

## DISTRES RESPIRATORIO NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL MANEJO DEL EDEMA PULMONAR

A. ARIEL JAITOVICH<sup>1, 2</sup>, ALEJANDRO M. BERTORELLO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departament of Molecular Medicine, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden; <sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

**Resumen** El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es un cuadro grave asociado a una importante morbilidad y mortalidad. Inicialmente se caracteriza por la acumulación de fluido en el espacio alveolar y el deterioro del intercambio gaseoso. Finalmente conduce al fallo multiorgánico. Por esta razón, la resolución del edema pulmonar ha sido asociada con una mayor supervivencia de los pacientes con distrés respiratorio. La resolución del edema se vincula al transporte activo de sodio fuera del espacio aéreo, mediado por el incremento en la actividad de canales de sodio, y de la bomba de Na-K-ATPasa. Ha sido demostrado que el incremento de la actividad de la bomba de Na-K-ATPasa alveolar inducida por catecolaminas se asocia con el aumento en la resolución del edema. Los mecanismos moleculares que gobiernan dicho aumento involucran el reclutamiento de bombas en la membrana celular, provenientes de organelas intracelulares. También parece probable que la transferencia y la expresión de genes de la bomba de Na-K-ATPasa mediada por adenovirus pueda ofrecer una alternativa para el incremento transitorio en la reabsorción y resolución del edema pulmonar.

**Palabras clave:** Na-K-ATPasa, dopamina, acuaporinas, terapia génica, distrés respiratorio

**Abstract** *Respiratory distress. New perspectives to improve lung edema clearance.* Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a life threatening condition associated with great morbidity and mortality. It is characterized initially by accumulation of fluid in the alveolar space that impairs alveolar oxygen exchange. Eventually, this syndrome leads to multiorgan failure. Therefore, rapid edema clearance has generally been associated with better outcome in patients with acute respiratory distress syndrome. Clearance of alveolar fluid is driven predominantly by active Na<sup>+</sup> transport out of the alveolar space, mediated by increased apical Na<sup>+</sup>-channel and Na-K-ATPase activity. It has been demonstrated that increases in Na-K-ATPase in response to catecholamines in the alveolar epithelium are associated with increased lung edema clearance. The cellular mechanisms involve the recruitment of new Na-K-ATPase molecules to the plasma membrane from intracellular organelles. It also appears that adenovirus-mediated Na-K-ATPase gene transfer and increased Na-K-ATPase expression may provide an alternative and efficient pathway for transient increase in alveolar fluid reabsorption and resolution of pulmonary edema.

**Key words:** Na-K-ATPase, dopamine, aquaporins, gene therapy, respiratory distress

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es un cuadro muy severo que afecta frecuentemente a pacientes críticos, y que se caracteriza por la ocupación del espacio aéreo con material edematoso rico en proteínas, células inflamatorias y eritrocitos<sup>1</sup>. Se verifica además una importante disrupción del epitelio alveolar<sup>2</sup>. En relación a estos fenómenos anatomopatológicos, se observa una caída de la presión parcial de oxígeno en la sangre y la presencia de infiltrados de ocupación alveolar

en la radiografía de tórax y en la tomografía axial computada<sup>3-4</sup>.

La mayoría de los pacientes con distrés respiratorio que fallecen, lo hacen como consecuencia de fallo multiorgánico<sup>5-6</sup> y no de insuficiencia respiratoria *per se*. El síndrome de fallo multiorgánico es una entidad caracterizada por una respuesta inflamatoria sistémica progresiva que en forma rápida produce la claudicación de dos o más parénquimas, y en caso de no controlarse, la muerte del paciente<sup>7</sup>. El distrés respiratorio es una causa mayor de síndrome de fallo multiorgánico<sup>8</sup>. Se reconocen múltiples causas de SDRA, que se agrupan en primarias o generadas en el pulmón, y secundarias o producidas por fenómenos distantes del aparato respiratorio. Entre las primeras se destacan la neumonía y la aspiración de contenido gástrico; y entre las segundas

Recibido: 27-VII-2001

Aceptado: 14-I-2002

**Dirección postal:** Dr. A. Ariel Jaitovich, Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina.

e-mail: arieljaitovich@hotmail.com

los politraumatismos, la sepsis y las pancreatitis agudas. Existen además otras causas, pero de menor relevancia epidemiológica<sup>9</sup>.

Estudios recientes sugieren que la evolución del paciente con SDRA mejora claramente al restituirse la función del epitelio pulmonar y resolverse el edema<sup>10</sup>, lo que permite entre otras cosas, el cese de la asistencia ventilatoria mecánica. Esto último es de gran importancia ya que afecta directamente la morbimortalidad del cuadro.

La resolución del edema pulmonar ocurre como consecuencia del aumento en el transporte activo de sodio en los neumocitos tipo I y II. El gradiente transepitelial mantenido por la bomba de Na<sup>+</sup> favorece la reabsorción del líquido acumulado en los alvéolos<sup>11</sup>, por lo que representa un mecanismo relevante en el proceso de resolución del edema. De hecho, se ha demostrado que en coincidencia con la injuria pulmonar y generación de edema asociados a la ventilación mecánica, existe una marcada disminución de la actividad y número de bombas de sodio del epitelio alveolar<sup>12</sup>.

