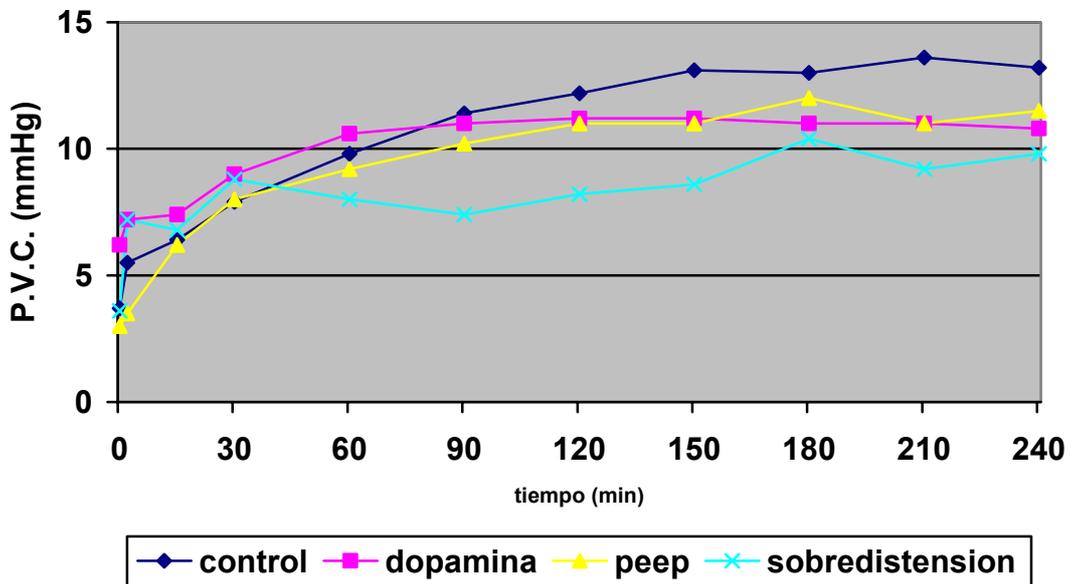


Grafico 5.- comparativa de la evolución de la presión venosa central entre los grupos.
No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Control	3.7±2.26	5.3±2.44	7.7±2.62	10.2±2.14	12±1.87	12.78±3.11	13±2
Dopamina	6.2±1.483	7.2±2.168	9±2.121	10.6±2.51	11.2±2.683	11±3	10.8±3.701
PEEP	3.4±1.14	3.5±1.915	8.8±2.775	9.8±2.588	11.8±2.588	12±2.449	12.2±2.588
Sobredist.	3.6±1.94	7.2±1.92	8.8±3.19	8±3.46	8.2±4.55	10.4±2.07	9.8±2.38

Tabla 60.- resultados de la presión venosa central en los cuatro grupos. En mmHg.
No d.e.s. ($p < 0.05$)

2.1.6 gasto cardiaco:

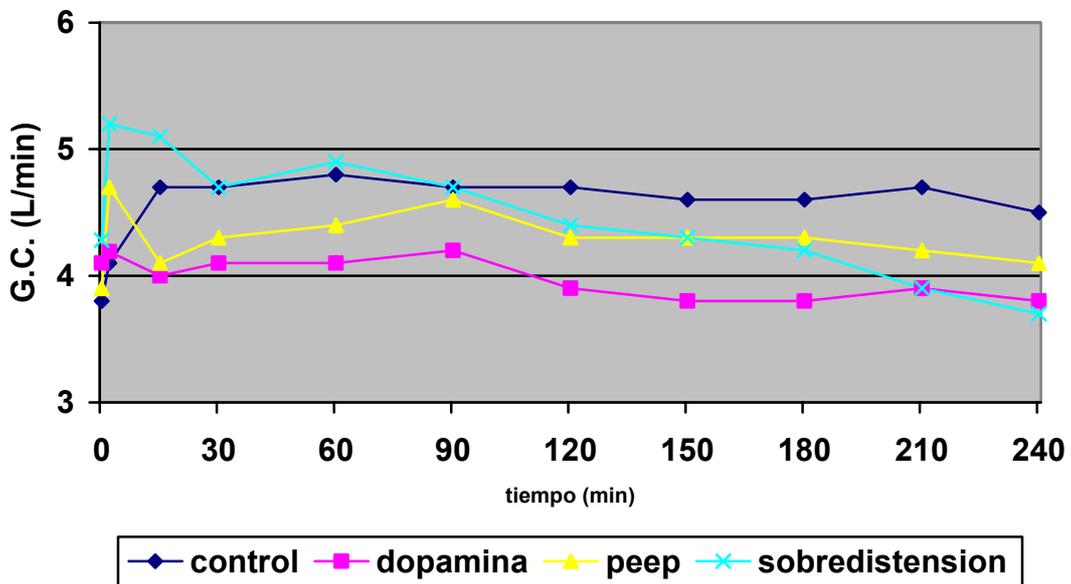


Grafico 6.- comparativa de la evolución del gasto cardiaco entre los grupos.
No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Control	3.701±0.94	4.15±0.88	4.502±1.244	4.547±1.274	4.751±0.949	4.657±0.948	4.562±0.989
Dopamina	4.14±0.696	4.19±0.906	4.06±0.79	4.12±0.744	3.91±0.658	3.8±0.772	3.84±0.991
PEEP	3.95±0.71	4.76±0.88	4.34±0.988	4.44±0.97	4.29±0.891	4.31±0.966	4.16±1.014
Sobredist.	4.28±0.969	5.24±1.074	4.7±0.892	4.95±1.045	4.42±1.219	4.18±1.315	3.75±0.939

Tabla 61.- resultados del gasto cardiaco en los cuatro grupos. En litros/min. .
No d.e.s. ($p < 0.05$)

2.1.7 volumen sanguíneo intratorácico:

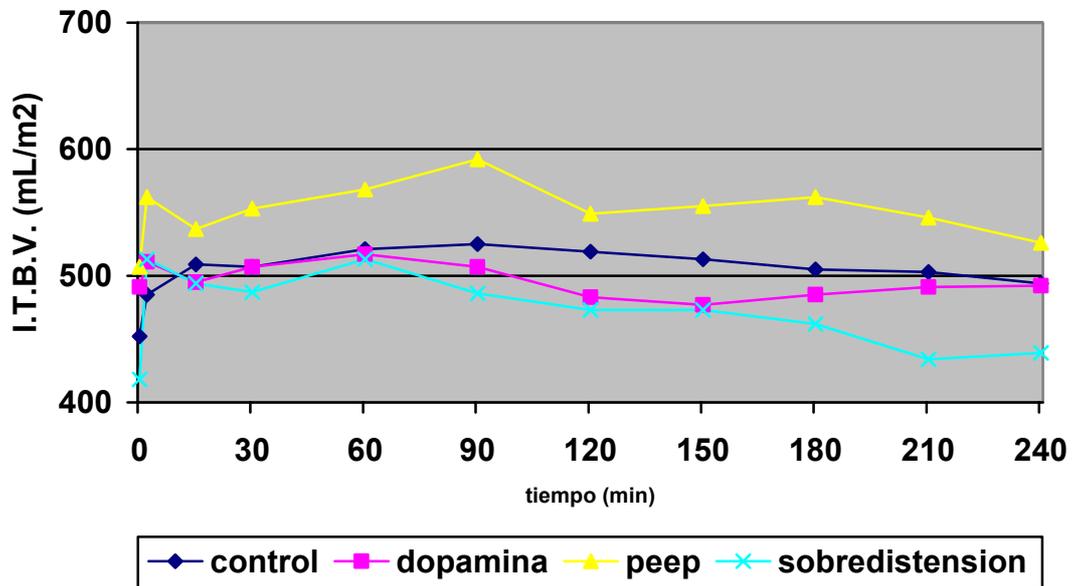


Grafico 7.- comparativa de la evolución del volumen sanguíneo intratorácico entre los grupos.
No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Control	450.20±59.07	485.2±77.09	502.8±74.43	518.0±79.89	519.44±74.69	505.11±74.91	494.77±74.02
Dopamina	491.6±46.209	511.2±40.27	507.2±32.283	517.2±28.376	483.8±60.027	485.2±45.285	492.8±41.246
PEEP	507±88.224	562.8±144.04	553±141.713	568.2±136.95	549±126.367	562.2±138.07	526.4±130.15
Sobredist.	418.4±69.99	513±93.17	487.4±87.72	513.4±101.88	473.8±93.08	462.8±88.67	439.2±67.99

Tabla 62.- resultados del volumen sanguíneo intratorácico en los cuatro grupos. En mL/m².
No d.e.s. (p<0.05)

2.1.8 agua pulmonar extravascular:

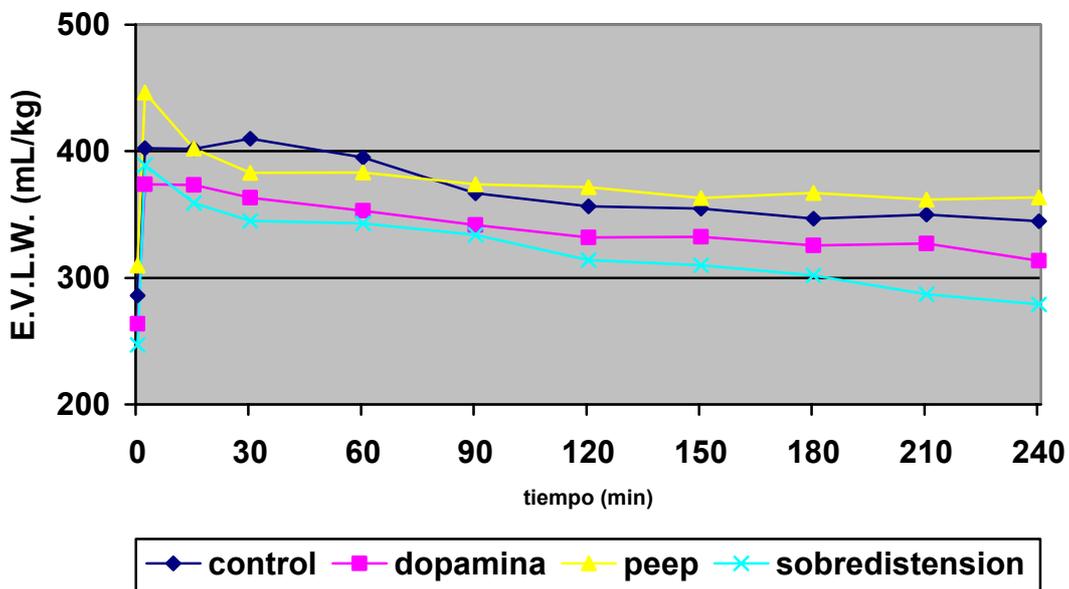


Grafico 8.- comparativa de la evolución del agua pulmonar extravascular entre los grupos
No d.e.s. (p<0.05)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Control	286.8±72.44	402.4±74.98	410.4±83.59	395.6±81.32	356.55±57.59	346.77±58.69	344.77±63.3
Dopamina	263.8±47.804	373.8±59.1	363.4±49.762	353±46.33	331.8±59.108	325.6±66.357	313.6±47.674
PEEP	309.8±80.242	446.4±64.87	383±60.341	383.2±77.387	371.6±70.621	367.2±75.543	363.6±73.159
Sobredist.	247±28.74	389.2±37.49	345.8±47.27	343.8±56.3	314.8±69.46	302.4±56.84	279.4±50.52

Tabla 63.- resultados del agua pulmonar extravascular en los cuatro grupos. En mL/kg.

No d.e.s. ($p < 0.05$)

Velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular:

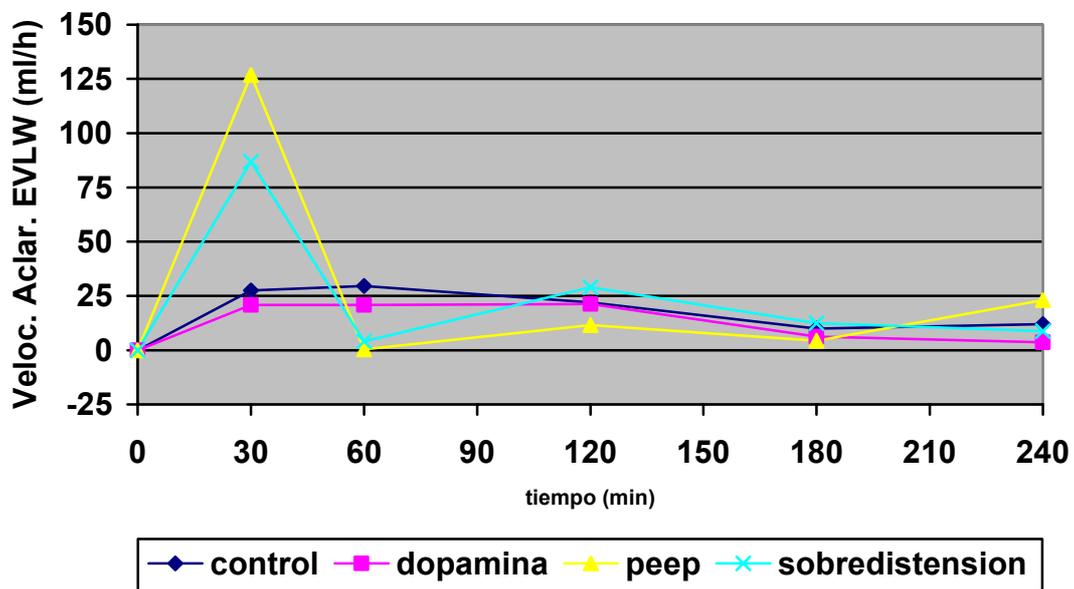


Grafico 9.- comparativa de la evolución de la velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular entre los grupos.

