

INTERCAMBIO GASEOSO EN EL SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

GUILLERMO A. RAIMONDI

Instituto Raúl Carrea, FLENI, Buenos Aires

Resumen El síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) se caracteriza por presentar alteraciones severas del intercambio gaseoso (IG) causadas por "shunt" e importante irregularidad de la ventilación perfusión (V_A/Q). Esto es consecuencia del edema intersticial y el colapso y ocupación alveolar. Además de la fracción inspirada de oxígeno y la evolución de la patología pulmonar, hay distintas variables que son capaces de alterar la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2). Es así que los cambios del volumen minuto circulatorio, la concentración de hemoglobina, el consumo de oxígeno o la alcalosis pueden modificar la PaO_2 a través de su influencia en la PO_2 de sangre venosa mixta. A pesar de la influencia de estas diferentes variables, la anormalidad del IG se ha podido analizar adecuadamente por medio de la técnica de eliminación de múltiples gases inertes (MIGET). Asimismo, se han descrito diversas estrategias ventilatorias (presión positiva de fin de espiración, relaciones inspiratorias-espiratorias invertidas, volúmenes corrientes elevados, etc.) que producen mejoría del IG principalmente a través del aumento de la presión media en la vía aérea al reclutar áreas pulmonares previamente colapsadas. También el cambio de decúbito a posición ventral, por modificaciones en la distribución de presión pleural regional, disminuye el colapso alveolar con mejoría de la PaO_2 . Asimismo hay distintas intervenciones farmacológicas capaces de mejorar el IG tales como la administración de óxido nítrico (ON) o de prostaglandinas (PGI_2 o PGE_1) por vía inhalatoria. Estas producen vasodilatación de las áreas bien ventiladas aumentando el flujo cardíaco a ese nivel y disminuyendo relativamente el flujo por las áreas de "shunt". La almitrina endovenosa, droga vasoconstrictora pulmonar, mejora el IG al aumentar la vasoconstricción hipóxica. Se ha demostrado efecto aditivo de la almitrina con la inhalación de ON. A pesar del efecto beneficioso de todas estas técnicas en la mejoría del IG en el ARDS, no se ha demostrado efecto beneficioso en la sobrevida.

Palabras clave: síndrome de dificultad respiratoria aguda, intercambio gaseoso, asistencia respiratoria mecánica

Abstract *Gas exchange in acute respiratory distress syndrome.* The hypoxemia of acute respiratory distress syndrome (ARDS) depends chiefly upon shunt and ventilation-perfusion (V_A/Q) inequality produced by fluid located in the interstitial space, alveolar collapse and flooding. Variables other than inspired oxygen fraction and the underlying physiological abnormality can influence arterial oxygen partial pressure (PaO_2). Changes in cardiac output, hemoglobin concentration, oxygen consumption and alkalosis can cause changes in PaO_2 through their influence on mixed venous PO_2 . Gas exchange (GE) in ARDS may be studied using the inert gas elimination technique (MIGET) which enables to define the distribution of ventilation and perfusion without necessarily altering the FiO_2 differentiating shunt from lung units with low V_A/Q ratios and dead space from lung units with high V_A/Q ratios. Different ventilatory strategies that increase mean airway pressure (positive end-expiratory pressure, high tidal volumes, inverse inspiratory-expiratory ratio, etc) improve PaO_2 through increasing lung volume by recruiting new open alveoli and spreading the intra-alveolar fluid over a large surface area. Also prone-position ventilation would result in a marked improvement in GE enhancing dorsal lung ventilation by the effects on the gravitational distribution of pleural pressure and the reduction in the positive pleural pressure that develops in dorsal regions in ARDS. Inhaled nitric oxide (NO) has been shown to increase PaO_2 in ARDS patients by inducing vasodilation predominantly in ventilated areas redistributing pulmonary blood flow away from nonventilated toward ventilated areas of the lung thus resulting in a shunt reduction. On the same way inhaled prostaglandins (PGI_2 or PGE_1) causes selective pulmonary vasodilation improving pulmonary GE. Intravenous almitrine, a selective pulmonary vasoconstrictor, has been shown to increase PaO_2 by increasing hypoxic pulmonary vasoconstriction. A synergistic effect was found between inhaled NO and almitrine. In spite of the improvement of GE shown by these different techniques on ARDS, no effect was demonstrated on mortality or duration of mechanical ventilation.

Key words: acute respiratory distress syndrome (ARDS), gas exchange, mechanical ventilation

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) se caracteriza por anormalidad de la función y estructu-

ra respiratoria con disminución de volúmenes pulmonares y compliance y aparición de hipoxemia. El daño que producen las distintas causas desencadenantes, tanto en el endotelio como en el epitelio alveolar, producen aumento de la permeabilidad incrementando el agua pulmonar extravascular en el espacio intersticial y alveolar.