El objetivo de este trabajo es invitar a realizar una reflexión sobre un aspecto crucial, referido al problema del edema pulmonar no cardiogénico y su relación con la administración de líquidos intravenosos. Como se expone más adelante, no es fácil tomar postura en un campo tan complejo y controvertido. Sin embargo, veremos en la última parte del trabajo que nuevas perspectivas se presentan en esta área gracias al descubrimiento de mecanismos capaces de acelerar la resolución del edema. Quizá la solución no provenga de saldar la discusión vigente, sino de actuar sobre bases fisiopatológicas más firmes. Referimos a los lectores interesados en los aspectos generales del SDRA, a consultar excelentes revisiones<sup>13-17</sup>

## Una controversia de larga data

Como se mencionó, un aspecto que ha sido especialmente debatido es el referente a la administración de fluidos intravenosos en el paciente en estado crítico, quien frecuentemente evoluciona al SDRA. Se ha asociado dicha evolución a la administración masiva de soluciones parenterales. ¿Cuánto líquido debe recibir un paciente con pancreatitis? ¿Y un paciente séptico? ¿Y un politraumatizado? Habitualmente se apela a una respuesta simple asumiendo que los tratamientos se planifican en forma individual, y que no todos los pacientes son analogables como para permitir una recomendación general. Pero lo cierto es que en otras situaciones, las indicaciones son precisas y no admiten grandes dudas. Lo que ocurre en el caso del paciente grave, es que se desconoce cómo un organismo injuriado maneja los líquidos administrados. La historia de las controversias

en la administración de líquidos al paciente grave se remonta a 1922, cuando Blalock define shock como una falla en la perfusión tisular<sup>18</sup>, y en un modelo de shock experimental, demuestra la caída temprana del consumo de oxígeno por parte de los tejidos. Aclaramos que "oferta de oxígeno" es la cantidad del O<sub>2</sub> que es capaz de entrar en contacto con el tejido que lo va a consumir; y "consumo de oxígeno" es la cantidad de O<sub>2</sub> que *difunde hacia el tejido* luego de ser ofertado, y que se expresa como la diferencia arteriovenosa de oxígeno.

En resumen, se puede ilustrar a la oferta de oxígeno a los tejidos a través de la siguiente fórmula:

$$DO_2 = \text{Gasto cardíaco} \times CaO_2$$

DO<sub>2</sub>: oferta de oxígeno; CaO<sub>2</sub>: contenido de oxígeno arterial, que depende de la cantidad de hemoglobina, de su saturación, y de la presión parcial de oxígeno.

A su vez, si se conocen la saturación de la hemoglobina que *va hacia los tejidos* (sangre arterial) y la de aquella *que viene de los mismos* (sangre venosa), se puede apreciar en forma más o menos precisa la cuantía de oxígeno consumido.

$$VO_2 = \text{Gasto cardíaco} \times CaO_2 - CvO_2$$

VO<sub>2</sub>: consumo tisular de oxígeno; CaO<sub>2</sub>: contenido de oxígeno arterial; CvO<sub>2</sub>: contenido de oxígeno venoso.

La caída del VO<sub>2</sub> que ocurre en el shock puede ser entendida de dos maneras. La primera es que el VO<sub>2</sub> cae porque también disminuye la DO<sub>2</sub>. En otras palabras, los tejidos no consumen oxígeno porque no lo tienen "ofrecido" para consumir, generándose un fenómeno conocido como *dependencia de la oferta*<sup>19</sup>. La segunda posibilidad es que, al producirse un deterioro irreversible como consecuencia del shock, las células dejan de consumir oxígeno, aun siendo éste ofertado correctamente<sup>20</sup>.

En 1961, Guyton y Crowel<sup>21</sup> midieron el consumo de oxígeno de perros en condiciones normales y durante el shock hemorrágico, y calcularon la deuda de oxígeno, definida como la diferencia entre el VO<sub>2</sub> del grupo de animales "control" *menos* el VO<sub>2</sub> del grupo de animales "shockados". Demostraron que la mortalidad era directamente proporcional a la deuda de oxígeno, y que cuanto más baja era la DO<sub>2</sub>, menor era el VO<sub>2</sub>, mayor la deuda que se acumulaba, y mayor la mortalidad. Sobre la base de estas definiciones, Shoemaker conjeturó que la caída en el VO<sub>2</sub> de los pacientes graves está vinculada a la disminución de la DO<sub>2</sub>, y que, *de existir una dependencia de la oferta de O<sub>2</sub>*, aumentando la DO<sub>2</sub>, se debería incrementar también el VO<sub>2</sub> y consecuentemente disminuiría la deuda. Demostró que la deuda de oxígeno de los pacientes graves estudiados que evolucionan hacia el fallo multiorgánico y finalmente mueren, es mayor que

la de los que sobreviven<sup>22-25</sup>, y definió que la reducción de la mencionada deuda a través del transporte de oxígeno en cantidades supranormales disminuye la incidencia de fallo multiorgánico y la mortalidad. En otras palabras, planteó que *si se aumentan tempranamente* los valores de  $DO_2$  a niveles supranormales, se puede *pagar por anticipado* la deuda de  $O_2$  que el paciente adquirirá por su gravedad, y se evita someter al organismo a transitar por períodos prolongados con deudas muy altas, exponiéndolo al riesgo de fallo multiorgánico y de muerte.