No d.e.s. ($p < 0.05$)

	0-30'	30-60'	60-120'	120-180'	180-240'
Control	27.6±29.78	29.6±22.14	21.88±13.93	9.77±11.34	2±6.87
Dopamina	20.8±27.949	20.8±33.781	21.2±12.98	6.2±14.48	12±19.65
PEEP	126.8±73.561	-0.4±41.167	11.6±9.52	4.4±23.21	3.6±15.69
Sobredist.	86.8±52.75	4±24.04	29±32.99	12.4±16.94	23±15.85

Tabla 64.- resultados de la velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular en los cuatro grupos. En ml/h. No d.e.s. ($p < 0.05$)

2.2 PARAMETROS DE INTERCAMBIO GASEOSO:

2.2.1 relación presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno

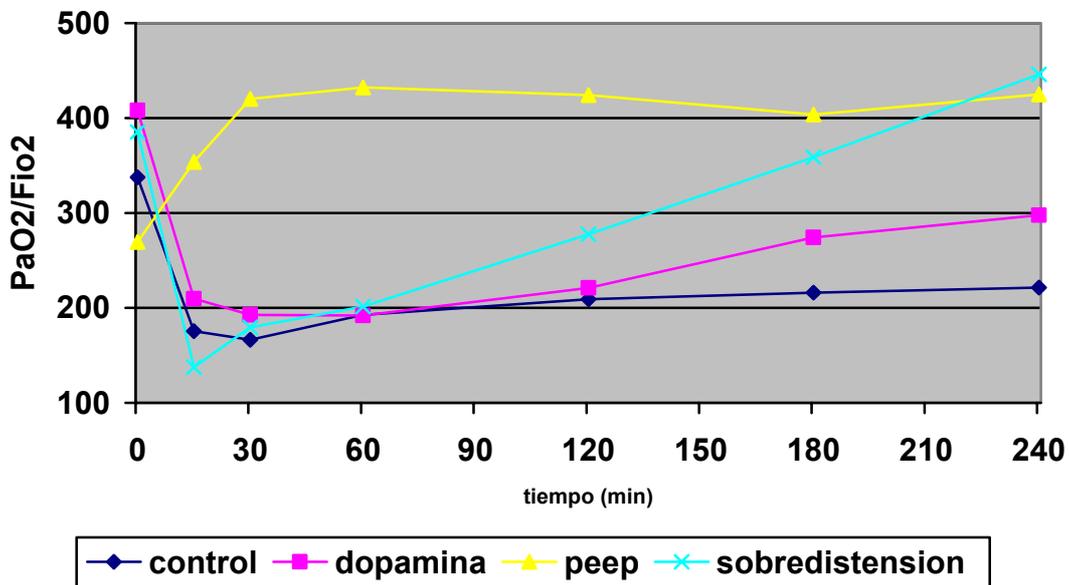


Grafico 10.- comparativa de la evolución de presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno entre los grupos.

d.e.s. ($p < 0.05$) entre grupo control y PEEP

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Control	346.6±148.52	175.6±95.15	167.4±91.88	193.2±95.1	204.3±121.33	216.22±134.5	221.56±141.8
Dopamina	408±204.24	209.6±88.24	192.6±72.597	191.8±78.732	221±94.533	274.2±119.42	297.6±107.50
PEEP	269.6±156.14	353.8±80.67	420.2±74.369	432.2±89.558	424±107.629	403.8±127.10	425±121.561
Sobredist.	385.4±84.37	137.6±34.96	179.4±66.13	201.2±73.18	277.4±97.80	358.8±81.98	446±40.37

Tabla 65.- resultados de la presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno en los cuatro grupos.
d.e.s. ($p < 0.05$) entre grupo control y PEEP

2.2.2 presión arterial de anhídrido carbónico:

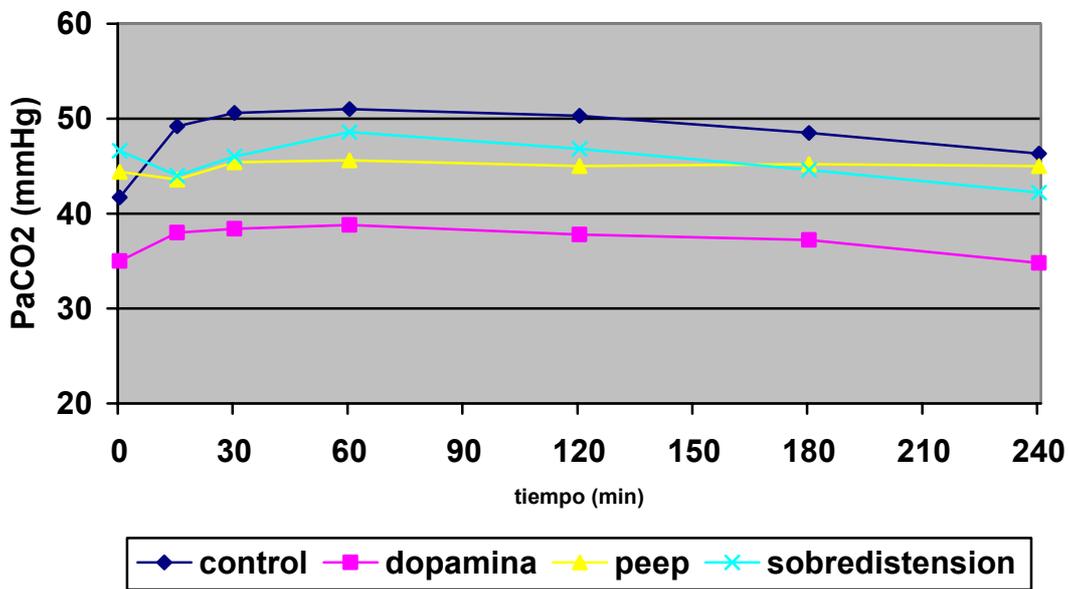


Grafico 11.- comparativa de la evolución de la presión arterial de anhídrido carbónico entre los grupos.
No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Control	40.9±8.58	49.2±8.87	44.2±18.29	49.4±11.55	44.9±17.21	48.55±8.48	46.33±6.83
dopamina	35±10.416	38±11.46	38.4±11.632	38.8±12.398	37.8±10.426	37.2±10.71	34.8±9.445
PEEP	44.4±7.162	43.6±7.63	45.4±6.504	45.6±6.768	45±5.958	45.2±7.759	45±8
Sobredist.	46.6±13.74	44±5.47	46±7.17	48.6±8.82	46.8±8.16	44.6±9.29	42.2±7.79

Tabla 66.- resultados de la presión arterial de anhídrido carbónico en los cuatro grupos.
En mmHg.
No d.e.s. ($p < 0.05$)

2.2.3 pH

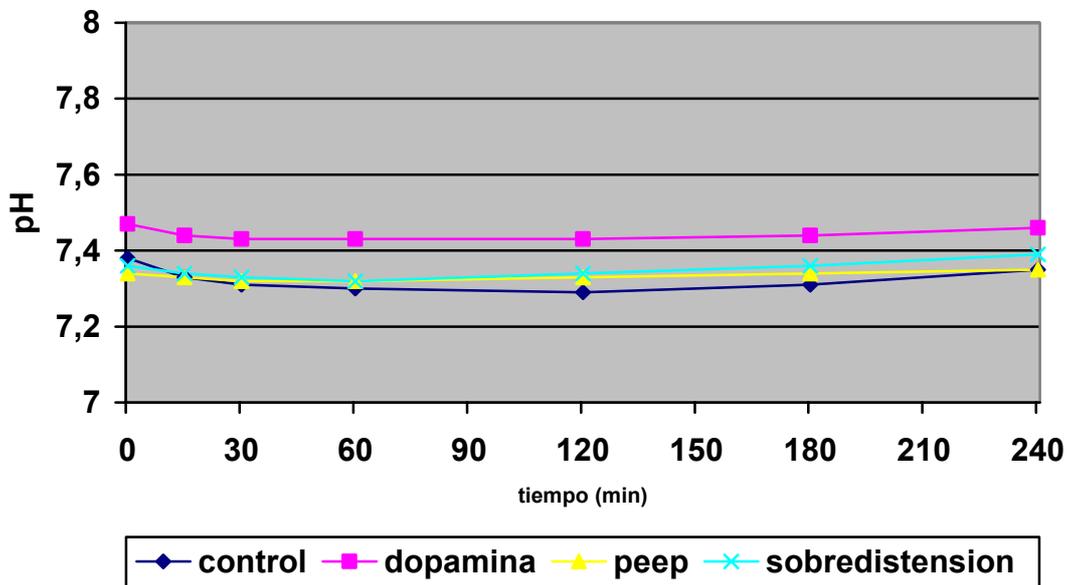


Grafico 12.- comparativa de la evolución del pH entre los grupos.
No d.e.s. ($p < 0.05$)

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Control	7.39±0.093	7.33±0.083	7.32±0.103	7.32±0.103	7.31±0.102	7.31±0.095	7.35±0.084
dopamina	7.47±0.111	7.44±0.128	7.43±0.133	7.43±0.131	7.43±0.121	7.44±0.117	7.46±0.109
PEEP	7.34±0.07	7.33±0.0712	7.32±0.065	7.32±0.054	7.33±0.056	7.34±0.061	7.35±0.053
Sobredist.	7.36±0.105	7.34±0.042	7.33±0.046	7.32±0.051	7.34±0.051	7.36±0.058	7.39±0.054

Tabla 67.- resultados del pH en los cuatro grupos.
No d.e.s. ($p < 0.05$)

2.3 PARAMETROS DE MECANICA RESPIRATORIA

2.3.1 presión pico en la vía aérea:

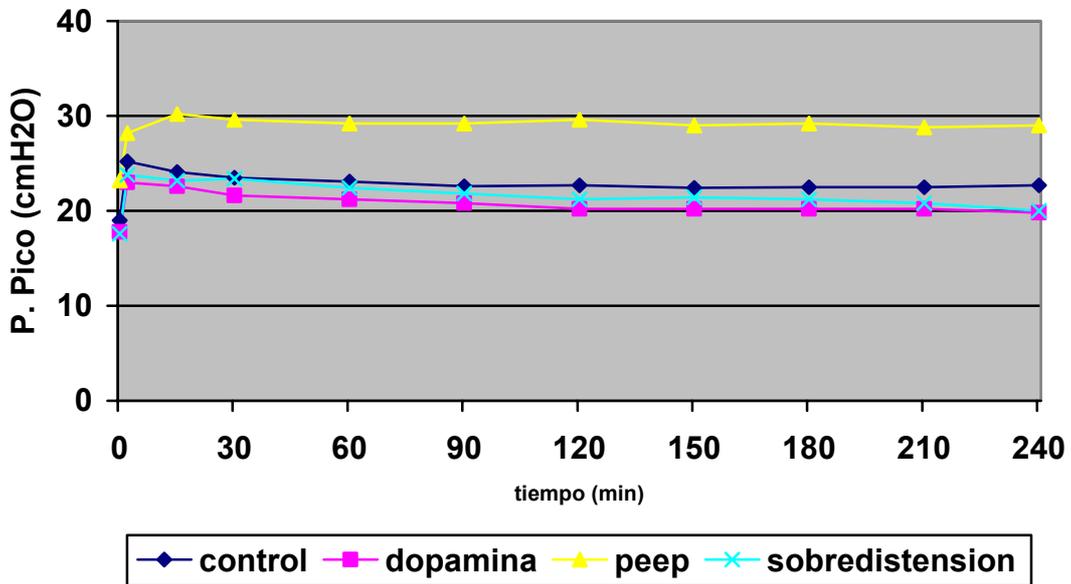


Grafico 13.- comparativa de la evolución de la presión pico en la vía aérea entre los grupos
d.e.s. ($p < 0.05$) entre grupo PEEP y resto