Recibido: 11-I-2002

Aceptado: 1-XI-2002

Dirección postal: Dr. Guillermo A. Raimondi, Instituto Raúl Carrea FLENI. Montañeses 2325, C1428AQK Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 5777-3209 e-mail: raimondi@fleni.org.ar

La acumulación de líquidos comienza por el tejido conectivo laxo peribronquial y perivascular¹. Si eventualmente este exceso no puede ser evacuado por el drenaje linfático, el intersticio de las paredes alveolares se inunda y cuando la capacidad de esta pared es excedida, el líquido ocupa los alveolos. Esta ocupación comienza por las esquinas produciendo inestabilidad alveolar por alteración de la tensión superficial y como consecuencia de ello, al ocuparse totalmente el alveolo, se produce el colapso. Por mecanismos de presión hidrostática estos cambios ocurren preferentemente en las zonas pulmonares inferiores ("dependent zones"). Este mayor compromiso en las zonas pulmonares inferiores y asimetría a lo largo del eje vertical ha sido descrito muy claramente por el grupo de Gattinoni², con una zona pulmonar superior continuamente abierta a la ventilación, una inferior con colapso y consolidación y otra intermedia que puede ser reclutada o desreclutada de acuerdo a la estrategia ventilatoria utilizada.

Intercambio gaseoso

La anomalía del intercambio gaseoso (IG) depende de esta secuencia de acumulación de líquido. Se ha demostrado que el edema intersticial puede producir cierre de la vía aérea pequeña en zonas pulmonares inferiores con disminución del flujo aéreo sin alterar significativamente el intercambio gaseoso³. Este se modifica notablemente cuando ocurre ocupación alveolar⁴.

De esta manera la hipoxemia en el ARDS se debe a esta última etapa de la secuencia de producción de edema con ocupación alveolar. Los primeros trabajos de ARDS describían hipoxemia sin respuesta a la inhalación de oxígeno por presencia de "shunt" intrapulmonar de zonas alveolares completamente ocupadas y perfundidas⁵.

Algunos autores sugirieron la existencia de trastornos de difusión. Esto se supuso, entre otras razones, en función del cálculo teórico de engrosamiento de la membrana alveolo-capilar o por la existencia de diferencia alveolo arterial de nitrógeno^{1,6}. Por otro lado King y col.⁷ observaron aumentos de la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) al aumentar la fracción inspirada de oxígeno (FIO_2) que no se podía explicar si el "shunt" fuera la única causa de la hipoxemia. Lamy y col. describieron resultados similares en pacientes en cuya biopsia de pulmón encontraban predominantemente fibrosis, explicando esto por trastorno de difusión y desigualdad de ventilación perfusión extrema⁸. Asimismo, Bachofen y col.⁹ sugirieron que las lesiones fibróticas, que son características de las lesiones avanzadas de ARDS, producían alteraciones de difusión a través de disminución del área de intercambio gaseoso pulmonar o el engrosamiento de la barrera aire-san-

gre. Esta aparente relación del tipo de lesión y el mecanismo fisiológico de la hipoxemia en estos dos últimos trabajos resalta el problema de la inhomogeneidad de los pacientes con ARDS, sobretodo por la evolución temporal de las lesiones. Teniendo en cuenta esto nos referimos en este trabajo a las anomalías del IG producidas por las lesiones exudativas de los primeros estadios del ARDS.

La interpretación de estos estudios es difícil si tenemos en cuenta que hay otras variables capaces de alterar la PaO_2 aparte de la FIO_2 y las anomalías fisiológicas pulmonares. Las modificaciones del volumen minuto circulatorio (Q), la concentración de hemoglobina, el consumo de oxígeno y la alcalosis pueden producir cambios de la PaO_2 a través de su influencia en la presión parcial de oxígeno de la sangre venosa mixta (PvO_2).

Una manera de obviar esta influencia en la evaluación del mecanismo de la hipoxemia es a través de la técnica de eliminación de múltiples gases inertes (MIGET)¹⁰. Este método puede definir la distribución de ventilación-perfusión sin necesariamente alterar la FIO_2 . Puede diferenciar el "shunt" de las unidades pulmonares con relación baja de ventilación perfusión (V_A/Q) y también el espacio muerto de las unidades pulmonares con V_A/Q elevados. Asimismo permite inferir a través de distintos cálculos la presencia de anomalías significativas de difusión^{11,12}.

Con esta técnica se puede demostrar que en pacientes con ARDS el flujo sanguíneo está dividido en dos tipos de unidades pulmonares, unas bien ventiladas y perfundidas, cuyas relaciones V_A/Q se encuentran en rango normal y otras sin ventilación o "shunt"^{13,14}. A pesar que estos pacientes están habitualmente en asistencia respiratoria mecánica (ARM) no se observan unidades pulmonares groseramente hiperventiladas y el espacio muerto, en volumen absoluto, es normal. Aparte, algunos pacientes muestran unidades perfundidas con muy baja relación V_A/Q ^{13,14}. Estas unidades no parecen ser unidades estables y continuamente ventiladas o que estén marcadamente hipoventiladas o sobreperfundidas. Se podría suponer que a este nivel extremo de V_A/Q podrían convertirse en zonas atelectásicas debido a la rápida absorción de oxígeno, sobre todo a las FIO_2 elevadas a las que habitualmente están ventilados estos pacientes^{15,16}. Sin embargo es posible que estas unidades con V_A/Q muy bajos sean alveolos ocupados con líquido cuyo volumen aumente suficientemente durante parte del ciclo respiratorio para permitir un mínimo IG. A pesar de tener un muy bajo V_A/Q , estas unidades pueden intervenir en el IG y explicar el aumento de la PaO_2 al aumentar la FIO_2 ¹⁰.