Ahora bien, ¿cuál es la relación entre los postulados de Shoemaker y el distrés respiratorio? La relación consiste en que, como se deduce de la ecuación de la  $DO_2$ , su valor aumenta proporcionalmente al gasto cardíaco, que al depender parcialmente de la volemia, puede incrementarse tras la expansión del volumen intravascular con la administración intravenosa de líquidos. De hecho, Shoemaker afirma que la hipovolemia y la deuda de oxígeno son mayores y más prolongadas en los enfermos que se mueren con distrés respiratorio, y que si éstos recibiesen tratamiento con valores supranormales de  $DO_2$ , tendrían menos incidencia de SDRA y menor mortalidad. A partir de aquí surge uno de los aspectos más importantes de la discusión del manejo del paciente grave, que como se mencionó, puede presentar o evolucionar al distrés respiratorio. Hay quienes argumentan que la temible consecuencia de la administración masiva de fluidos intravenosos consiste en que parte de ellos se acumule en el intersticio pulmonar y en el espacio aéreo, aumentando la incidencia de distrés respiratorio y la mortalidad<sup>26-31</sup>. Alegan que dicha mortalidad disminuye restringiendo líquidos, ya que reduciendo las presiones microvasculares pulmonares a través de la restricción de la expansión, se puede disminuir el edema y mejorar la evolución. Otros aseguran que el aporte de líquidos en "exceso" es lo que disminuye la mortalidad; que el balance positivo de agua y sodio es justamente *consecuencia* de la gravedad de la enfermedad y no *causa* de la misma; y finalmente que *es la hipovolemia, no la hipervolemia*, la que favorece la evolución al distrés respiratorio<sup>32</sup>. Estas posiciones son difícilmente conciliables entre sí, ya que no es imaginable un término medio teniendo en cuenta que la propuesta "supranormal" implica una cuota de "exceso", que es el líquido que justamente no debiera administrarse según los argumentos que sostienen la restricción de volumen.

Hayes<sup>33</sup> estudió pacientes graves en quienes los valores supranormales de  $DO_2$  no se lograban alcanzar con infusión de volumen intravenoso. Usó dobutamina, una droga que entre otros efectos, es capaz de aumentar la eficacia de la contracción miocárdica, por lo que afecta directamente al gasto cardíaco y al valor de la oferta de oxígeno. El diseño de este estudio resultaba ideal para saldar la discusión mencionada, ya que al pres-

cindir de líquidos intravenosos como herramienta principal, evitaba el supuesto riesgo de distrés respiratorio que éstos acarrear. Sorpresivamente, esta investigadora halló que la mortalidad de los pacientes tratados con dobutamina aumentaba de 34 a 54% con respecto a los controles, y que pese a alcanzar con esta droga valores supranormales de  $DO_2$ , no lograba que el  $VO_2$  aumente proporcionalmente. Sus resultados relativizaron aún más los beneficios del aumento genérico de la  $DO_2$ . Sin embargo, en un trabajo reciente fue reevaluado el rol de la optimización de la  $DO_2$  y el  $VO_2$  en pacientes sépticos, a través del ajuste de estas variables mediante la administración controlada de fluidos, transfusión de sangre y drogas inotrópicas<sup>34</sup>. Se observó una disminución significativa de la mortalidad en los pacientes con ajuste temprano de la  $DO_2/VO_2$ , y pese a que los objetivos del trabajo no se vinculan a los ya mencionados valores supranormales, cobró nuevamente valor la idea de que la manipulación de la  $DO_2$  se relacionaría con la sobrevida de pacientes en estado grave.

## De la molécula al paciente

Para comprender correctamente el fenómeno de reabsorción del edema pulmonar es importante tener en cuenta cuatro aspectos fundamentales, que son las leyes que gobiernan el flujo del agua durante dicha reabsorción; las partículas osmóticamente activas; la "dirección" que sigue el fluido en la fase de resolución del edema; y los factores celulares que regulan dicho proceso.

Para que el agua atraviese los compartimentos corporales, es necesaria una fuerza que la movilice, que en parte está dada por la presión osmótica ejercida por los solutos. El agua fluye *hacia compartimentos de mayor osmolaridad*, donde la concentración de solutos osmóticamente activos es mayor, *siguiendo* a dichas moléculas. En el medio extracelular, la osmolaridad es principalmente resultado de la concentración de  $Na^+$  y  $Cl^-$ , razón por la cual la incapacidad para eliminar estos solutos produce acumulación de agua intersticial (edema extracelular) y/o intravascular (sobrecarga de volumen e hipertensión).

En el proceso de reabsorción del edema pulmonar, el sodio sale del espacio aéreo e ingresa al neumonocito a través del canal de sodio "sensible a amiloride" localizado en la membrana apical.

Abandona luego la misma célula por acción de la bomba de  $Na^+K^+$ -ATPasa ubicada en la membrana basolateral. Esta salida del sodio evita el aumento de la osmolaridad intracelular que ocasionaría su acumulación. Así mismo *el agua atraviesa al neumonocito siguiendo al sodio*, por difusión simple a través de la bicapa lipídica, y por un tipo especial de canal conocido como acuaporina que, como veremos más adelante, posee una importancia

poco clara en la resolución del edema pulmonar en el SDRA. En un momento ulterior, el agua y el sodio acumulados en el intersticio pulmonar son transportados por los vasos venosos y linfáticos pulmonares hacia la circulación sistémica.