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Control	19.55±4.0	25.2±3.196	24.1±3.07	23.7±3.56	23.4±2.83	22.66±3.2	23±3.12
dopamina	17.8±3.421	23±1.871	21.6±1.949	21.2±1.924	20.2±1.483	21.2±2.588	19.8±2.683
PEEP	23.2±4.266	28.2±3.962	29.6±3.13	29.2±2.683	29.6±2.793	29.2±2.588	29±2.828
Sobredist.	17.6±2.79	23.8±4.81	23.4±3.91	22.4±3.97	21.2±4.49	21.2±4.14	20±3.80

Tabla 68.- resultados de la presión pico en la vía aérea en los cuatro grupos. En cmH₂O. d.e.s. ($p < 0.05$) entre grupo PEEP y resto

2.3.2 presión meseta en la vía aérea:

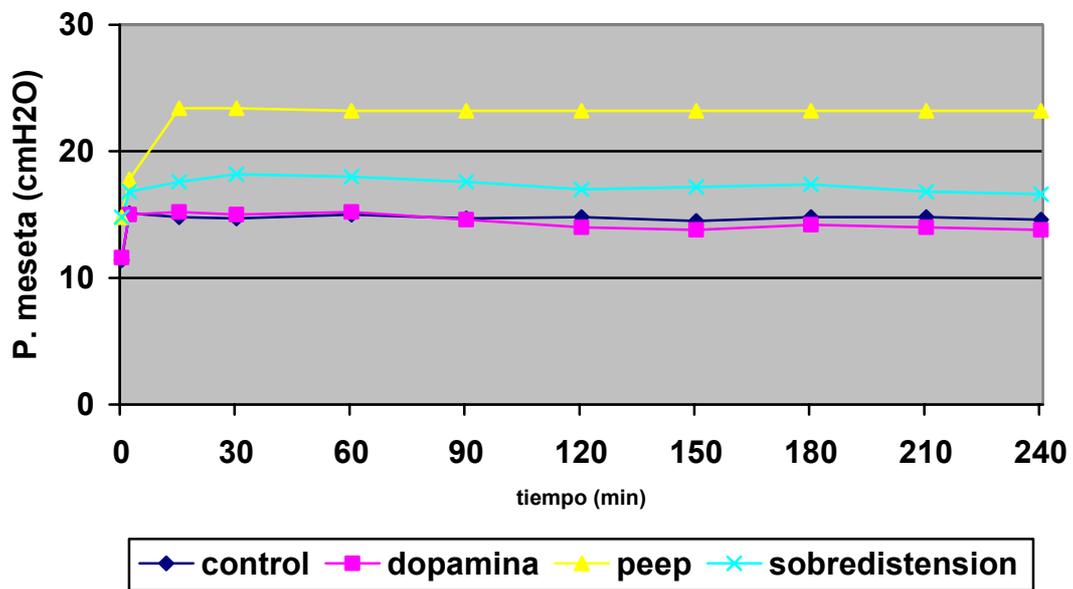


Grafico 14.- comparativa de la evolución de la presión meseta en la vía aérea entre los grupos d.e.s. ($p < 0.05$) entre grupo PEEP y resto

T(min)	Basal	0	30	60	120	180	240
Control	11.77±2.77	15.13±1.727	15.2±1.98	15.4±2.22	15.3±1.94	15.11±2.2	14.88±2.08
dopamina	11.6±2.702	15±0.707	15±0.707	15.2±0.837	14±0.707	14.2±0.837	13.8±1.304
PEEP	14.8±3.493	17.8±3.114	23.4±1.517	23.2±1.643	23.2±1.789	23.2±1.789	23.2±1.789
Sobredist.	14.8±3.42	16.8±2.77	18.2±3.03	18±3.53	17±4.06	17.4±3.50	16.6±3.05

Tabla 69.- resultados de la presión meseta en la vía aérea en los cuatro grupos. En cmH₂O.

d.e.s. ($p < 0.05$) entre grupo PEEP y resto

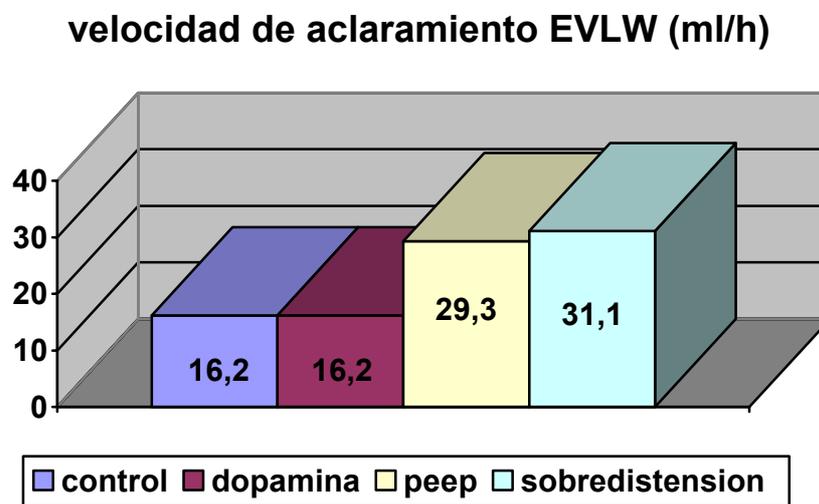


Grafico 15: velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular (EVLW). En ml/h.

No d.e.s. ($p < 0.05$) entre los grupos.

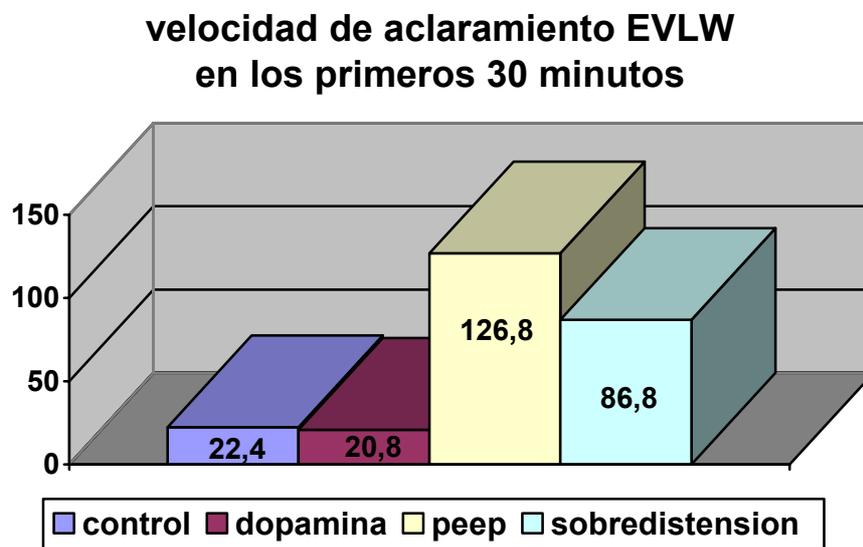


Grafico 16: velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular (EVLW) en los primeros 30 minutos. En ml/h.

d.e.s. ($p < 0.05$) entre grupo PEEP con grupo control y dopamina.

DISCUSSION

1.- MODELO EXPERIMENTAL

El modelo experimental empleado se basa en la cuantificación, mediante el método de termodilución simple, de agua pulmonar extravascular; utilizándose para su elevación de suero salino fisiológico a través del tubo traqueal.

La cuantificación de agua pulmonar extravascular ya ha sido utilizada como modelo de lesión pulmonar aguda [221].

Los métodos previos existentes para la evaluación y cuantificación del aclaramiento del edema pulmonar son poco reproducibles y difíciles de realizar. Se basan en el cálculo de la cantidad de proteínas en el fluido alveolar y requiere la instalación de Albúmina 5% marcada con un isótopo radiactivo (Yodo, Tecnecio,...) [43]. Además, dada su dificultad, se realizan pocas medidas y separadas en el tiempo.

La llegada del sistema de termodilución transpulmonar ha sido un revulsivo en este campo de estudio, al ofrecer una forma fácil de cuantificación del aclaramiento del edema pulmonar.

El mecanismo utilizado, mediante administración intratraqueal de suero salino fisiológico, por el que se realiza la edematización pulmonar no es exactamente similar al modelo fisiopatológico por incrementos en la permeabilidad capilar o en la presión hidrostática, donde el edema se produce desde el espacio intersticial hacia el alveolar. En nuestro caso el edema pasa de alveolar a ser intersticial. Esto hace que el SSF no alcance a las zonas pulmonares no aireadas, lo que puede ser considerado como una infraestimación de este método. En casos más severos, con grandes zonas de colapso alveolar, este

fenómeno es más intenso. En nuestro caso se utilizan modelos animales sin daño pulmonar previo, a lo que se une el efecto derivado de la ventilación mecánica de apertura de zonas alveolares colapsadas. Todo esto debe disminuir hasta un porcentaje casi despreciable el área pulmonar no aireada.

Existen estudios experimentales previos donde se observa una correlación entre EVLW y la cantidad de SSF introducida a través de tubo traqueal [221]. En este estudio se realizaron mediciones de agua pulmonar extravascular antes y después de la introducción de 250 o 500 ml por el tubo traqueal. Tras ello se indujo una lesión pulmonar mediante sucesivos lavados broncoalveolares, según técnica de Lachman [222], realizándose con posterioridad otra medición de igual forma a la primera. De esta forma se lograba determinar la eficacia de la determinación de agua pulmonar extravascular mediante método de termodilución simple, tanto en pulmones sanos como en edematosos.

En el caso de pulmones normales, es decir previa a la inducción de lesión pulmonar aguda, la correlación encontrada se situaba en torno al 75%, dado que no se lograba medir el SSF que se encuentra en la vía aérea o en el espacio muerto pulmonar. En el caso de pulmones con lesión pulmonar se observa una infraestimación de los valores de EVLW, siendo ésta mayor cuanto mayor cifra de EVLW se encontraba. Los autores justifican este fenómeno con diversos argumentos, entre los que destaca la existencia de áreas pulmonares no perfundidas, lo que reduce la exactitud del método termal en modelos experimentales de lesión pulmonar [223] lo que ha llevado a considerar ésta una seria limitación del método de medición en pulmones afectados con SDRA, caracterizados con un elevado porcentaje de espacio muerto.

Asimismo el lavado bronco-alveolar que se produce con el uso de SSF puede inducir una pérdida de surfactante pulmonar y conlleva una clara tendencia al colapso pulmonar; además la introducción de una gran cantidad de SSF en el interior de la vía aérea conduce a un grado importante de hipoxemia que induce a una vasoconstricción hipóxica, lo que lleva a una menor lectura del método de termodilución de EVLW. Todas estas razones hacen considerar que el método de termodilución empleado es claramente menos exacto en pulmones edematosos que en pulmones normales.

En nuestro caso las cantidades administradas de 4 ml/kg de SSF son muy inferiores a las empleadas por los autores anteriores, dado que en nuestro caso se han administrado cifras máximas de 144 ml, muy inferior a los 250 ml del estudio anterior. Dado esto, en nuestro caso no debe haber infraestimación de los resultados.

Si de todos modos, realizamos **el cálculo de diferencia entre las dos primeras estimaciones de EVLW, la correlación conseguida con la cantidad de SSF introducida es de un 77.25 % (grupo control 76%, dopamina 85%, PEEP 72%, sobredistensión 76%)**. Dado esto podemos concluir que el método de cuantificación de agua pulmonar es adecuado.