El hecho que la relación de equilibrio de la difusión de gases inertes sea tan rápida sin la existencia de gradiente alveolar fin de capilar, permite asumir que no existe anomalía de difusión para el oxígeno¹⁷.

Influencia de la PvO_2 y el volumen minuto en el intercambio gaseoso

Hay que tener en cuenta el efecto que puede tener el cambio de la PvO_2 en la PaO_2 . La PvO_2 influye notablemente la PO_2 de fin de capilar, sobre todo cuanto más bajo sea el V_A/Q ¹⁸. Hay distintas situaciones que se asocian con disminución de la PvO_2 , tales como la caída del Q, el aumento del consumo de oxígeno, la anemia o la alcalosis severa. En estas circunstancias la disminución de la PvO_2 producirá caída de la PaO_2 . Esta disminución de la PaO_2 será más notable cuanto más alto sea el "shunt" o la irregularidad de V_A/Q pero casi nada en un pulmón normal^{13,14} (Fig 1). Debe tenerse en cuenta que distintas variables no pulmonares pueden tener influencia en la PaO_2 y que las variaciones de ésta no necesariamente significan cambios de las condiciones respiratorias del ARDS.

Así como indirectamente la PvO_2 puede influenciar en la PaO_2 , el incremento de la FIO_2 produce aumento de la PaO_2 . Este aumento es muy importante en los pacientes con bajo "shunt" mientras que son insignificantes si el "shunt" es alto (Ej.: 50%)(Fig 2). Sin embargo, teniendo en cuenta las características de la curva de disociación de la oxihemoglobina, aun estos pequeños cambios de la PaO_2 producen aumentos de contenido arterial de oxígeno con notable mejoría de la entrega de oxígeno tanto en pacientes con bajo o alto "shunt"^{13,14} (Fig 2).

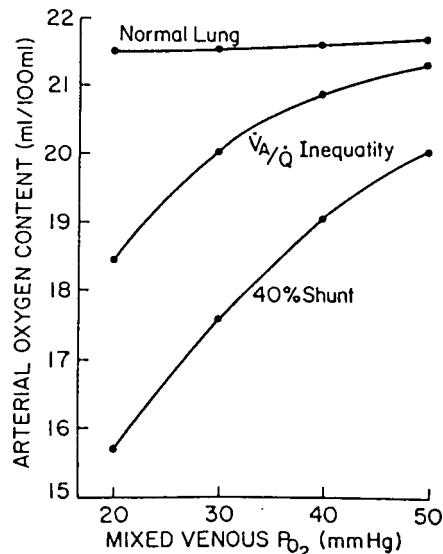


Fig. 1.— Efecto de la modificación de la PO_2 de sangre venosa mixta en el contenido arterial de oxígeno en un paciente con pulmón normal, otro con marcada irregularidad de V/Q y otro con "shunt" importante. En cada uno de los enfermos teóricos se asumió una FIO_2 de 0.50 y volumen minuto circulatorio, ventilación y distribución V/Q constantes. (Reproducida con permiso del Editor, de Dantzker DR. Gas exchange in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982; 3: 57-67¹⁴)