**Acuaporinas:** hasta hace pocos años, se pensaba que el agua atravesaba la membrana celular por difusión simple, y que para su ingreso al citoplasma eran innecesarios canales específicos<sup>35</sup>. Sin embargo, el estudio detallado del pasaje de agua indicaba que debía existir alguna molécula transportadora, teniendo en cuenta por ejemplo que la membrana celular del eritrocito, pese a tener una composición fosfolipídica similar a la de otras células, presenta comparativamente una mayor permeabilidad al agua. Se logró identificar en el glóbulo rojo una proteína de membrana responsable del pasaje de agua a la que se denominó "acuaporina" (AQP)<sup>36</sup>, habiéndose descrito hasta la actualidad diez tipos en mamíferos<sup>37</sup>. En el caso especial del pulmón, se sabe que las acuaporinas que están expresadas en el epitelio y endotelio alveolar, y en el epitelio bronquial son las de los tipos AQP1, AQP4 y AQP5; y que la expresión y función de estas proteínas aumentan sensiblemente en el momento del nacimiento, cuando se incrementan los requerimientos de remoción de agua<sup>38-39</sup>. No existen antagonistas específicos de estas proteínas que puedan ser utilizados *in vivo*, por lo que su estudio funcional requiere una aproximación más compleja, como la inactivación genética dirigida (*knockout*). Este método, que consiste en la alteración precisa de un gen, y la observación posterior de los efectos fenotípicos de la mutación<sup>40</sup>, permitió el estudio de las consecuencias de la falta de las AQP1, AQP4, y AQP5 en ratones, observándose que las mismas se relacionan con el transporte de agua a través de la barrera alveolocapilar<sup>41</sup>. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el transporte de agua mediado por acuaporinas posee una importancia biológica variable, que depende del tejido estudiado. En el caso del riñón, la inactivación genética de la AQP1 determina una disminución crítica de la permeabilidad al agua en el túbulo proximal, generando un estado hiperosmolar con orina diluida en los animales privados del acceso libre a la ingesta de líquido<sup>42</sup>. Por otro lado, en el caso del pulmón la situación es distinta, ya que los ratones carentes de AQP1, AQP4, y AQP5 no difieren significativamente de los normales en cuanto a su capacidad de reabsorción del edema de pulmón en los modelos de injuria estudiados<sup>43</sup>. Las razones fisiológicas de este hallazgo son por el momento especulativas, pero parecen vincularse al hecho de que el transporte de agua en el pulmón es mucho más lento que el que se genera en el túbulo renal. Consecuentemente, se cree que la disminución de la permeabilidad hídrica producida por la falta del canal de agua afectaría solo a

los tejidos donde el transporte del fluido es mayor y más veloz, y que la permeabilidad hídrica del epitelio alveolar se encuentra muy por encima de las necesidades fisiológicas del órgano<sup>44</sup>. Resulta importante reparar en este último hecho, del que se deduce que la razón limitante del proceso de resolución del edema no es la permeabilidad al agua del epitelio alveolar, sino, como veremos más adelante, el gradiente transepitelial mantenido por la bomba de sodio. Se presume que la presencia de las acuaporinas en el epitelio alveolar representaría un vestigio remanente ancestral que persistió luego de la evolución, o bien que dichas proteínas podrían cumplir funciones aún no aclaradas, diferentes de la reabsorción del edema pulmonar. Quizás en el futuro, al conocerse sus funciones con más claridad, estas proteínas puedan constituirse en un blanco terapéutico.

**La bomba de sodio:** En 1997, el Premio Nobel de Química fue otorgado al médico Jens Skou por la descripción de la bomba de sodio en un trabajo presentado en el 21<sup>er</sup> Congreso Internacional de Fisiología, realizado en Buenos Aires 40 años antes<sup>45-46</sup>. El impacto de su descubrimiento en el campo del distrés respiratorio no se conoció hasta 1982, cuando se publican los primeros trabajos que vinculan a la bomba de sodio con la reabsorción de líquido en el epitelio alveolar<sup>47-48</sup>. Se observó que durante el desarrollo pulmonar fetal tardío, aumenta la producción de bombas a efectos de remover el líquido que ocupa el espacio alveolar en el momento del nacimiento<sup>49</sup>; y que el transporte de sodio y la actividad de la ATPasa aumentan sensiblemente luego de la formación del edema en el pulmón injuriado<sup>50-51</sup>. Si bien estos trabajos evaluaban al transporte de agua y Na<sup>+</sup> luego de días o semanas de haber sido producida la injuria, en el riñón había sido descrita la regulación ultrarrápida de la actividad de la bomba, que exhibía sus efectos luego de minutos de estimulación<sup>52-55</sup>. Se abrió entonces un panorama prometedor en el campo del distrés respiratorio, ya que de poder demostrarse el equivalente pulmonar de la respuesta ultrarrápida de la bomba, se podría incidir en la fisiopatología del distrés en plazos útiles para el paciente con SDRA, o incluso antes de la formación del edema.

### **Mecanismo de acción y consecuencias fisiológicas de la actividad de la bomba de sodio**

La bomba de sodio se halla ubicada en la membrana basolateral del neumonocito del epitelio alveolar. Es capaz de transportar tres cationes sodio hacia fuera de la célula, y simultáneamente dos cationes potasio hacia dentro de la misma, consumiendo en ese proceso una molécula de ATP.

Para comprender las funciones de la bomba, es necesario tener en cuenta que el citoplasma contiene proteínas que llevan a un pH fisiológico cargas negativas, y que se hallan impedidas de abandonar la célula debido a la barrera ejercida por la membrana plasmática. Dichos aniones *no difusibles* afectan la distribución de iones *difusibles* como el cloro o el potasio con el consecuente predominio de partículas osmóticamente activas en el interior celular. Este predominio determina el influjo de agua hacia el citoplasma, constituyendo un fenómeno conocido como efecto Donnan de las proteínas, que produciría el estallido de la célula en caso de no controlarse. La bomba de sodio afecta al equilibrio Donnan por medio de la exportación de sodio, que tras aumentar su concentración extracelular, produce una compensación a la osmolaridad intracelular antedicha y evita el influjo descontrolado de agua hacia la célula. Es importante recalcar que los gradientes químicos son consecuencia de la permeabilidad selectiva de la membrana a diferentes solutos, lo que genera una distribución asimétrica de los mismos en los compartimentos intra y extracelular; y que la función de la bomba de sodio es mantener constantes los mencionados gradientes mediante la exportación e importación de sodio y potasio respectivamente. Por otro lado, como consecuencia del transporte neto de una carga positiva hacia el exterior celular (ingresan 2 K<sup>+</sup> y egresan 3 Na<sup>+</sup>), la bomba genera una asimetría de cargas a ambos lados de la membrana plasmática, por lo que es designada como electrogénica. Los gradientes electroquímicos afectan de manera importante las propiedades fisiológicas de las células y los tejidos, condicionando en forma central fenómenos tan diversos