Esta conclusión se comparte si utilizamos la ecuación matemática de Bland-Altman entre la cantidad de SSF administrado y el detectado por el sistema de termodilución simple, como se aprecia en la siguiente figura:

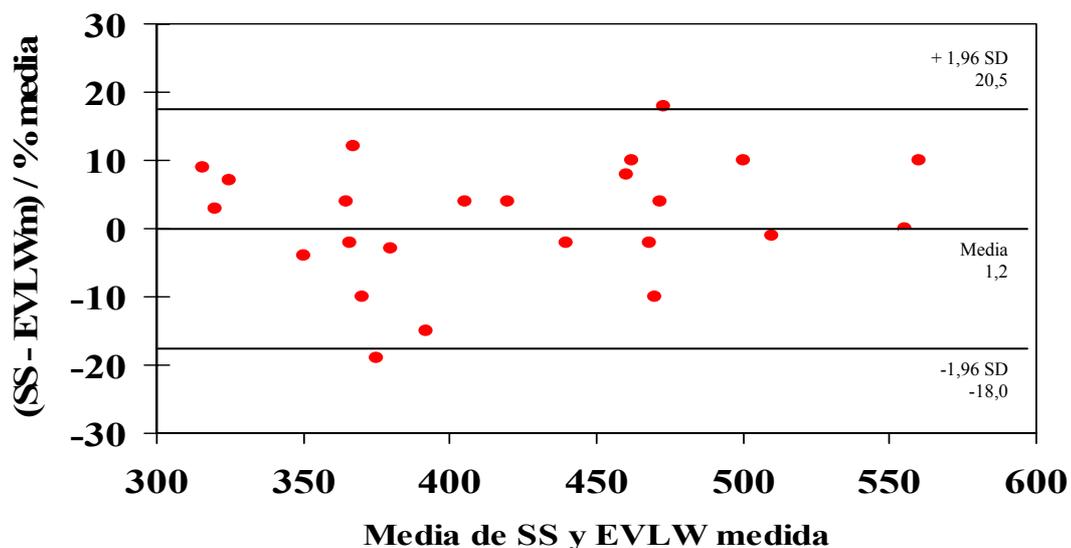


Figura 11.- Correlación entre SSF administrado y EVLW, según ecuación de Bland-Altman

Se encuentra aceptada como método de medida de agua pulmonar extravascular la termodilución transpulmonar. Lo que se confirma al obtener resultados similares al ser comparado con la técnica de termodilución con doble indicador [224] y con el método gravimétrico [225].

Existen otros métodos, que son aceptados de mayor exactitud, como ocurre con el método gravimétrico que es el gold-standard. Éste es de una aplicación no excesivamente complicada, pero requiere de una cierta manipulación y no está exenta de un cierto grado de error. Pero el principal inconveniente por el que no ha sido empleado es su imposibilidad para la determinación de variaciones a lo largo de un periodo de tiempo, dado que solo es capaz de determinar un valor aislado.

Los métodos que permiten la cuantificación del aclaramiento durante un periodo de tiempo son muy engorrosos, basados en el cálculo de la cantidad de proteínas en el fluido alveolar, lo que requiere la instilación de Albúmina 5% marcada con un isótopo

radiactivo. El sistema PiCCO nos ofrece la posibilidad de realizar esta cuantificación de forma simple y cuantas veces sea necesario y requerido.

Tal efectividad en la medición del EVLW, se puede extrapolar a nuestro trabajo. En el caso que cuantifiquemos el porcentaje de edema pulmonar aclarado por unidad de tiempo en los 10 cerdos del grupo control (para no alterar los resultados con otros factores) obtenemos una curva cuadrática. De tal forma que **en función del tiempo (variable x) podemos calcular el porcentaje de edema pulmonar**, mediante esta fórmula matemática extraída:

$$Y = 34,9 + [-0,52 + (0,0012 \times \text{min})] \times \text{min}$$

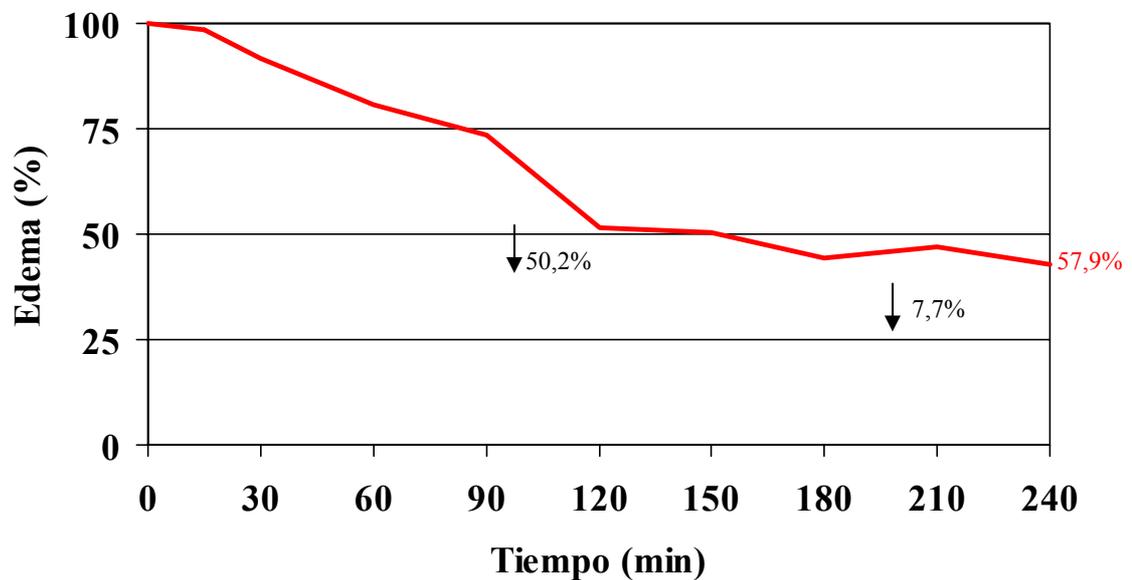


Gráfico 16.- % EVLW aclarado por unidad de tiempo en grupo control

2.- EFECTO DE DOPAMINA

El uso de dopamina por vía intratraqueal ya se ha empleado con anterioridad para la estimulación de los receptores adrenérgicos. Existen un elevado número de estudios in vivo que han demostrado la estimulación que ejercen los agonistas β_2 adrenérgicos sobre el aclaramiento de fluido en distintos animales de experimentación [38-41]. Confirmándose su efectividad al administrarse tanto intravenosos como directamente sobre los espacios distales aéreos [39, 43].

Los estudios experimentales realizados en animales vivos muestran resultados dispares, existiendo unos que han relacionado un incremento en el gasto cardiaco con un aumento en las cifras de agua pulmonar extravascular [226,227], como otros que no muestran ningún tipo de cambio en las cifras de EVLW con la administración de dopamina y dobutamina [191].

En nuestro caso, los resultados obtenidos no reflejan ese efecto. Las causas posibles pueden ser muy diversas. Estas pueden relacionarse con las dosis empleadas, con el bajo número de animales empleados o con el uso de distinta metodología para la cuantificación de agua pulmonar extravascular.

En el trabajo de Barnard [165] se administra dopamina a pulmones aislados de ratas tanto por vía intratraqueal como por vía parenteral. En las seis ratas incluidas en el grupo de dosis de 10^{-6} M administradas por vía traqueal es donde aparece un incremento en la reabsorción del edema, con ausencia de efecto si es administrado por vía parenteral. Los autores explican este aumento mediante la estimulación de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa, hecho que también debería producirse al administrarse por vía intravenosa, lo que hace dudar

sobre los resultados obtenidos. A esto se suma el número reducido de animales incluidos en cada grupo. Además hay que considerar el uso de una especie animal distinta de experimentación.

En el estudio de Tibayan [43] muestra un aumento de aclaramiento cuando se administra dobutamina, no así con dopamina, aunque aquí la dosis empleada era inferior (10^{-4} y 10^{-5} M). Pero no son resultados concluyentes dado el número reducido, alrededor de 5 animales, y dispar dependiendo del grupo del estudio.

En el estudio de García Delgado [201] se aprecia una ausencia de incremento de aclaramiento secundario al aumento de gasto cardiaco con la administración de dopamina y dobutamina por vía intravenosa en modelos animales similares al nuestro, pero con una metodología distinta (formación del edema mediante administración de ácido oleico y medición del edema con método gavimétrico). Al ser resultados similares a nuestro estudio, utilizando igual modelo animal, puede hacer sospechar que existe una ausencia de efecto de la dopamina en el caso de la especie porcina.

En los ensayos clínicos realizados en humanos, que administren por vía intratraqueal o intravenosa β -agonistas, muestran una reducción o prevención en la formación de edema pulmonar [241,242]. En el ensayo clínico randomizado BALTI [241] se administra por vía intravenosa salbutamol a pacientes con SDRA observándose una reducción a los 7 días en las cifras de EVLW en comparación con un grupo control, utilizando para su medida similar método al empleado en nuestro caso. Pero se utiliza otra sustancia y lo hacen en humanos.

Problema semejante ocurre en el estudio de Sartori [242] donde se emplean voluntarios sometidos a elevadas altitudes que son tratados previamente con salmeterol por vía intratraqueal, apareciendo una disminución en el riesgo de sufrir edemas pulmonares típicos de grandes altitudes. Estos autores miden la diferencia de potencial nasal, observándose una disminución en más de un 30 % en aquellos voluntarios susceptibles de sufrir edema pulmonar. De tal forma que los autores apoyan el concepto de que el salmeterol incrementa el transporte transepitelial de sodio. Asimismo especulan sobre la posibilidad terapéutica en casos de edema pulmonar por fallo cardiaco o por SDRA.

3.- EFECTO DE P.E.E.P.

En nuestros resultados se observa un aumento destacable en la velocidad de aclaramiento de agua pulmonar extravascular en los primeros 30 minutos tras la producción del edema.

Destacar que las velocidades iniciales de aclaramiento no permanecen en el tiempo. A partir de los 30 minutos las velocidades son inferiores a los valores previos y sin existir diferencias entre los cuatro grupos. Este hecho hace descartar un error experimental, dado que en tal caso debería aparecer este aumento en el resto de determinaciones y no sólo limitarse a los primeros 30 minutos de aclaramiento.

Al final del ensayo, en T(240), se retiró la PEEP para comprobar la ausencia de influencia sobre los datos de EVLW. Solo se obtuvo una diferencia de 18 ± 13 mL/Kg.

Si realizamos un análisis de los datos, se observa que en el grupo de aplicación de PEEP casi la mitad del edema se absorbe en los primeros 30 min. (Ver tabla 5). Esto conlleva que la cantidad de edema a lavar se reduce a unos 60 ml., cifra pequeña lo que hace reducir las posibilidades de continuar con similar ritmo de aclaramiento a la de los primeros 30 minutos. **Al comparar de forma aislada los datos de velocidad de aclaramiento solo en estos primeros 30 minutos, observamos la existencia de diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre el grupo de aplicación de PEEP y los grupos control y dopamina.**

%	CONTROL	DOPAMINA	PEEP	SOBREDIST.
ACLARAMIENTO EVLW 1 ^{os} 30 min.	6.9%	10%	46,32%	31%

Tabla 5.- % aclaramiento de EVLW en los primeros 30 minutos sobre el total de SSF administrado.

En lo referente a la eficacia de la aplicación de PEEP en el aclaramiento los resultados obtenidos son semejantes a estudios previos. Mencionar el trabajo de Ruiz-Bailen [228] donde, aunque utilizando una metodología distinta a la nuestra (inducción del edema mediante administración de ácido oleico y cuantificación del agua pulmonar extravascular mediante método gravimétrico) se obtenía un aumento significativo de reducción del edema en el grupo de aplicación de 10 cmH₂O de Peep inmediatamente después de la inducción del edema pulmonar (11.46 ± 2.00 vs. control 25.81 ± 1.57 mL/kg).

Otros estudios muestran similares resultados. En este caso se sirve del método de doble indicador para mostrar que el empleo de cifras de PEEP entre 10 y 20 cmH₂O limita el incremento de EVLW en casos de edema pulmonar hidrostático. A ello se suma el incremento del flujo linfático a través del conducto torácico en estudios experimentales en perros con la aplicación de 10 cmH₂O de PEEP [196]. Resultados coincidentes con Weeb y Tierney [230] donde el uso de PEEP reduce el edema en ratas.

En el caso de humanos, resultados contradictorios favorecieron la controversia sobre el efecto de PEEP en el EVLW. Schimdt [229] observa una menor frecuencia de incidencia de SDRA en 112 pacientes postoperatorios con el uso profiláctico de 8 cmH₂O de PEEP. Estos resultados no fueron coincidentes con los obtenidos de estudios clínicos [231] y experimentales [232-234] donde la aplicación de PEEP no mostraba efectos beneficiosos sobre la mortalidad y sobre la intensidad del edema pulmonar.

Pero suponiendo la efectividad de su aplicación para la estimulación de aclaramiento pulmonar, la causa puede ser diversa. Actualmente lo más evidente es la reducción del espacio muerto pulmonar con el empleo de PEEP, con lo que aumenta la superficie de intercambio alveolo-capilar y con ello la capacidad de reabsorción del edema pulmonar.

Todo esto hace recomendar la necesidad de realización de posteriores estudios donde la inducción de edema se realice con mayor cuantía de SSF para comprobar el efecto de la PEEP.

4.- EFECTO DE SOBREDISTENSION PULMONAR

Los resultados obtenidos muestran un aumento en la velocidad de aclaramiento de los primeros 30 minutos. Siendo el ritmo de reabsorción no permanente en el tiempo, situación similar encontrada en el grupo de aplicación de PEEP. La razón de ello puede ser comparable a la del grupo anterior, dado que el porcentaje aclarado alcanza a un 31%, quedando una cantidad de 70 ml. aproximadamente. Si realizamos un analisis estadístico sólo de las velocidades de aclaramiento encontradas en estos primeros 30 minutos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre este grupo y el resto.