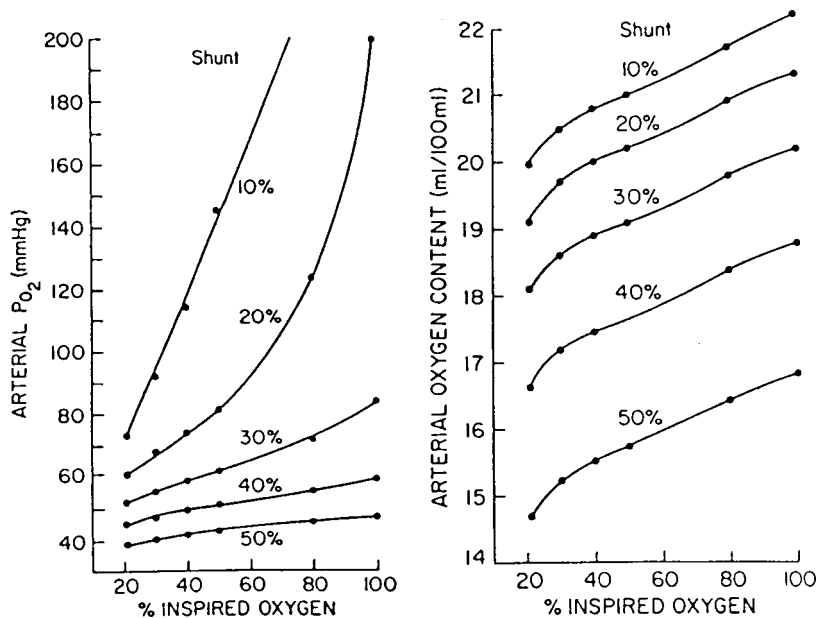


Fig. 2: Efecto del cambio de la fracción inspirada de oxígeno en la PO_2 arterial y el contenido arterial de oxígeno para pulmones con "shunts" de 10 a 50%. El aumento de la PaO_2 al aumentar la fracción inspirada de O_2 es pequeña en pulmones con "shunt" elevado. Sin embargo, debido a la forma de la curva de disociación de hemoglobina, el aumento de contenido de O_2 es considerable. (Reproducida con permiso del Editor, de Dantzker DR. Gas exchange in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982; 3: 57-67¹⁴)

Estrategias ventilatorias

Hay distintos enfoques terapéuticos capaces de mejorar el intercambio gaseoso en el ARDS. La ARM es la medida de sostén más importante en estos pacientes. Está demostrado que el agregado de presión positiva espiratoria (PEEP), la ventilación con volúmenes corrientes elevados o la utilización de ARM con relación inspiratoria-espiratoria invertida (entre otras razones por el auto PEEP que genera) producen aumento de la PaO_2 . Este grado de mejoría de la PaO_2 está relacionada con el aumento de la presión media de la vía aérea^{19,20}. En un trabajo clásico de Staub se resume el mecanismo básico de mejoría del intercambio gaseoso con la ARM, haciendo notar que el aumento de volúmenes pulmonares incrementa el tamaño alveolar y escurre líquido en el alveolo sobre una superficie mayor²¹. Esto permite que el gas entre al alveolo y que la PEEP lo mantenga abierto a lo largo de todo el ciclo respiratorio. Esta mejoría de la PaO_2 con la PEEP se la ha relacionado, en trabajos clínicos clásicos, con los aumentos de volúmenes pulmonares medidos con gases inertes⁵. También se ha supuesto que la PEEP es capaz de modificar el balance neto de agua pulmonar extravascular. Posiblemente no produzca cambios netos en la misma, sino que la redistribuya desde el intersticio alveolar hacia las bandas peribronquiales o perivasculares permitiendo mejorar el IG²².

Se ha demostrado por medio del MIGET, tanto en animales como en humanos, que la PEEP mejora la PaO_2 principalmente aumentando los volúmenes alveolares y disminuyendo el volumen minuto distribuido al compartimiento de "shunt". En algunos pacientes la PEEP genera unidades con relaciones de V_A/Q altas por hiperventilación y por derivación del flujo sanguíneo de unidades pulmonares relativamente normales^{10,13,14}. Asimismo, aumenta el espacio muerto debido a aumento de volumen pulmonar o al producir condiciones de zona I de West¹¹. La explicación de estos dos últimos hechos ha sido demostrada anatómicamente por Hedenstierna²³ que encontraba que la PEEP producía reducción gresera (pero no eliminación total) del flujo sanguíneo a las áreas pulmonares superiores. Estos cambios posiblemente dependan no solamente del valor de la PEEP sino también del estado hemodinámico del paciente.

Si bien la PEEP mejora la PaO_2 disminuyendo el "shunt" al reclutar áreas alveolares, hay otros mecanismos que también pueden producir esta disminución. La PEEP, así como toda forma ventilatoria que aumenta la presión media de la vía aérea, disminuye el Q. Esto lo hace principalmente a través de disminución del retorno venoso y de la precarga ventricular izquierda²⁴. Se ha demostrado que este decremento del Q, tanto en animales como en humanos, produce caída del "shunt" intrapulmonar, sean estas modificaciones del Q realizadas con cambios de los volúmenes intravasculares²⁵,

cambiando el retorno venoso mecánicamente o mediante drogas vasoactivas²⁶⁻²⁹. Si bien se han sugerido distintas explicaciones para este hecho, lo más lógico es suponer que la caída del Q produzca disminución de la PvO_2 y aumento de la vasoconstricción hipóxica con disminución del "shunt" y mejoría subsecuente del intercambio gaseoso^{30,31}. Hay que tener en cuenta entonces que el aumento de la presión en la vía aérea disminuye el "shunt" al aumentar los volúmenes pulmonares pero también puede disminuir el "shunt" a través de la caída del Q. En el caso que este último efecto predomine, podría disminuir el transporte de oxígeno a los tejidos a pesar de una posible mejoría de la PaO_2 . Cabe recalcar que las alteraciones del intercambio gaseoso en el ARDS pueden estar influenciadas no solamente por las variaciones de la patología de base, la FIO_2 o la forma ventilatoria, sino también por los cambios hemodinámicos.