como el movimiento de agua entre compartimentos corporales, el ingreso de glucosa a las células, o la generación de impulsos nerviosos. En el caso particular del edema de pulmón, gracias a la acumulación de sodio extracelular mantenida por esta bomba, existe un gradiente favorable al ingreso de Na<sup>+</sup> al citoplasma permitiendo por ejemplo, que la célula alveolar “capture” al sodio del espacio aéreo y de esa manera absorba al fluido de ese compartimento, que lo sigue en forma isosmótica (Figura 1).

### Regulación de la bomba de sodio en el distrés respiratorio

La bomba de Na-K-ATPasa es capaz de aumentar o disminuir su actividad en respuesta a diversos cambios del medio interno e intracelular, pudiendo también variar en el mediano o largo plazo, tras la estimulación de receptores y el incremento en la síntesis de nuevas unidades<sup>56</sup>.

Pero, ¿cuál es la explicación del aumento en la actividad de la bomba en el lapso de minutos luego de estimular un receptor de membrana? Los primeros estudios de regulación ultrarrápida de la bomba de Na<sup>+</sup> se hicieron en células tubulares del nefrón (revisado en detalle en la referencia 52), donde se intentaba explicar la razón por la cual la dopamina producía natriuresis en plazo de minutos, en condiciones en las que no se modificaba la hemodinamia renal<sup>57</sup>. Se demostró que la bomba de sodio *disminuye* su actividad tras la estimulación con dopamina, y que este efecto está mediado por la

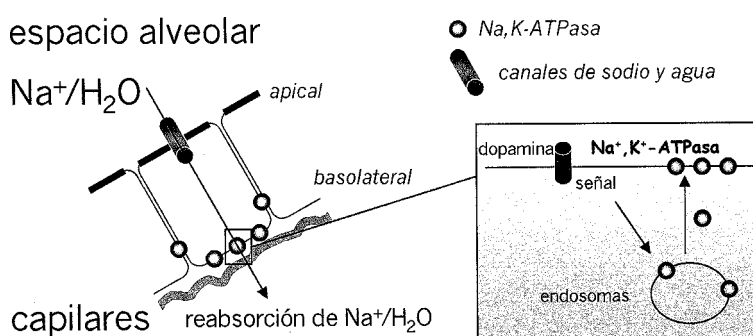


Fig. 1.— El transporte de sodio a través del neumonocito se realiza fundamentalmente por la acción de la bomba de Na-K-ATPasa localizada en la membrana basolateral y por el transporte apical a través de canales de Na<sup>+</sup> e intercambiador de Na<sup>+</sup>/protones. El agua sigue al sodio en forma isosmótica a través de acuaporinas y por difusión simple. Con dopamina, o estimulantes β-adenérgicos, existe un marcado aumento del transporte vectorial de sodio y agua desde el espacio alveolar hacia el intersticio. Este aumento es dependiente del incremento de la actividad de la bomba de Na-K-ATPasa como consecuencia de un marcado aumento de la densidad de bombas de sodio en la membrana basolateral, procedente de compartimentos intracelulares, más específicamente endosomas tardíos.

*endocitosis de la bomba*<sup>58, 59</sup>, lo que determina que la proteína abandone la membrana, cayendo la capacidad de la célula de aumentar el gradiente transepitelial favorable al ingreso del sodio. Al disminuir la cuantía de Na<sup>+</sup> que se reabsorbe en el sistema tubular, aumenta su incorporación al fluido urinario y se produce natriuresis.

El mecanismo de acoplamiento entre la activación del receptor dopaminérgico y la endocitosis de la bomba en el nefrón sigue los pasos de la vía de endocitosis mediada por vesículas con cubierta de clatrina<sup>58-59</sup>. Esto último forma parte de un capítulo de extraordinaria complejidad, que involucra múltiples pasos e intermediarios aún no caracterizados completamente<sup>60</sup>.