En la literatura existen estudios experimentales que han relacionado directamente el estiramiento de líneas celulares aisladas con el aumento de la capacidad de las mismas de reabsorción de edema, por medio de un aumento en la actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ [67]. Aunque sus resultados, dada su metodología, no son aplicables a nuestros resultados en animales de experimentación in vivo.

Es importante mencionar el estudio experimental de Lecuona [73] realizado en ratas. Se compara ventilación con elevado (40ml/kg), moderado (V_t 30 ml/kg) y bajo V_t (V_t 10ml/kg), junto con un grupo control formado por ratas no ventiladas. En el primer grupo de experimentación (elevado V_t) se aprecia, a partir de los 60 minutos de uso de ventilación mecánica, una disminución en la capacidad de reabsorción de edema pulmonar, en relación a un descenso en la actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa.

Nuestra intención con este grupo de experimentación ha sido el realizar una maniobra de reclutamiento alveolar previa a la inducción de edema pulmonar. El aumento de presión ventilatoria conlleva un reclutamiento alveolar, lo que debe producir un

aumento en la superficie alveolar funcionante, esto debe resultar en una mayor intensidad en la capacidad de reabsorción del edema pulmonar.

Van der Kloot [235] estudió los efectos de las maniobras de reclutamiento en el intercambio gaseoso y en el volumen pulmonar en tres modelos de lesión pulmonar: suero salino, ácido oleico y neumonía. Solo en el modelo de disminución del surfactante pulmonar (con suero salino) mejoraba la oxigenación, pero solo en el caso en que la PEEP estuviera por debajo del punto inferior de inflado (de las curvas de presión-volumen) junto a un patrón de ventilación protectora.

El SDRA y el manejo ventilatorio con bajo V_t recomendado por el ARDS Network [236] llevan a una reducción del volumen pulmonar real, dada la existencia de áreas no reclutadas [237, 238]. En este sentido las maniobras de reclutamiento pueden ser utilizadas, junto a las estrategias de ventilación protectora, para prevenir el daño y el colapso alveolar asociado. Se han realizado un elevado número de trabajos experimentales y clínicos que apoyan la mejoría de las cifras de oxigenación tras la realización de estas maniobras.

Los estudios existentes no han podido obtener suficiente evidencia científica del beneficio del empleo de maniobras de reclutamiento, aunque si esta recomendado en situaciones de hipoxemia [239,240].

Existen muchos interrogantes, como momento óptimo de realización, patrones, duración y modos de ventilación recomendados, sin responder a cerca de las maniobras de reclutamiento en humanos. Es necesario definir los posibles efectos derivados de su realización a largo plazo sobre el intercambio gaseoso. No se pueden ignorar los efectos

secundarios inmediatos como el barotrauma, sobredistension de áreas ventiladas o la inestabilidad hemodinámica.

5.- APLICABILIDAD CLINICA

Manteniendo las lógicas precauciones y reservas que conlleva trasladar los resultados de un estudio experimental al ámbito clínico, analizaremos las implicaciones que pueden derivarse de este estudio.

Por un lado el sistema de termodilución transpulmonar simple nos permite a pie de cama de una forma simple y fácilmente reproducible cuantificar el agua pulmonar extravascular y con ella el ritmo de aclaramiento. Hasta ahora no disponíamos de un método con estas características, lo que impedía o dificultaba en demasía su realización, dado que eran sistemas basados en el cálculo de la cantidad de proteínas en el fluido alveolar con el empleo de isótopos radiactivos.

Existen estudios que han hallado una correlación entre el parámetro de EVLW y el grado de morbi-mortalidad de los enfermos críticos. La relación existente entre la mortalidad en UCI de pacientes con SDRA y el parámetro de agua pulmonar extravascular fue mostrada por Sturm en 1990 [23]. Pacientes con incrementos en EVLW necesitaban durante un mayor periodo de tiempo ventilación mecánica y estancia en UCI, además de tener un mayor riesgo de infecciones nosocomiales.

También se ha estudiado la funcionalidad de este parámetro como guía hemodinámica. Mitchell [24] realizó un estudio prospectivo randomizado con pacientes ingresados en UCI, donde se comparó como guía de manejo hemodinámico el agua pulmonar extravascular con la presión de arteria pulmonar obtenida mediante catéter de Swan-Ganz. Los resultados obtenidos ofrecían una disminución de días de ventilación

mecánica (9 vs. 22 días) y de estancia en la UCI (7 vs. 15 días). Asimismo se obtenía una reducción en la mortalidad (35% vs. 47%).

El posible efecto sobre el ritmo de aclaramiento, con la aplicación de PEEP o sobredistensión con elevado V_t , está posiblemente relacionada con el aumento de presiones ventilatorias que producen mayor superficie alveolar y capacidad de reabsorción de edema pulmonar. Su aplicabilidad en humanos es amplia en el caso de la PEEP; pero reducida en el caso de sobredistensión con elevado V_t , al ser un patrón ventilatorio distinto al recomendado en los casos de SDRA, donde debe emplearse reducidos V_t [236].

6.- SESGOS Y LIMITACIONES

Es necesario considerar la existencia de ciertas limitaciones derivadas de un estudio de este tipo, situado en el ámbito de la investigación experimental básica.

Se ha elegido un modelo de lesión pulmonar que ha sido ya empleado con anterioridad con buenos resultados. Pero sabemos de la existencia de diferencias entre las distintas especies animales, lo que deriva en una dificultad de trasladar estos resultados a humanos.

Una limitación a destacar es la no aleatorización de los animales para asignarlos a los cuatro grupos.

Como ya ha sido comentado en la discusión, un importante sesgo ha sido la cuantía de SSF empleada en la inducción de edema pulmonar. Es necesario la realización de estudios posteriores con similar metodología pero empleando mayores cifras de SSF para corroborar los resultados obtenidos en los grupos de PEEP y de sobredistensión.

Además nuestro patrón ventilatorio empleado, en el caso de sobredistensión pulmonar, no es el recomendado en la actualidad, donde el volumen tidal es mucho más reducido (ARDS Network) [236].

CONCLUSIONES

A la vista de los resultados de este trabajo experimental, y para dar respuesta a las hipótesis de trabajo formuladas, ésta queda rechazada.

Podemos concluir que:

La administración de dopamina intratraqueal no produce diferencias estadísticamente significativas en la velocidad de aclaramiento del agua pulmonar extravascular.

Por su parte, la aplicación de P.E.E.P. aumenta de forma significativa la velocidad de aclaramiento del edema pulmonar. Este efecto desaparece a partir de los primeros 30 minutos, como consecuencia de la escasa cantidad de edema remanente. Hecho similar, aunque en menor cuantía, aparece en el grupo de sobredistensión.

No sabemos si utilizando una mayor cantidad de edema, este efecto se hubiera mantenido a lo largo del tiempo.

ABREVIATURAS

(A-a)Do ₂	Diferencia alveolo-arterial de oxígeno
ANOVA	Análisis de la varianza
CFI	Índice de función cardiaca
cmH ₂ O	Centímetros de agua
CO	Gasto cardiaco
d.e.s.	Diferencia estadísticamente significativa
EVLW	Agua pulmonar extravascular
FC	Frecuencia cardiaca
FiO ₂	Concentración inspiratoria de oxígeno
GEDV	Volumen telediastólico global
I:E	Relación tiempo inspiratorio:espiratorio
IC	Índice cardiaco
ITBV	Volumen sanguíneo intratorácico
K	Potasio
Kgr	Kilogramo
LPA	Lesión pulmonar aguda
M	Molar
Mgr	Miligramo
Min	Minuto
ml	Mililitro
MmHg	Milímetros de mercurio
Na	Sodio
Nm	Nanometros
P	Nivel de significación
PaCO ₂	Presión arterial de anhídrido carbónico
PAI	Índice de acumulación proteica
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PAPW	Presión de enclavamiento de la arteria pulmonar
PCP	Presión capilar pulmonar
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
Ph	Estado acido-base
Pm	Presión meseta en la vía aérea
Po ₂ /FiO ₂	Relación presión arterial de oxígeno-concentración inspiratoria de oxígeno
Pp	Presión pico en la vía aérea
PVC	Presión venosa central
RMN	Resonancia magnética nuclear
SatO ₂	Saturación arterial de oxígeno
SDRA	Síndrome de distress respiratorio del adulto
SI	Índice sistólico
SSF	Suero salino fisiológico
SVRI	Índice de resistencias vasculares sistémicas
SVV	Variación del volumen sistólico
UCI	Unidad de cuidados intensivos
TAC	Tomografía axial computerizada
TAM	Tensión arterial media
Vt	Volumen tidal

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Guyton AC. Capillary dynamics and Exchange of fluid between the blood and interstitial fluid. En : Guyton AC, editor. Text book of medical physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1981;358-369.
- 2.- Crandall E, Matthay MA. Alveolar epithelial transport. Basic science to clinical medicine. *A J Respir Crit Care Med* 2001; 162:1021-1029.
- 3.- Allen SJ, Drake RE, Katz J, Gabel JC, Laine GA. Lowered pulmonary arterial pressure prevent edema after endotoxin in sheep. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1008-1011.
- 4.- Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999; 25:843–846.
- 5.- Friedman Z, Berkenstadt H, Margalit N, Segal E, Perel A. Cardiac output assessed by arterial thermodilution during exsanguination and fluid resuscitation: experimental validation against a reference technique. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:337–340.
6. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauer A, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution-calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med* 1999;27:2407–2412.
7. Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth* 2002; 88:350–356.
8. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Morrison G, Anderson D, Murdoch IA. Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. *Intensive Care Med* 1997; 23:987–991.
- 9.-. Buhre W, Buhre K, Kazmaier S, Sonntag H, Weyland A. Assessment of cardiac preload by indicator dilution and transoesophageal echocardiography. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:662–667.

10. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Rodijg G. Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:584–588.
11. Brock H, Gabriel C, Bibl D, Necek S. Monitoring intravascular volumes for postoperative volume therapy. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:288–294.
12. Godje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, Reichart B. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:533–9.
13. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care* 1999; 14:78–83.
14. Bindels AJ, van der Hoeven JG, Graafland AD, de Koning J, Meinders AE. Relationships between volume and pressure measurements and stroke volume in critically ill patients. *Crit Care* 2000;4:193–199.
15. Goedje O, Seebauer T, Peyerl M, Pfeiffer UJ, Reichart B. Hemodynamic monitoring by double-indicator dilution technique in patients after orthotopic heart transplantation. *Chest* 2000;118:775–781.
16. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003;124:1900–1908.
- 17.- Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Morrison G, Anderson D, Murdorch IA. Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. *Intensive Care Med* 1997;23:987-991

-
- 18.- Sakka SG, Reinhart K, Wegscheider K, Meier-Hellmann A. Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output?. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14: 119-124.
- 19.-Böck J, Lewis FR, In: Lewis FR and Pfeiffer UJ (Eds.): *Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring*. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1990,164-180.
- 20.- Zadrobilek E et al, In: Lewis FR and Pfeiffer UJ (Eds.): *Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring*. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1990, 140-142.
- 21.- Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, Schuster DP . A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Resp Dis* 1987;136:662.
- 22.- Takeda A, Okumura S, Miyamoto T, Hagio M, Fujinaga T. Comparison of extravascular lung water volume with radiographic findings in dogs with experimentally increased permeability pulmonary edema. *J Vet Med Sci* 1995;57(3):481.
- 23.- Sturm et al, In: Lewis FR and Pfeiffer UJ (Eds.): *Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring*. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1990, 129-139.
- 24.- Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, et al: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Resp Dis* 1992;145: 990-998.
- 25.- Basset G, Crone C, Saumon G. Fluid absorption by rat lung in situ: pathways for sodium entry in the luminal membrane of alveolar epithelium. *J Physiol* 1987; 384: 325–345.
26. Goodman BE, Fleischer RS, Crandall ED. Evidence for active Na⁺ transport by cultured monolayers of pulmonary alveolar epithelial cells. *Am J Physiol* 1983; 24:78-83.