Otra técnica que ha resultado útil en la mejoría del intercambio gaseoso del ARDS es la ARM en decúbito prono ("prone position ventilation") (DP). En pacientes en decúbito dorsal, la presión transpulmonar en las áreas dorsales es menor que la presión de apertura de la vía aérea y eventualmente en presencia de injuria pulmonar se producen atelectasias. El DP mejora el intercambio gaseoso al mejorar la distribución por gravedad hidrostática de la presión pleural, con disminución de la presión positiva pleural en las regiones dorsales aumentando la ventilación pulmonar³². De hecho, tanto la ventilación como las relaciones de V_A/Q mejoran en estas áreas cuando se adopta el DP. El DP genera una presión transpulmonar capaz de superar la presión de apertura de la vía aérea en las regiones dorsales donde las atelectasias, "shunt" y heterogenicidad de las relaciones V_A/Q son más severas, sin afectar negativamente las regiones pulmonares ventrales. Está probado experimentalmente que en zonas pulmonares inferiores ("dependent zones"), al fin de espiración, la presión pleural es más negativa en los animales ventilados en DP³³. Asimismo se ha demostrado que el DP disminuye la compresión del pulmón por el corazón³⁴. Esta mejoría del IG se ha estudiado claramente mediante la técnica de MIGET en animales^{35,36}. Esto también se ha demostrado en pacientes con ARDS con mejoría estable de la relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ya a la hora de adoptar este decúbito y manteniendo este efecto, aunque en forma parcial, una hora después de haber vuelto a decúbito dorsal³⁷. También se ha descrito, al menos hasta 120 minutos después de volver al decúbito dorsal, aumento de la compliance estática pulmonar³⁸. Se ha observado que algunos pacientes responden y otros no a la ventilación en DP³⁷. En aquellos en los que se encuentra respuesta, ésta se mantiene al menos parcialmente 1 hora después de retornar a la posición supina³⁷. Esta mejor respuesta al decúbito prono se observa en aquellos pacientes que tienen mayor compliance estática de la pared torácica (Cst,w) describiéndose una correlación significa-

tiva entre la PaO_2 y la Cst,w^{38} . También se ha descrito una correlación significativa entre los cambios de la Cst,w al cambiar a decúbito prono vs. el aumento de la PaO_2^{38} . Así como otras técnicas que mejoran el intercambio gaseoso en el ARDS han mostrado efectos aditivos (ON, almitrina, prostaciclina inhalada) lo mismo ocurre cuando la ventilación en DP se combina con inhalación de ON³⁹ o con almitrina más ON⁴⁰.

Efecto de la administración de oxígeno puro en el intercambio gaseoso

Se ha descrito en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda que la ventilación con oxígeno puro (FIO_2 1.0) produce atelectasias por reabsorción como resultado de la "denitrogenación" de unidades alveolares con bajas relaciones de $V_A/Q^{15,16,41}$. Por otro lado, en trabajos clínicos el Qva/Qt , medido por medio de la fórmula de Qs/Qt de oxígeno, aumentaba significativamente^{42,43}. Asimismo,

también se ha descrito al respirar oxígeno puro que el "shunt" medido por medio del MIGET o bien no aumentaba^{44,45} o bien aumentaba⁴⁶. Por otro lado, en estudios clásicos en los que se estudia la respuesta a la FIO_2 1.0 en pacientes con insuficiencia respiratoria grave (Ej.: $Qs/Qt > 0.50$) se ha demostrado disminución de la admisión venosa medida con la técnica de inhalación de oxígeno^{7,8,47,48}. Una de las diferencias de estos estudios era el valor previo del Qva/Qt . En el caso de los estudios antes citados en los que el Qva/Qt aumentaba, la admisión venosa de los pacientes era baja (≈ 0.20)⁴³, en los que no cambiaba el Qva/Qt era intermedio (≈ 0.30)^{44,45}, mientras en los que mejoraba el Qva/Qt era alto (> 0.50)^{7,8,47,48}. Es probable que la respuesta al oxígeno pueda depender de la admisión venosa previa de los pacientes. De hecho se ha descrito una relación significativa entre admisión venosa con FIO_2 de mantenimiento (Qva/Qt_m) vs los cambios de Qva/Qt con FIO_2 1.0, es decir $\Delta Qs/Qt$ ($Qs/t - Qva/Qt_m$), disminuyendo éste claramente cuando la admisión venosa es alta^{49,50} (Fig 3).