El modelo descrito contrasta sensiblemente con lo que se halló en el pulmón, donde la estimulación con dopamina, *umenta* en forma ultrarrápida el transporte transepitelial de sodio<sup>61</sup>. Se aplicaron los métodos usados previamente en el riñón para investigar al tráfico alveolar de la bomba, y sorprendentemente se vió que tras la estimulación con dopamina, isoproterenol y otros ligandos, la bomba es transportada *desde* el sistema de endosomas tardíos *hacia* la membrana celular<sup>62</sup> (Figura 1), en forma exactamente contraria al tráfico renal. Este representaría el fundamento del aumento del transporte de sodio transeelular y disminución del edema en los modelos de distrés respiratorio estudiados 20 años antes<sup>63</sup>. Con más unidades en la membrana, el neumonocito es capaz de incrementar el gradiente favorable al flujo de sodio y agua desde el espacio aéreo hacia el capilar pulmonar, favoreciendo por ende la eliminación del edema<sup>64</sup> (Figura 1). Los mecanismos moleculares que gobiernan el tráfico ultrarrápido de la bomba de Na<sup>+</sup> en el pulmón no están aún completamente aclarados. Se sabe que la dopamina estimula al neumonocito a través del receptor D1<sup>65</sup>; que dicha estimulación afecta a un tipo especial de enzimas implicadas en los procesos de exocitosis llamadas proteína-quinasa y proteína-fosfatasa, capaces de fosforilar y desfosforilar los aminoácidos serina y treonina<sup>66</sup>; y que probablemente también involucre la formación y el transporte de vesículas con cubierta de clatrina desde compartimentos intracelulares<sup>67</sup>. También se ha demostrado que los filamentos de actina y el sistema microtubular del citoesqueleto están asociados al transporte de la bomba hacia la membrana, permitiendo el traslado mecánico de vesículas que contienen ATPasas<sup>68</sup>. Al igual que en el caso de la endocitosis renal, la exocitosis pulmonar de la bomba se rige por mecanismos de extraordinaria complejidad que recién se están comenzando a conocer con detalle. Una vez conocidos, es probable que se puedan diseñar estrategias moleculares tendientes a incrementar la acción de la bomba y de esta manera intervenir, de una manera más directa, en el proceso de reabsorción de agua y sodio en el pulmón lesionado.

Por otro lado un aspecto que se explora desde hace pocos años, es el posible aumento de la reabsorción de líquido alveolar a través de la terapia génica, utilizando la maquinaria biosintética de las células del paciente para producir el agente terapéutico deseado<sup>69</sup>. Esto requiere que la información genética alcance las células que se desean usar, por lo que es necesario un *vector* o transportador de la información. Usualmente los vectores son virus, a los que se les inserta la información genética que codifica para la proteína que se desea expresar en la célula blanco. En un modelo de distrés respiratorio en ratas, se ha logrado la sobreexpresión de la bomba de sodio del epitelio alveolar a través de la utilización de un adenovirus como vector. Los genes de las subunidades de la bomba fueron insertos previamente en el mencionado adenovirus. Esta manipulación permitió el incremento de la reabsorción de agua y sodio pulmonar, y de la sobrevida de las ratas "distresadas" genéticamente tratadas con respecto a los animales no transfectados. El vector fue instilado a través del tubo endotraqueal del animal en asistencia ventilatoria mecánica<sup>70, 71</sup>.

## Conclusión

Hemos recorrido algunas de las muchas facetas de la discusión relacionada con la administración de fluidos intravenosos en el paciente en estado crítico. Según las interesantes hipótesis de Shoemaker derivadas de los axiomas de la fisiología clásica, los pacientes en estado grave deben recibir líquido intravenoso a efecto de aumentar a niveles supranormales los valores de la DO<sub>2</sub> y el VO<sub>2</sub>, y disminuir consecuentemente la deuda de O<sub>2</sub> y la mortalidad. Sin embargo, varias líneas teóricas y prácticas han relativizado estos postulados en los últimos años, señalando los efectos nocivos del aumento exagerado de los valores de la DO<sub>2</sub>. Gracias a los avances en el campo de la fisiología molecular, es posible imaginar un futuro cercano donde los pacientes en estado crítico sean tratados con soluciones intravenosas sin sufrir el riesgo de edema pulmonar no cardiogénico, única complicación teórica mayor de la administración masiva de fluidos. Más importante aún, la estrategia de aceleración de la resolución del edema involucraría también a los pacientes con SDRA no vinculable a la administración de fluidos intravenosos, tornando todavía mayor la población de beneficiarios de dicha estrategia. Sería posible ya que pese a existir una membrana alveolo-capilar deteriorada, gracias a bombas de sodio supernumerarias e hiperactivadas, dichos fluidos no acabarían ocupando el espacio aéreo, sino que serían velozmente transferidos al intersticio y al espacio intravascular que les dio origen. Se ha demostrado en un trabajo reciente que la activación de la bomba de sodio es funda-

mental en la resolución del edema pulmonar secundario a insuficiencia cardíaca<sup>72</sup>, por lo que la mencionada estrategia podría también ser útil para los pacientes con fallo del ventrículo izquierdo, creando un camino paralelo de enorme valor.

Junto a los importantes avances en relación con la generación de antagonistas de la cascada inflamatoria en el distrés respiratorio, la regulación del transporte vectorial de sodio y agua ofrece un futuro alentador, en una área donde, como fue expuesto, las controversias abruma a las certezas, y los costos humanos continúan siendo enormemente altos.

**Agradecimientos:** deseamos agradecer a los Doctores J. I. Sznajder, *Pulmonary and Critical Care Medicine, Northwestern University, Chicago* y G. Del Bosco, Unidad de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, por la lectura crítica del manuscrito y por sus valiosos aportes; al Dr G. Mendoza, Departamento de Medicina Interna del Hospital de Clínicas José de San Martín, por el estímulo aportado para la realización de este trabajo; y al Dr C. Gnocchi, Departamento de Medicina Interna del Hospital de Clínicas José de San Martín, por las interesantes discusiones que motivaron la realización del mismo.