-
27. Matalon S, Benos DJ, Jackson RM. Biophysical and molecular properties of amiloride-inhibitable Na⁺ channels in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol* 1996;271:1–22.
28. Sznajder JI, Olivera WG, Ridge KM, Rutschman DH. Mechanisms of lung liquid clearance during hyperoxia in isolated rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1519–1525.
29. Jiang X, Ingbar DH, O'Grady SM. Adrenergic stimulation of Na⁺ transport across alveolar epithelial cells involves activation of apical Cl⁻ channels. *Am J Physiol* 1998; 275:1610–1620.
30. Dobbs L, Gonzales R, Matthay MA, Carter EP, Allen L, Verkman AS. Highly water-permeable type I alveolar epithelial cells confer high transalveolar water permeability between the airspace and vasculature in rat lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:2991–2996.
31. Matthay MA, Folkesson HG, Clenci C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev* 2002;82:569–600.
32. Song Y, Fukuda N, Bai C, Ma T, Matthay MA, Verkman AS. Role of aquaporins in alveolar fluid clearance in neonatal and adult lung, and in oedema formation following acute lung injury: studies in transgenic aquaporin null mice. *J Physiol* 2000;525:771-9.
- 33.- Hummler E, Barker P, Gatzky J, et al. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in a-ENaC-deficient mice. *Nat Genet* 1996;12:325–328.
- 34.- 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.
- 35.- Berthiaume Y, Lesur O, Dagenais A. Treatment of adult respiratory distress syndrome: plea for rescue therapy of the alveolar epithelium. *Thorax* 1999;54:150–160.
- 36.- Rokaw MD, Sarac E, Lechman E, et al. Chronic regulation of transepithelial Na⁺ transport by the rate of apical Na⁺ entry. *Am J Physiol* 1996;270:600–607.

37. Middleton JP. Direct regulation of the Na⁺-K⁺ pump by signal transduction mechanisms. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22:293–302.
- 38.- Crandall ED, Heming TA, Palombo RL, Goodman BE. Effects of terbutaline on sodium transport in isolated perfused rat lung. *J Appl Physiol* 1986;60:289–294.
- 39.- Berthiaume Y, Staub NC, Matthay MA. β -Adrenergic agonists increase lung liquid clearance in anesthetized sheep. *J Clin Invest* 1987;79:335–343.
- 40.- Berthiaume Y, Broaddus VC, Gropper MA, Tanita T, Matthay MA. Alveolar liquid and protein clearance from normal dog lungs. *J Appl Physiol* 1988;65:585–593.
- 41.- Fukuda N, Folkesson HG, Matthay MA. Relationship of interstitial fluid volume to alveolar fluid clearance in mice: ventilated vs. in situ studies. *J Appl Physiol* 2000; 89: 672–679.
- 42.- Goodman BE, Anderson JL, Clemens JW. Evidence for regulation of sodium transport from airspace to vascular space by cAMP. *Am J Physiol* 1989;257:86–93.
- 43.- Tibayan FA, Chesnutt AN, Folkesson HG, Eandi J, Matthay MA. Dobutamine increases alveolar liquid clearance in ventilated rats by β_2 receptor stimulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:438–444.
- 44.- Sakuma T, Folkesson HG, Suzuki S, Okaniwa G, Fujimura S, Matthay MA. β -Adrenergic agonist stimulated alveolar fluid clearance in ex vivo human and rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:506–512.
- 45.- Saldias FJ, Lecuona E, Comellas AP, Ridge KM, Sznajder JI. Dopamine restores lung ability to clear edema in rats exposed to hyperoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:626–633.
- 46.- AM, Katz AI, Sznajder JI. Dopamine stimulates sodium transport and liquid clearance in rat lung epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:709–714.

- 47.- Barker PM, Walters DV, Markiewicz M, Strang LB. Development of the lung liquid reabsorptive mechanism in fetal sheep: synergism of triiodothyronine and hydrocortisone. *J Physiol* 1991;433:435–449.
48. Barker PM, Markiewicz M, Parker KA, Walters DV, Strang LB. Synergistic action of triiodothyronine and hydrocortisone on epinephrine-induced reabsorption of fetal lung liquid. *Pediatr Res* 1990;27:588–591.
- 49.- Tchepichev S, Ueda J, Canessa C, Rossier BC, O’Brodvich H. Lung epithelial Na channel subunits are differentially regulated during development and by steroids. *Am J Physiol* 1995;269:805–812.
- 50.- Folkesson HG, Norlin A, Wang Y, Abedinpour P, Matthay MA. Dexamethasone and thyroid hormone pretreatment upregulate alveolar epithelial fluid clearance in adult rats. *J Appl Physiol* 2000;88:416–424
- 51.- Borok Z, Hami A, Danto SI, Lubman RL, Kim KJ, Crandall ED. Effects of EGF on alveolar epithelial junctional permeability and active sodium transport. *Am J Physiol* 1996;270:559–565.
- 52.- Sznajder JI, Ridge KM, Yeates DB, Ileki J, Olivera W. Epidermal growth factor increases lung liquid clearance in rat lungs. *J Appl Physiol* 1998;85:1004–1010.
- 53.- Wang Y, Jayr C, Folkesson HG, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport can be upregulated simultaneously in rats by two different mechanisms. *Chest* 1999; 116(1):98–100.
54. Guery BP, Mason CM, Dobard EP, Beaucaire G, Summer WR, Nelson S. Keratinocyte growth factor increases transalveolar sodium reabsorption in normal and injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1777–1784.
- 55.- Folkesson HG, Pittet JF, Nitenberg G, Matthay MA. Transforming growth factor- α increases alveolar liquid clearance in anesthetized ventilated rats. *Am J Physiol* 1996; 271:236–244.

- 56.- Guo Y, Duvall MD, Crow JP, Matalon S. Nitric oxide inhibits Na⁺ absorption across cultured alveolar type II monolayers. *Am J Physiol* 1998;274:369–377.
57. Ding JW, Dickie J, O’Brodivich H, et al. Inhibition of amiloride-sensitive sodium-channel activity in distal lung epithelial cells by nitric oxide. *Am J Physiol* 1998; 274:378–387.
- 58.- Planes C, Friedlander G, Loiseau A, Amiel C, Clerici C. Inhibition of Na⁺-K⁺ ATPase activity after prolonged hypoxia in an alveolar epithelial cell line. *Am J Physiol* 1996;271:70–78.
- 59.- Verkman AS, Yang B, Song Y, Manley GT, Ma T. Role of water channels in fluid transport studied by phenotype analysis of aquaporin knockout mice. *Exp Physiol* 2000; 85:233–241.
- 60.- Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, Matthay MA. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1187–1205.
- 61.- Carter EP, Wangensteen OD, O’Grady SM, Ingbar DH. Effects of hyperoxia on type II cell Na⁺-K⁺ ATPase function and expression. *Am J Physiol* 1997;272:542–551.
- 62.- Saldias FJ, Comellas A, Ridge KM, Lecuona E, Sznajder JI. Isoproterenol improves ability of lung to clear edema in rats exposed to hyperoxia. *J Appl Physiol* 1999;87:30–35.
63. Zuege D, Suzuki S, Berthiaume Y. Increase of lung Na⁺-K⁺ ATPase activity during recovery from high-permeability pulmonary edema. *Am J Physiol* 1996;271:896–909.
64. Pittet JF, Brenner TJ, Modelska K, Matthay MA. Alveolar liquid clearance is increased by endogenous catecholamines in hemorrhagic shock in rats. *J Appl Physiol* 1996; 81:830–837.
65. 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.

66. Lane SM, Maender KC, Awender NE, Maron MB. Adrenal epinephrine increases alveolar liquid clearance in a canine model of neurogenic pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:760–768.
- 67.- Waters CM, Ridge KM, Sunio G, Venetsanou K, Sznajder JI. Mechanical stretching of alveolar epithelial cells increases Na⁺-K⁺ ATPase activity. *J Appl Physiol* 1999; 87:715–721.
- 68.- Pittet JF, Hashimoto S, Pian M, McElroy MC, Nitenberg G, Wiener-Kronish JP. Exotoxin A stimulates fluid reabsorption from distal airspaces of lung in anesthetized rats. *Am J Physiol* 1996;270:232–241.
69. Rezaiguia S, Garat C, Delclaux C, et al. Acute bacterial pneumonia in rats increases alveolar epithelial fluid clearance by a tumor necrosis factor-alpha-dependent mechanism. *J Clin Invest* 1997;99:325–335.
- 70.- Folkesson HG, Nitenberg G, Oliver BL, Jayr C, Albertine KH, Matthay MA. Upregulation of alveolar epithelial fluid transport after subacute lung injury in rats from bleomycin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998;275:478–490.
- 71.- Clerici C, Matthay MA. Hypoxia regulates gene expression of alveolar epithelial transport proteins. *J Appl Physiol* 2000;88:1890–1896.
- 72.- Vivora ML, Matthay MA, Blot-Chabaud M, Friedlander G, Clerici C. Hypoxia reduces alveolar epithelial sodium and fluid transport in rats in vivo: reversal by β_2 adrenergic agonist treatment. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:554–561.
- 73.- Lecuona E, Saldias F, Comellas A, Ridge K, Guerrero C, Sznajder JI. Ventilator-associated lung injury decreases lung ability to clear edema in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:603–609.
- 74.- 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.

75. Olivera W, Ridge K, Wood LD, Sznajder JI. ANF decreases active Na⁺ transport and increases alveolar epithelial permeability in rats. *J Appl Physiol* 1993;75:1581-6.
76. Pittet JF, Lu M, Morris DG, Matthay MA. Reactive nitrogen species inhibit alveolar epithelial fluid transport after hemorrhagic shock in rats. *J Immunol* 2001;166:6301-10.
- 77.- Modelska K, Matthay MA, Brown LA, Deutch E, Lu LN, Pittet JF. Inhibition of β -adrenergic-dependent alveolar epithelial clearance by oxidant mechanisms after hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1999; 276:844–857.
78. 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.
- 79.-Guidot DM, Modelska K, Lois M, et al. Ethanol ingestion via glutathione depletion impairs alveolar epithelial barrier function in rats. *Am J Physiol* 2000;279:127–135.
80. Pittet JF, Wiener-Kronish JP, Serikov V, Matthay MA. Resistance of the alveolar epithelium to injury from septic shock in sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 1093–1100.
81. Wiener-Kronish JP, Broaddus VC, Albertine KH, Gropper MA, Matthay MA, Staub NC. Relationship of pleural effusions to increased permeability pulmonary edema in anesthetized sheep. *J Clin Invest* 1988;82:1422–1429.
- 82.- Folkesson HG, Matthay MA, Hebert CA, Broaddus VC. Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8-dependent mechanisms. *J Clin Invest* 1995;96:107–116.
- 83.- Ware LB, 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.
- 84.- Wright PE, Carmichael LC, Bernard GR. Effect of bronchodilators on lung mechanics in the acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1994;106:1517-1523.

-
- 85.- Masclans JR, Barbera JA, MacNee W, et al. Salbutamol reduces pulmonary neutrophil sequestration of platelet-activating factor in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:529–532.
- 86.- Garat C, Meignan M, Matthay MA, Luo DF, Jayr C. Alveolar epithelial fluid clearance mechanisms are intact after moderate hyperoxic lung injury in rats. *Chest* 1997; 111:1381–1388.
- 87.- Lasnier JM, Wangenstein OD, Schmitz LS, Gross CR, Ingbar DH. Terbutaline stimulates alveolar fluid resorption in hyperoxic lung injury. *J Appl Physiol* 1996;81: 1723–1729.
- 88.- Saldias FJ, Lecuona E, Comellas AP, Ridge KM, Rutschman DH, Sznajder JI. B-Adrenergic stimulation restores rat lung ability to clear edema in ventilator-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:282–287.
- 89.- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334–1349.
- 90.- Folkesson HG, Nitenberg G, Oliver BL, Jayr C, Albertine KH, Matthay MA. Upregulation of alveolar epithelial fluid transport after subacute lung injury in rats from bleomycin. *Am J Physiol* 1998;275:478–490.
- 91.- Yi ES, Williams ST, Lee H, et al. Keratinocyte growth factor ameliorates radiation and bleomycin-induced lung injury and mortality. *Am J Pathol* 1996; 149:1963–1970.
92. Mason CM, Guery BP, Summer WR, Nelson S. Keratinocyte growth factor attenuates lung leak induced by a-naphthylthiourea in rats. *Crit Care Med* 1996; 24:925–931.
93. Deterding RR, Havill AM, Yano T. Prevention of bleomycin-induced lung injury in rats by keratinocyte growth factor. *Proc Assoc Am Physicians* 1997;109:254-268.