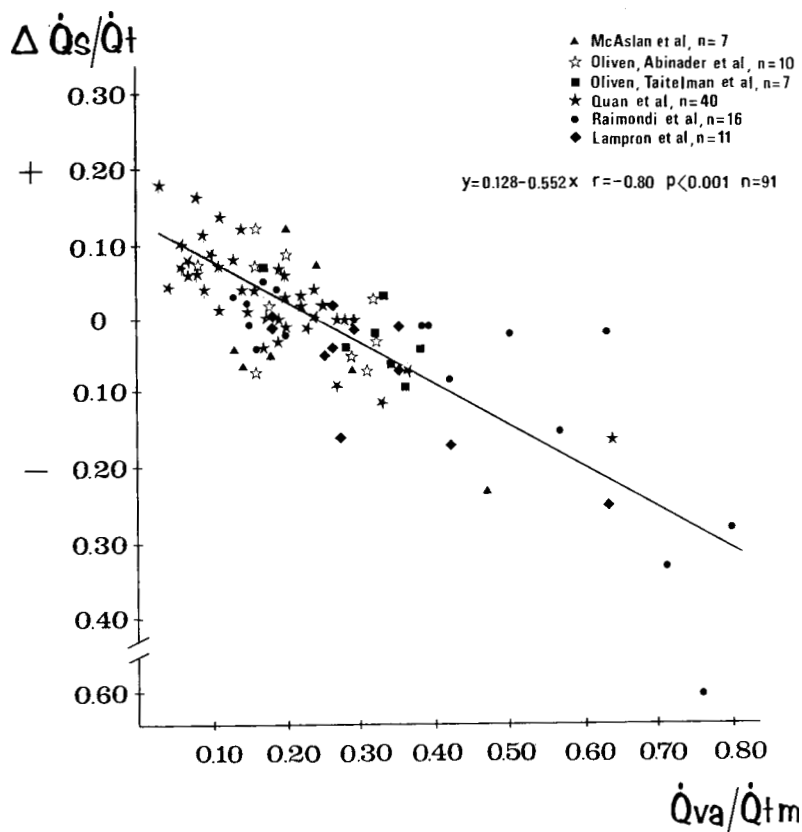


Fig. 3: Admisión venosa con fracción inspirada de mantenimiento (0.40-0.70) (Qva/Qt_m) correlacionada contra el cambio de la fracción de "shunt" al respirar oxígeno al 100% ($\Delta Qs/Qt$, $Qs/Qt - Qva/Qt_m$). Se puede observar que cuanto mayor es la admisión venosa, el "shunt" tiende a disminuir más al inhalar oxígeno puro. (Reproducida con permiso del Editor, de Raimondi GA, Raimondi AC. Mechanical ventilation and intrapulmonary shunt in pneumonia patients. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:843-50)

El hecho que ambas variables presentan datos en común (datos compartidos) (Q_{va}/Q_{tm}) podría hacer suponer que la significación de la correlación hallada se deba a acoplamiento matemático de datos ("coupling of data"). Efectivamente, referente a esto, Archie JP⁵¹ afirma que este es un error común que puede llevar a la conclusión de que existe una relación cuando de hecho ésta no existe. Si bien el probable acoplamiento matemático de datos puede ser evitado con un adecuado diseño del trabajo evitando datos calculados por técnicas en común, este no era nuestro caso ya que las variables medidas no se podían estimar fácilmente por distintas técnicas. Hay autores que han descrito métodos de corrección de estos posibles errores provenientes de cálculos de regresiones con datos compartidos^{52,53}. El análisis realizado de esta forma en distintos ejemplos de la literatura permite concluir que el error adjudicable al uso de datos compartidos es despreciable siempre y cuando el rango de la variable independiente sea suficientemente grande y los errores y dispersión de las medidas sean de tamaño razonable^{52,53}. Si bien nosotros no hemos realizado el cálculo de corrección, el hecho que la dispersión y error del método para la medición del Q_{va}/Q_t o Q_s/Q_t sea pequeño y el rango de la variable independiente grande, permite suponer la validez de los resultados hallados.

Es entonces evidente que el cambio del Q_{va}/Q_t al respirar oxígeno puro depende de múltiples factores. Por un lado, aumento de la admisión venosa por atelectasias por reabsorción y/o inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, y por otro la eventual disminución de la misma con mejoría del intercambio gaseoso en áreas pulmonares con desigualdad extrema de V_A/Q y/o eventual trastorno de difusión. Parecería ser que en los pacientes con severas anomalías del intercambio gaseoso este último efecto juega un papel importante y que el Q_s/Q_t con FIO_2 1.0 tiende a disminuir. Sería importante probar si esto ocurre en enfermos muy comprometidos por medio del MIGET⁵⁴. Es de hacer notar la diferencia de los pacientes estudiados en los distintos trabajos. En algunos de ellos no está claramente definido el criterio de ARDS⁴⁵ y en otros son pacientes con neumonía más que pacientes con injuria pulmonar aguda o ARDS^{44,48,50,55}. Por otro lado, hay que tener en cuenta que se han descrito diferencias en la mecánica pulmonar de pacientes con ARDS pulmonar vs. ARDS extrapulmonar⁵⁶. No sería de extrañar que así como el comportamiento de la mecánica pulmonar es diferente en distintos tipos de ARDS también fuera diferente el mecanismo de alteración del intercambio gaseoso con distinta respuesta a la inhalación de oxígeno. Tal vez los diferentes modelos de alteración del intercambio gaseoso descritos en ARDS mediante la técnica de MIGET se deban a estos diferentes tipos de ARDS^{10,13,14}. Sería interesante poder estudiar en el futuro el comportamien-

to de ambos tipos de ARDS mediante la técnica de MIGET.