## Bibliografía

- Pratt PC, Vollmer RJ, Shelburne JD, Crapo JD. Pulmonary morphology in a multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy. *Am J Path* 1979; 95: 191-214.
- Anderson W, Thielen K. Correlative study of adult respiratory distress syndrome by light, scanning, and transmission electron microscopy. *Ultrastruct Path* 1992; 16: 615-28.
- Ashbaugh D, Bigelow D, Petty T, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-23.
- Raimondi G, Roncoroni A, Marchisio M. Presión positiva continua en el tratamiento del trastorno respiratorio agudo del adulto. *Medicina (Buenos Aires)* 1976; 36: 73-82.
- Montgomery A, Stager M, Carrico C. Causes of mortality in patients with the adult respiratory and distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 485-9.
- Lhur O, Antonsen K, Karlsson M. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1849-61.
- Bone R, Balk F, Cerra R, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
- Slutsky A, Tremblay L. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1721-5.
- Doyle R, Szaflarski N, Modin G, Wiener-Kronish JP, Matthay M. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1818-24.
- Matthay M, Wiener-Kronish JP. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans. *Am J Respir Dis* 1990; 142: 1250-7.
- Rutschman D, Olivera W, Sznajder JI. Active transport and passive liquid movement in isolated perfused rat lungs. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1575-80.
- Lecuona E, Saldías F, Comellas A, Ridge K, Guerrero C, Sznajder JI. Ventilador-associated lung injury decreases lung ability to clear edema and downregulates alveolar epithelial cell Na, K Adenosinotriphosphatase function. *Chest* 1999; 116: 29S-30S.
- Kollef M, Schuster D. The acute respiratory distress syndrome. *New Eng J Med* 1995; 332: 27-37.
- Sachdeva R, Guntupalli K. Acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 1997; 13: 503-21.
- Artigas A, Bernard G, Carlet J, et al. The american-european consensus conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1332-47.
- Wyncoll D, Evans T. The acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 1999; 354: 497-501.
- Ware L, Matthay M. The acute respiratory distress syndrome. *New Eng J Med* 2000; 342: 1334-49.
- Blalock A. Principles of surgical care, shock and other problems. St Louis: CV Mosby, 1940.
- Post RS, Visscher PH, Wiggers CJ. Sequential changes in oxygen consumption during oligemic and normovolemic shock and their meaning. *Am J Physiol* 1948; 153: 71-9.
- Hayes M, Yau E, Timmins A, Hinds C, Watson D. Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. *Chest* 1993; 103: 886-95.
- Guyton A, Crowell JW. Dynamics of heart in shock. *Fed Proc* 1961; 20 (suppl 9): 51-60.
- Shoemaker W, Montgomery E, Kaplan R, Elwin D. Physiologic Patterns in surviving and nonsurviving shock patients. *Arch Surg* 1973; 106: 630-6.
- Shoemaker W, Appel P, Kram H, Waxman K, Tai-Shion L. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176-86.
- Shoemaker W, Appel P, Kram H. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988; 16: 1117-20.
- Shoemaker W, Appel P, Kram H. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high risk surgical patients. *Chest* 1992; 102: 208-15.
- Schuller D, Mitchell J, Calandrino F, Schuster D. Fluid Balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991; 100: 1068-75.
- Simmons R, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Perihoda T, Harris G, Smith J. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1997; 135: 924-9.
- Eisenberg P, Hansbrough J, Anderson D, Schuster D. A prospective study of lung water measurements during patients management in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 662-8.
- Humphrey H, Hall J, Sznajder JI, Silverstein M, Wood L. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest* 1990; 97: 1776-80.
- Sznajder JI, Wood L. Beneficial effects of reducing pulmonary edema in patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1991; 100: 890-1.
- Lowell J, Schifferdecker C, Driscoll D, Benotti P, Bristain B. Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Crit Care Med* 1990; 18: 728-33.
- Shoemaker W, Appel P, Bishop M. Temporal Patterns of blood volume, hemodynamics, and oxygen transport in pathogenesis and therapy of postoperative adult respiratory distress syndrome. *New Horiz* 1993; 1: 522-37.
- Hayes M, Timmins A, Yau E, Palazzo M, Hinds, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *New Eng J Med* 1994; 330: 1717-22.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Eng J Med* 2001; 345: 1368-77.