- 94.- Barazzone C, Donati YR, Rochat AF, et al. Keratinocyte growth factor protects alveolar epithelium and endothelium from oxygen-induced injury in mice. *Am J Pathol* 1999;154:1479–1487.
95. Yano T, Deterding RR, Simonet WS, Shannon JM, Mason RJ. Keratinocyte growth factor reduces lung damage due to acid instillation in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15:433–442.
96. Yano T, Deterding RR, Simonet WS, Shannon JM, Mason RJ. Keratinocyte growth factor reduces lung damage due to acid instillation in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15:433–442.
- 97.- Waters CM, Savla U, Panos RJ. KGF prevents hydrogen peroxide-induced increases in airway epithelial cell permeability. *Am J Physiol* 1997;272:681–689.
- 98.- Xu X, McCormick-Shannon K, Voelker DR, Mason RJ. KGF increases SP-A and SP-D mRNA levels and secretion in cultured rat alveolar type II cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;18:168–178.
- 99.- Gillis P, Savla U, Volpert OV, et al. Keratinocyte growth factor induces angiogenesis and protects endothelial barrier function. *J Cell Sci* 1999; 112:2049–2057.
- 100.- Wang Y, Folkesson HG, Jayr C, Ware LB, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport can be simultaneously upregulated by both KGF and β -agonist therapy. *J Appl Physiol* 1999;87:1852–1860.
- 101.- Factor P, Saldias F, Ridge K, et al. Augmentation of lung liquid clearance via adenovirus-mediated transfer of a Na^+ - K^+ ATPase β_1 subunit gene. *J Clin Invest* 1998;102:1421–1430.
- 102.- Azzam ZS, Ridge KM, Factor P, et al. Adenoviral mediated overexpression of the Na^+ - K^+ ATPase isoform increases alveolar fluid reabsorption in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:286.

- 103.- Factor P, Dumasius V, Saldias F, Sznajder JI. Adenoviral-mediated overexpression of the Na⁺-K⁺ ATPase β_1 subunit gene increases lung edema clearance and improves survival during acute hyperoxic lung injury in rats. *Chest* 1999; 116(1):24–25.
- 104.- Dumasius V, Sznajder JI, Azzam ZS, et al. β_2 adrenergic receptor overexpression increases alveolar fluid clearance and responsiveness to endogenous catecholamines in rats. *Circ Res* 2001;89: 907–914.
- 105.- Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1250–1257.
- 106.- 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;159:694.
- 107.- 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.
- 108.- Sartori C, Lepori M, Maggiorini M, Allemann Y, Nicod P, Scherrer U. Impairment of amiloridesensitive Na⁺ transport in individuals susceptible to high altitude pulmonary edema. *FASEB J* 1998;12:231.
- 109.- 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.
- 110.- Fabisiak JP, Vesell ES, Rannels DE. Interactions of β adrenergic antagonists with isolated rat alveolar type II pneumocytes. I. Analysis, characterization and regulation of specific β adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;241:722–7.
- 111.- Charron PD, Fawley JP, Maron MB. Effect of epinephrine on alveolar liquid clearance in the rat. *J Appl Physiol* 1999;87:611–618.

- 112.- Lazrak A, Samanta A, Venetsanou K, Barbry P, Matalon S. Modification of biophysical properties of lung epithelial Na⁺ channels by dexamethasone. *Am J Physiol* 2000;279:762–770.
113. Lazrak A, Samanta A, Matalon S. Biophysical properties and molecular characterization of amiloride-sensitive Na⁺ channels in A549 cells. *Am J Physiol* 2000; 278:848–857.
- 114.- Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984; 311:1137–1143.
115. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:62–68.
- 116.- Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:159–165.
117. Meduri GU. Levels of evidence for the pharmacologic effectiveness of prolonged methylprednisolone treatment in unresolving ARDS. *Chest* 1999; 116(1):116–118.
- 118.- Phalen RF and Oldham MJ. Airway structures. Tracheobronchial airway structure as revealed by casting techniques. *Am Rev Respir Dis* 1983;128(s):1–4.
- 119.- 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.
- 120.- 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.

-
- 121.- Schneeberger EE and Lynch RD. Structure, function, and regulation of cellular tight junctions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1992;262: 647–661.
- 122.- Staub NC. Pulmonary edema. *Physiol Rev* 1974;54: 678–811.
- 123.- Schneeberger EE and Karnovsky MJ. The influence of intravascular fluid volume on the permeability of newborn and adult mouse lungs to ultrastructural protein tracers. *J Cell Biol* 1971;49:310–334.
- 124.- Taylor AE and Gaar KA Jr. Estimation of equivalent pore radii of pulmonary capillary and alveolar membranes. *Am J Physiol* 1970;218:1133–1140.
- 125.- Clements JA. Lung surfactant: a personal perspective. *Annu Rev Physiol* 1997; 59:1–21.
- 126.- 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;245:78–83.
- 127.- Matalon S, Benos DJ, and Jackson RM. Biophysical and molecular properties of amiloride-inhibitable Na⁺-channels in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1996;271:1–22.
- 128.- 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;260:90–96.
- 129.- Matthay MA, Folkesson HG, and Verkman AS. Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelium in the adult lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1996; 270:487–503.
- 130.- Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, and Rossier BC. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature* 1994;367:463–467.

- 131.- Schneeberger EE and Mccarthy KM. Cytochemical localization of Na⁺-K⁺ ATPase in rat type II pneumocytes. *J Appl Physiol* 1986;60:1584–1589.
- 132.- Borok Z, Liebler JM, Lubman RL, Foster MJ, Zhou B, Li X, Zabski SM, Kim KJ, and Crandall ED. Sodium transport proteins are expressed by rat alveolar epithelial type I cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:599–608.
- 133.- Kasper M, Reimann T, Hempel U, Wenzel KW, Bierhaus A, Schuh D, Dimmer V, Haroske G, and Muller M. Loss of caveolin expression in type I pneumocytes as an indicator of subcellular alterations during lung fibrogenesis. *Histochem Cell Biol* 1998;109:41–48.
- 134.- Al-Bazzaz FJ. Regulation of Na and Cl transport in sheep distal airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1994;267:193–198.
- 135.- Boucher RC. Human airway ion transport. Part one. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:271–281.
- 136.- Boucher RC. Human airway ion transport. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:581–593.
- 137.- Willumsen NJ and Boucher RC. Na⁺ transport and intracellular sodium activity in cultured human nasal epithelium. *Am J Physiol Cell Physiol* 1991;261:319–331.
- 138.- 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;269:30–37.
139. Van Scott MR, Davis CW, and Boucher RC. Na⁺ and Cl⁻ transport across rabbit nonciliated bronchiolar epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 1989;256:893–901.
- 140.- Wang PM, Ashino Y, Ichimura H, and Bhattacharya J. Rapid alveolar liquid removal by a novel convective mechanism. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:1327–1334.

- 141.- O’Brodivich H. Pulmonary edema fluid movement within the lung (Editorial focus). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:1324–1326.
- 142.- Agre P, Preston GM, Smith BL, Jung JS, Raina S, Moon C, Guggino WB, and Nielsen S. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1993;265:463–476.
- 143.- Verkman AS and Mitra AK. Structure and function of aquaporin water channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:13–28.
- 144.- Verkman AS. Role of aquaporin water channels in kidney and lung. *Am J Med Sci* 1998;316:310–320.
- 145.- Verkman AS. Lessons on renal physiology from transgenic mice lacking aquaporin water channels. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1126–1135.
- 146.- Sivak ED, Wiedemann HP. Clinical measurement of extravascular lung water. *Crit Care Clin* 1986; 2(3): 511-527.
- 147.- Matalon S and O’Brodivich H. Sodium channels in alveolar epithelial cells: molecular characterization, biophysical properties, and physiological significance. *Annu Rev Physiol* 1999;61:627–661.
- 148.- Compeau CG, Rotstein OD, Tohda H, Marunaka Y, Rafii B, Slutsky AS, and O’Brodivich H. Endotoxin-stimulated alveolar macrophages impair lung epithelial Na⁺ transport by an L-Arg-dependent mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol* 1994;266:1330–1341.
- 149.- Moreno JJ and Pryor WA. Inactivation of α -1-proteinase inhibitor by peroxynitrite. *Chem Res Toxicol* 1992;5:425–431.
- 150.- Zhu S, Basiouny KF, Crow JP, and Matalon S. Carbon dioxide enhances nitration of surfactant protein A by activated alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:1025–1031.

-
151. Zhu S, Kachel DL, Martin WJ II, Matalon S. Nitrated SP-A does not enhance adherence of *Pneumocystis carinii* to alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998;275:1031–1039.
152. Zhu S, Ware LB, Geiser T, Matthay MA, Matalon S. Increased levels of nitrate and surfactant protein a nitration in the pulmonary edema fluid of patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:166–172.
- 153.- Hardiman KM and Matalon S. Modification of sodium transport and alveolar fluid clearance by hypoxia. Mechanisms and physiological implications (Editorial). *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:538–541.
- 154.- Yue G, Russell WJ, Benos DJ, Jackson RM, Olman MA, and Matalon S. Increased expression and activity of sodium channels in alveolar type II cells of hyperoxic rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8418–8422.
- 155.- Ramminger SJ, Baines DL, Olver RE, Wilson SM. The effects of P_{O_2} upon transepithelial ion transport in fetal rat distal lung epithelial cells. *J Physiol* 2000; 524:539–547.
- 156.- Baines DL, Ramminger SJ, Collett A, Haddad JJE, Best OG, Land SC, Olver RE, and Wilson SM. Oxygen-evoked Na^+ transport in rat fetal distal lung epithelial cells. *J Physiol* 2001;532:105–113.
- 157.- Vivona M, Matthay MA, Chabaud M, Friedlander G, and Clerici C. Hypoxia reduces alveolar epithelial sodium and fluid transport in rats: reversal by beta adrenergic treatment. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;25(5):554-61.
- 158.- Suzuki S, Tsubochi H, Suzuki T, Darnel AD, Krozowski ZS, Sasano H, and Kondo T. Modulation of transalveolar fluid absorption by endogenous aldosterone in adult rats. *Exp Lung Res* 2001;27:143–155.

- 159.- Gutkowska J, Nemer M, Sole MJ, Drouin J, and Sirois P. Lung is an important source of atrial natriuretic factor in experimental cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1989; 83:1500-1504.
- 160.- Rambotti MG and Spreca A. Ultrastructural demonstration of guanylate cyclase in rat lung after activation by ANF. *Cell Mol Biol* 1991;37:455–462.
- 161.- Imamura T, Ohnuma N, Iwasa F, Furuya M, Hayashi Y, Inomata N, Ishihara T, and Noguchi T. Protective effect of human atrial natriuretic polypeptide (hANP) on chemical-induced pulmonary edema. *Life Sci* 1988;42:403–414.
- 162.- Rezaiguia-Delclaux S, Jayr C, Luo DF, Saidi NE, Meignan M, and Duvaldestin N P. Halothane and isoflurane decrease alveolar epithelial fluid clearance in rats. *Anesthesiology* 1998;88:751–760.
- 163.- Laffon M, Jayr C, Barbry P, Wang Y, Folkesson HG, Pittet JF, Clerici C, and Matthay MA. Lidocaine induces a reversible decrease in alveolar epithelial fluid clearance in rats. *Anesthesiology* 2002;96:392–399.
- 164.- Azzam ZS, Saldias FJ, Comellas A, Ridge KM, Rutschman DH, and Sznajder JI. Catecholamines increase lung edema clearance in rats with increased left atrial pressure. *J Appl Physiol* 2001;90:1088–1094.
- 165.- Barnard ML, Olivera WG, Rutschman DM, Bertorello AM, Katz AI, and Sznajder JI. Dopamine stimulates sodium transport and liquid clearance in rat lung epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:709–714.
- 166.- Barnard ML, Ridge KM, Saldias F, Friedman E, Gare M, Guerrero C, Lecuona E, Bertorello AM, Katz AI, and Sznajder JI. Stimulation of the dopamine 1 receptor increases lung edema clearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:982–986.
- 167.- Lecuona E, Garcia A, and Sznajder JI. A novel role for protein phosphatase 2A in the dopaminergic regulation of Na,K-ATPase. *FEBS Lett* 2000;481:217–220.

- 168.- Matthay MA, Landcolt CC, and Staub NC. Differential liquid and protein clearance from the alveoli of anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1982;53:96–104.
- 169.- 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.
- 170.- Norlin A, Finley N, Abedinpour P, Folkesson HG. Alveolar liquid clearance in the anesthetized ventilated guinea pig. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 274:235–243.
- 171.- Smedira N, Gates L, Hastings R, Jayr C, Sakuma T, Pittet JF, Matthay MA. Alveolar and lung liquid clearance in anesthetized rabbits. *J Appl Physiol* 1991;70:1827–1835.
- 172.- Crapo JD, Young SL, Fram EK, Pinkerton KE, Barry BE, and Crapo RO. Morphometric characteristics of cells in the alveolar region of mammalian lungs. *Am Rev Respir Dis* 1983;128(S):42–46.
- 173.- Suzuki T, Sasano H, Suzuki S, Hirasawa G, Takeyama J, Muramatsu Y, Date F, Nagura H, Krozowski ZS. 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type II in human lung: possible regulator of mineralcorticoid action. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4022–5.
- 174.- Olivera WG, Ciccolella DE, Barquin N, Ridge KM, Rutschman DH, Yeates DB, and Sznajder JJ. Aldosterone regulates $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase and increases lung edema clearance in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:567–573.
- 175.- Jain L, Chen XJ, Ramosevac S, Brown LA, and Eaton DC. Expression of highly selective sodium channels in alveolar type II cells is determined by culture conditions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;280:646–658.
- 176.- Modelska K, Matthay MA, Mcelroy MC, and Pittet JF. Upregulation of alveolar liquid clearance after fluid resuscitation for hemorrhagic shock in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1997;273:305–314.