Otras técnicas capaces de modificar el intercambio gaseoso en el ARDS

El ON es un potente vasodilatador que puede ser administrado por vía inhalatoria produciendo vasodilatación de la vasculatura pulmonar sin producir efecto sistémico. Se ha demostrado en pacientes con ARDS severo que el ON induce vasodilatación principalmente en áreas ventiladas. De esta manera produce mejoría del intercambio gaseoso con redistribución de flujo de áreas de "shunt" no ventiladas a áreas ventiladas pero poco profundas⁵⁷. La respuesta al ON es diferente en distintos pacientes y debe ser titulada. Hay pacientes que requieren 0.5 ppm o hasta 40 ppm en la mezcla inspirada⁵⁸. La mejoría de la PaO_2 no depende de la PaO_2 previa sino que correlaciona con el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) basal. Es decir, que cuanto más alto el IRVP previo más mejora la PaO_2 ⁵⁹. Asimismo el aumento de la PaO_2 no depende de la respuesta a la PEEP ya que tanto los pacientes que mejoran o no con ella aumentan en igual medida la PaO_2 al administrar ON⁵⁹.

Cuando se compara el efecto del ON vs. la terapéutica convencional, la respuesta de la mejoría del intercambio gaseoso es mayor en las primeras 24 hs en el grupo que recibe ON^{58,60}. Después de las 24 hs no hay respuesta a la inhalación de ON, mostrando tanto los pacientes con tratamiento convencional o con ON igual PaO_2/FIO_2 ^{58,60}. Asimismo, como se ha descrito con otras técnicas capaces de mejorar el intercambio gaseoso en el ARDS, no se ha podido demostrar que la administración de ON mejore la sobrevida de estos pacientes^{58,61}. Esto es lo que ha llevado a un editorialista a cuestionarse si el tratamiento inhalatorio con ON no es solo una terapéutica "cosmética"⁶².

Otra droga que es capaz de mejorar el intercambio gaseoso en el ARDS es la almitrina. Esta actúa aumentando la vasoconstricción hipóxica⁶³ con aumento de la PaO_2 y leve incremento de la presión en la arteria pulmonar⁶⁴. La administración de almitrina EV junto con la inhalación de ON han mostrado efectos aditivos en la mejoría del IG mayores que cualquiera de estas dos por separado⁶⁵⁻⁶⁸.

Así como la inhalación de ON es capaz de inducir vasodilatación arterial pulmonar, hay otras drogas que también son capaces de producir vasodilatación en el ARDS. Tal es el caso de las prostaglandinas administradas por vía endovenosa, sea la PGI_2 o la PGE_1 ^{69,70}. De esta manera producen disminución de la vasoconstricción hipóxica regional con aumento de flujo sanguíneo a las unidades de "shunt" y disminución de la PaO_2 . Por otro

lado, si la prostaglandina se administra por vía inhalatoria es capaz de producir vasodilatación selectiva en las unidades pulmonares ventiladas, mejorando el IG al aumentar el flujo por estas áreas respecto a las áreas no ventiladas de "shunt". Hay trabajos realizados tanto con prostaciclina (PGI₂) o prostaglandina E₁ (PGE₁) inhaladas que demuestran que el efecto de éstas es similar a la inhalación de ON en la mejoría del IG⁷¹⁻⁷³.