35. Finkelstein A. Water movements through lipid bilayers, Pores, and Plasma Membranes New York: Wiley, 1987.
36. Borgina M, Nielsen S, Engel A, Agre P. Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels. *Ann Rev Biochem* 1999; 68: 425-58.
37. King L, Yasui M, Agre P. Aquaporins in health and disease. *Mol Med Today* 2000; 6: 60-5.
38. Umenishi F, Carter E, Yang B, Oliver B, Matthay M, Verkman A. Sharp increase in rat lung water channel expression in the perinatal period. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1996; 15: 673-9.
39. Yasui M, Serlachius E, Lofgren M, Belusa R, Nielsen S, Aperia A. Perinatal changes in expression of aquaporin-4 and other water and ion transporters in rat lung. *J Physiol (Lond)* 1997; 505: 3-11.
40. Majzoub J, Muglia L. Knockout mice. *New Eng J Med* 1996; 334: 904-7.
41. Bai C, Fukuda N, Song Y, Ma T, Matthay M, Verkman A. Lung fluid transport in aquaporin-1 and aquaporin-4 knockout mice. *J Clin Invest* 1999; 103: 555-61.
42. Ma T, Yang B, Gillespie A, Carlson E, Epstein C, Verkman A. Severely impaired urinary concentration ability in transgenic mice lacking Aquaporin-1 water channels. *J Biol Chem* 1998; 273: 4296-9.
43. Verkman A, Matthay M, Song Y. Aquaporin water channels and lung physiology. *Am J Physiol* 2000; 278: L867-79.
44. Ma T, Fukuda N, Song Y, Matthay M, Verkman A. Lung fluid transport in aquaporin-5 knockout mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 93-100.
45. Skou J. The identification of the sodium pump. *Biosc Reports* 1997; 18: 155-69.
46. Skou J, Hoffman J. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *J. Am. Soc. Nephrol* 1998; 9: 2170-7.
47. Mason R, Williams J, Widdicombe M, Sanders J, Misfeld D, Berry C. Transepithelial transport by pulmonary alveolar type II cells in primary culture. *Proc Natl. Acad Sci USA* 1982; 79: 6033-7.
48. Matthay M, Landolt C, Staub C. Differential liquid and protein clearance from the alveoli of anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1982; 53: 96-104.
49. Orłowski T, Lingrel J. Tissue-specific and developmental regulation of rat Na, K-ATPase catalytic  $\alpha$  isoform and  $\beta$  subunit mRNAs. *J Biol Chem* 1988; 263: 10436-42.
50. Nici L, Dowin R, Gilmore-Hebert M, Jamieson J, Ingbar D. Upregulation of rat lung Na-K-ATPase during hyperoxic injury. *Am J Physiol* 1991; 261: L: 307-14.
51. Olivera W, Ridge K, Wood L, Sznajder JI. Active sodium transport and alveolar epithelial Na-K-ATPase increase during subacute hyperoxia in rats. *Am J Physiol* 1994; 266: L577-84.
52. Bertorello AM, Katz AI. Short term regulation of renal Na,K-ATPase activity: physiological relevance and cellular mechanisms. *Am J Physiol* 1993; 265: F743-F755.
53. Bertorello AM. Diacylglycerol activation of protein kinase C results in a dual effect on Na-K-ATPase activity from intact renal proximal tubule cells. *J Cell Science* 1992; 101: 343-7.
54. Ogimoto G, Yudowski GA, Barker CJ, Köhler M, et al. G protein-coupled receptors regulate Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase activity and endocytosis by modulating the recruitment of AP-2 and clathrin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 3242-7.
55. Yudowski GA, Efendiev R, Pedemonte CH, Katz AI, Berggren P-O, Bertorello AM. Phosphoinositide-3 kinase binds to a proline-rich motif in the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ -subunit and regulates its trafficking. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 6556-61.
56. Ewart HS, Klip A. Hormonal regulation of the Na, K-ATPase: mechanisms underlying rapid and sustained changes in pump activity. *Am J Physiol* 1995; 269: C295-311.
57. Pelayo JC, Fildes RD, Eisner GM, et al. Effects of dopamine blockade on renal sodium excretion. *Am J Physiol* 1983; 245: F247-53.
58. Chibalin AV, Katz AI, Berggren PO, Bertorello AM. Receptor-mediated inhibition of renal Na, K-ATPase is associated with endocytosis of its  $\alpha$ - and  $\beta$ -subunits. *Am J Physiol* 1997; 273: C1458-65.
59. Chibalin AV, Ogimoto G, Pedemonte CH, Pressley TA, et al. Dopamine-induced endocytosis of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase is initiated by phosphorylation of Ser18 in the rat  $\alpha$ -subunit and is responsible for the decreased activity in epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 1920.
60. Kirschhausen T. Three ways to make a vesicle. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2000; 1: 187-98.
61. Barnard M, Olivera W, Ruschman D, Bertorello AM, Katz AI, Sznajder JI. Dopamine stimulates sodium transport and liquid clearance in rat lung epithelium. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 156: 709-14.
62. Bertorello AM, Ridge K, Chibalin AV, Katz AI, Sznajder JI. Isoproterenol increases Na-K-ATPase activity by membrane insertion of  $\alpha$ -subunits in lung alveolar cells. *Am J Physiol* 1999; 276: L20-27.
63. Goodman B, Fleischer R, Crandal E. Evidence for active Na<sup>+</sup> transport by cultured monolayers of pulmonary alveolar epithelial cells. *Am J Physiol* 1983; 245: C78-83.
64. Bertorello AM, Ridge K, Ogimoto G et al. Acute respiratory distress syndrome: cellular and molecular mechanisms and clinical management. New York: Plenum Press.1998.
65. Barnard M, Ridge K, Saldias F, et al. Stimulation of the Dopamine 1 receptor increases lung edema clearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 982-6.
66. Lecuona E, Garcia A, Sznajder JI. A novel role for protein phosphatase 2A in the dopaminergic regulation of Na-K ATPase *Febs Lett* 2000; 481: 217-20.
67. Stoorvogel W, Oorschot V, Geuze H. A novel class of clathrin-coated vesicles budding from endosomes. *J Cell Biol* 1996; 132: 21-33.
68. Saldias F, Lecuona E, Comellas AP, Ridge KM, Rutschman DH, Sznajder JI. Beta-adrenergic stimulation restores rat lung ability to clear edema in ventilator-associated lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 282-7.
69. Blau H, Springer M. Gene therapy- a novel form of drug delivery. *New Eng J Med* 1995; 333: 1204-07.
70. Factor P, Dumasius V, Saldias F, Brown L, Sznajder JI. Adenovirus-mediated transfer of an Na/K-ATPase  $\beta$ 1 subunit gene improves alveolar fluid clearance and survival in hyperoxic rats. *Hum Gene Ther* 2000; 11: 2231-42.
71. Factor P, Saldias F, Ridge K, et al. Augmentation of lung liquid clearance via adenovirus-mediated transfer of a Na/ K-ATPase  $\beta$ 1 Subunit gene. *J Clin Invest* 1998; 102: 1424-30.
72. Azzam Z, Saldias F, Comellas A, Ridge K, Rutschman D, Sznajder JI. Catecholamines increase lung edema clearance in rats with increased left atrial pressure. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1088-94.