- 177.- Laffon M, Lu LN, Modelska K, Matthay MA, and Pittet JF. β -Adrenergic blockade restores normal fluid transport capacity of alveolar epithelium after hemorrhagic shock. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1999;277:760–768.
- 178.- Brigham KL and Meyrick B. Endotoxin and lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:913–927.
179. Brigham KL, Woolverton WC, Blake LH, Staub NC. Increased sheep lung vascular permeability caused by *Pseudomonas* bacteremia. *J Clin Invest* 1974; 54:792-804.
- 180.- Wiener-Kronish JP, Albertine KH, and Matthay MA. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to *Escherichia coli* endotoxin. *J Clin Invest* 1991;88:864–875.
- 181.- Pittet JF, Kudoh I, and Wiener-Kronish JP. Endothelial exposure to *Pseudomonas aeruginosa* proteases increases the vulnerability of the alveolar epithelium to a second injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;18:129–135.
182. Rubin DB, Wiener-Kronish JP, Murray JF, Green DR, Turner J, Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, and Matthay MA. Elevated von Willebrand factor antigen is an early plasma predictor of acute lung injury in nonpulmonary sepsis syndrome. *J Clin Invest* 1990;86:474–480.
- 183.- Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T, Ohara M, Gropper MA, Frank DW, Martin TR, and Wiener-Kronish JP. Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest* 1999;104:743–750.
- 184.- Pittet JF, Griffiths MJ, Geiser T, Kaminski N, Dalton SL, Huang X, Brown LA , Otvals PJ, Koteliansky VE, Matthay MA, and Sheppard D. TGF is a critical mediator of acute lung injury. *J Clin Invest* 2001;107:1537–1544.
- 185.- Ehrart JC, McCloud LI, Orfanos SE. Effects of high blood pressure on pulmonary vascular permeability to protein. *J Appl Physiol* 1994;76:2342-2347.

-
- 186.- Albertine KH. Ultrastructural abnormalities in increased-permeability pulmonary edema. *Clin Chest Med* 1985;6:345-369.
- 187.- Conhaim RL. Airway level at which edema liquid enters the air space of isolated dog lungs. *J Appl Physiol* 1989;67:2234-2242.
- 188.- Bachofen H, Scürch S, Weibel ER. Experimental hydrostatic pulmonary edema in rabbit lung: Barrier lesions. *Am Rev Respir Dis* 1993;14:997-1004.
- 189.- Rocker GM, Rose DH, Manhire AN, Pearson D, Shale DJ. The radiographic differentiation of pulmonary edema. *Br J Radiol* 1989;62:582-586.
- 190.- Planes C, Escoubet B, Amiel C, Clerici C. Hipoxia decreases expression and activity of amiloride sensitive sodium channels in adult alveolar epithelial cells. *A J Respir Crit Care Med* 1997;153:505.
- 191.- Garcia Delgado M, Colmenero Ruiz M, Fernandez Sacristán MA, Mansilla C, Fernandez Mondejar E. Effect of catecholamine-induced increase in cardiac output on extravascular lung water. *Crit Care Med* 2001; 29:931-935.
- 192.- Fernández Mondejar E, Colmenero M, García Delgado M, Pérez Villares M, Manzano F, Fernández Sacristán MA, Guerrero F, Rivera R. Influence of cardiac output and pulmonary artery pressure on extravascular lung water. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:452.
- 193.- Guyton AC. The lymphatic system, interstitial fluids dynamics, edema and pulmonary fluid. En *Text book of medical physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1981, 370-382.
- 194.- Laine G, Alle SJ, Katz J. Effects of systemic venous pressure elevation on lymph flow and lung edema formation. *J Appl Physiol* 1986;61:1634-1638.
- 195.- Blomqvist H, Frostell C, Pieper R, Hedenstierna G. Measurement of dynamic lung fluid balance in the mechanically ventilated dog. Theory and results. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:370-376.

-
- 196.- Fernandez Mondejar E, Vazquez Mata M, Cardenas A, Mansilla A, Cantalejo F, Rivera R. Ventilation with positive end expiratory pressure reduces extravascular lung water and increases lymphatic flow in hydrostatic pulmonary edema. *Crit Care Med* 1996;24:1562-1567.
- 197.- Kambara K, Longworth KE, Serikovm VB. Effects of interstitial edema on lung lymph flow in goats in the absence of filtration. *J Appl Physiol* 1992; 72:1142-1148.
- 198.- Sakuma T, Pittet JF, Jain C. Alveolar liquid and protein clearance in the absence of blood flow or ventilation in sheep. *J Appl Physiol* 1993;74:176-185
- 199.- 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;11:215-220.
- 200.- Ruggiero R, Muz J, Fietsam R, Thomas GA, Welsh RJ, Miller JE, Stephenson LW, Baciewicz FA. Reestablishment of lymphatic drainage after canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:167-171.
- 201.- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:818-24.
- 202.- Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151:293-301.
- 203.- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2:319-23.
- 204.- Hudson LD, Steinberg KP. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. *Chest*. 1999;116:74-82.

- 205.- Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1076-81.
- 206.- Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1159-64.
- 207.- Guyton, A.C., and Lindsey, A.W.: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ. Res.*, 1959;7:649.
- 208.- Staub NC, Hogg JC: Conference report of a workshop on the measurement of lung water. *Crit Care Med* 1980;8:752-759.
- 209.- Lewis FR, Elings VB, Hill SL, et al: The measurement of extravascular lung water by thermal-green dye indicator dilution. *Ann N Y Acad Sci* 1982;384:394-410.
- 210.- Cutillo AG. The clinical assessment of lung water. *Chest* 1987;92:319-325.
- 211.- Staub NC, Hyde RW, Crandall E: Workshop on techniques to evaluate lung alveolar-microvascular injury. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1071-1077.
- 212.- Matthay MA. Clinical measurement of pulmonary edema. *Chest* 2002; 122:1877-1879.
- 213.- Eisemberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, et al: A prospective study of lung water measurement during patient management in an intensive care. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:662-668.
- 214.- Schuster DP. The evaluation of lung edema by measuring lung water, in Tobin MJ (ed): *Principles and Practice of Intensive Care Monitoring*. New York, NY, McGraw-Hill, Inc. 1998, 693-705.
- 215.- Velazquez M, Haller J, Amundsen T, et al: Regional lung water measurement with PET: accuracy, reproducibility and linearity. *J Nucl Med* 1991;32:719-725.

-
- 216.- Cutillo AG, Goodrich KC, Ganesan K, et al: Alveolar air/tissue interface and nuclear magnetic resonance behavior of normal and edematous lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1018-1026.
- 217.- Durney CH, Cutillo AG, Ailion DC: Magnetic resonance behavior of normal and diseased lungs: Spherical shell model simulations. *J Appl Physiol* 2000;88:1155-1166.
- 218.- Lange NR, Schuster DP. The measurement of lung water. *Crit Care* 1999; 3(2):19-24.
- 219.- Halperin BD, Feley TW, Milim FG, Chiles C, Guthaner DF, Blanch EN. Evaluation of the portable chest roentgenogram for quantitating extravascular lung water in critically ill adults. *Chest* 1985;88:649-652.
- 220.- Forster BB, Muller NL, Mayo JR, Okazawa M, Wiggs BJ, Pare PD. High-resolution computed tomography of experimental hydrostatic pulmonary edema. *Chest* 1992;101:1434-1437.
- 221.- Fernandez Mondejar E, .Castaño Perez J, Rivera R, Colmenero M, Manzano F, Perez JM, de la Chica R .Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung. *Journal of Crit Care* 2003;18:253-258.
- 222.- Lanchmann B, Robertson B, Vogel J. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress síndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980;24:231-236.
- 223.- Gray BA, Beckett RC, Allison RC, et al. Effect of edema and hemodynamic changes on extravascular thermal volume of the lung. *J Appl Physiol* 1984;56:878-890.
- 224.- Saca SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, et al: Assesment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000;26:180-187.
- 225.- Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, et al. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit care Med* 2004;32:1550-1554.
- 226.- Hasinoff I, Ducas J, Prewitt R: Increased cardiac output increases lung water in canine permeability pulmonary edema. *J Crit Care* 1988;3:225–231.

-
- 227.- Ehrhart IC, McCloud LL, Orfanos SE, et al: Effect of high blood flow on pulmonary vascular permeability to protein. *J Appl Physiol* 1994;76:2342–2347.
- 228.- Ruiz-Bailen M, Fernandez Mondejar E, Hurtado B, Colmenero M, Rivera R, Guerrero F, Vazquez G: Immediate application of positive-end expiratory pressure is more effective than delayed positive-end expiratory pressure to reduce extravascular lung water. *Crit Care Med* 1999;27:380-384.
- 229.- Schimdt GB, O'Neill W, Kotb K, et al. Continuous positive airway pressure in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Surgery Gynecology Obstetrics* 1976;143:613-618.
- 230.- Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive-pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:556-565.
- 231.- Pepe PE, Hudson LD, Carrico J. Early application of positive end-expiratory pressure in patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311:281-286.
- 232.- Saul GM, Feeley TW, Mihm FG: Effect of graded administration of PEEP on lung water in noncardiogenic pulmonary edema. *Crit care Med* 1982;10:667-669.
- 233.- Peitzman A, Corbett WA, Shires GT III, et al. The effect of increasing end-expiratory pressure on extravascular lung water. *Surgery* 1981;90:439-445.
- 234.- Malo J, Relley E, Cloustier T. How does positive end-expiratory pressure reduce intrapulmonary shunt in canine pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1984;57:1002-1010.
- 235.- Van der Kloot TE, Blanch L, Youngblood AM, et al. Recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. Effect on lung volume and gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1485–1494.

- 236.- Brower RG, Matthay AM, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A: The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- 237.- Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:8-13.
- 238.- Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. The CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1644-1655.
- 239.- Oczenski W, Hormann C, Keller C, Lorenzl N, Kepka A, Schwarz S, Fitzgerald RD. Recruitment maneuvers after a positive end-expiratory pressure trial do not induce sustained effects in early adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2004;101(3):620-5.
- 240.- Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, Slutsky AS, Ranieri VM. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology* 2002; 96:795-802.
- 241.- Gavin D Perkins, Daniel F McAuley, David R Thickett, Fang Gao. The Beta Agonist Lung Injury Trial (BALTI). a randomised placebo controlled clinical trial. *AJRCCM* Articles in Press. Published on October 27, 2005
- 242.- 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;346:1631-1636.
- 243.- Paré PD, Warriner B, Baile EM, Hogg JC. Redistribution of pulmonary extravascular water with positive end expiratory pressure in canine pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:590-593

- 244.- Demling RH, Edmunds LH. Effects of continuous positive airway pressure on extravascular lung water. *Surg Forum* 1973;24:226.
- 245.- Kennedy TP, Johnson KJ, Kunkel RG, Ward PA, Knight PR, Finch JS. Acute acid aspiration lung injury in the rat: biphasic pathogenesis. *Anesth Analg* 1989; 69:87-92.
- 246.- Jefferson NC, Necheles H. Oleic acid toxicity and fat embolism. *Proc Soc Exp Biol* 1948; 248-250.
- 247.- Cutillo AG, Goodrich KC, Ganesan K et al. Alveolar air/tissue interface and nuclear magnetic resonance behavior of normal and edematous lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1018-26.
- 248.- Schuster DP, Marklin GF, Mintun MA. Regional changes in extravascular lung water detected by positron emission tomography. *J Appl Physiol* 1986;60:1170-8.
- 249.- Velazquez M, Haller J, Amundsen T, Schuster DP. Regional lung water measurement with PET: accuracy, reproducibility, and linearity. *J Nucl Med* 1991;32:719-25.
- 250.- Rocker GM, Rose DH, Manhire AR, Pearson D, Shale DJ. The radiographic differentiation of pulmonary edema. *Br J Radiol* 1989;62:582-6.
- 251.- Brighan KL, Kariman K, Harris TR, Snapper JR, Bernard GR, Young SL. Correlation of oxygenation with vascular permeability-surface area but not with lung water in humans with acute respiratory failure and pulmonary edema. *J Clin Invest* 1983;72:339-49.