Bibliografía

1. Staub NC, Nagano H, Pearce ML. Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in lungs. *J Appl Physiol* 1967; 22: 227-40.
2. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1993; 269: 2122-7.
3. Iliff LD, Greene RE, Hughes IMB. Effects of interstitial edema on distribution of ventilation and perfusion in isolated lung. *J Appl Physiol* 1972; 33: 462-7.
4. Muir AL, Hall DL, Despas P, Hogg JC. Distribution of blood flow in the lungs in acute pulmonary edema in dogs. *J Appl Physiol* 1972; 33: 763-9.
5. Pontoppidan H, Geffin, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult. *N Engl J Med* 1972; 287: 690-8.
6. Markello R, Winter PM, Olszowska A. Assessment of ventilation inequalities by arterial-alveolar nitrogen differences in intensive care patients. *Anesthesiology* 1972; 37: 4-15.
7. King TKC, Weber B, Okinaka A, Friedman SA, Smith JP, Briscoe WA. Oxygen transfer in catastrophic respiratory failure. *Chest* 1974; 65: 40S-44S.
8. Lamy M, Fallat RJ, Koeniger E, et al. Pathologic features and mechanisms of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 267-84.
9. Bachofen A, Weibel ER. Alterations of gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 589-615.
10. Dantzker DR, Brook CH, DeHart P, Lynch JP, Weg JG. Gas exchange in adult respiratory distress syndrome and the effects of positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 1039-52.
11. Dueck R, Wagner PD, West JB. Effects of positive end-expiratory pressure on gas exchange in dogs with normal and edematous lungs. *Anesthesiology* 1977; 47: 359-66.
12. Wagner PD, Saltzman HA, West JB. Measurements of continuous distributions of ventilation-perfusion ratios: theory. *J Appl Physiol* 1974; 36: 588-99.
13. Dantzker DR. Gas exchange in acute lung injury. *Crit Care Clin* 1986; 2: 527-36.
14. Dantzker DR. Gas exchange in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982; 3: 57-67.
15. Dantzker DR, Wagner PD, West JB. Instability of lung units with low VA/Q ratios during O₂ breathing. *J Appl Physiol* 1975; 38: 886-95.
16. Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RB, et al. Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100 percent O₂. *J Clin Invest* 1974; 54: 54-68.
17. Forster RE. Diffusion of gases. *Handbook Physiol.*, 1(Sect 3):839,1964.
18. West JB. Ventilation-perfusion relationships. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 919-43.
19. Cheney FW, Martin WE. Effect of continuous positive-pressure ventilation on gas exchange in acute pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1971; 30: 378-81.
20. Cheney FW, Burnham SC. Effect of ventilatory pattern on oxygenation in pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1971; 31: 909-12.
21. Staub NC. Pulmonary edema. *Physiol Rev* 1974; 54: 678-811.
22. Malo J, Ali J, Wood LDH. How does end-expiratory pressure reduce intrapulmonary shunt in canine pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1002-10.
23. Hedenstierna G, White FC, Mazzone R, et al. Redistribution of pulmonary blood flow in the dog with PEEP ventilation. *J Appl Physiol* 1979; 46: 278-87.
24. Miro AM, Pinsky MR. Heart-lung interactions. In: Martin J, Tobin (ed). *Principle and practice of Mechanical Ventilation*. McGraw-Hill, Inc. 1994, p 647-71
24. Smith G, Cheney FW, Winter PM. The effect of change in cardiac output on intrapulmonary shunting, *Br J Anesthes* 1974; 46: 37-42.
26. Lemaire F, Gastine H, Regnier B, Teisseire B, Rapin M. Changes in intrapulmonary shunting with alterations in pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 1977; 47: 315-6.
27. Lynch JP, Mhyre JG, Dantzker DR. Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J Appl Physiol* 1979; 46: 315-21.
28. Raimondi GA. Monitoreo hemodinámico en el trastorno respiratorio agudo del adulto. *Medicina (Buenos Aires)* 1987; 47: 416-30.
29. Lemaire F, Jardin F, Harari A et al. Assessment of gas exchange during venoarterial bypass using the membrane lung. In: Zapol WM and Quist J (eds). *Artificial Lungs for Acute Respiratory Failure*. New York: Academic Press, 1976 p 126-32
30. Sandoval J, Long GR, Skoog C, Wood LD, Oppenheimer L. Independent influence of blood flow rate and mixed venous PO₂ on shunt fraction. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1128-33.
31. Melot C. ventilation-perfusion relationships in acute respiratory failure. *Thorax* 1994; 49: 1251-8.
32. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1994; 150: 184-93.
33. Mutoh T, Guest RJ, Lamm WJ, Albert RK. Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs *in vivo*. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 300-6.
34. Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1 660-5.
35. Beck KC, Vettermann J, Rehder K. Gas exchange in dogs in the prone and supine positions. *J Appl Physiol* 1992; 72: 2292-7.
36. Mure M, Glenny RW, Domino KB, Hlastala MP. Pulmonary gas exchange improves in the prone position with abdominal distention. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1785-90.
37. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 473-8.
38. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D et al. Effects of prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 387-93.
39. Papazian L, Bregeon F, Gaillat F et al. Respective and combined effects of prone position and inhaled nitric ox-

- de in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 580-5.
40. Jolliet P, Bulpa P, Ritz M, Ricou B, Lopez J, Chevrolet JC. Additive beneficial effects of the prone position, nitric oxide, and almitrine bismesylate on gas exchange and oxygen transport in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1997; 25: 786-94.
 41. Suter PM, Fairley HB, Schlobohm RM. Shunt, lung volume and perfusion during short periods of ventilation with oxygen. *Anesthesiology* 1975; 43: 617-27.
 42. Rothen HV, Sporre B, Engberg B, Wegenius G, Reber A, Hendestierna G. Prevention of atelectasis during general anesthesia. *Lancet* 1995; 345: 1387-91.
 43. Shapiro BA, Cane RD, Harrison RA, Steiner MC. Changes in intrapulmonary shunting with administration of 100 percent oxygen. *Chest* 1980; 77: 138-41.
 44. Lampron N, Lemaire F, Teisseire B, et al. Mechanical ventilation with 100% oxygen does not increase intrapulmonary shunt in patients with severe bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 409-13.
 45. Lemaire F, Matamis D, Lampron N, Teisseire B, Harf A. Intrapulmonary shunt is not increased by 100% oxygen ventilation in acute respiratory failure. *Bull Eur Physio-pathol Respir* 1985; 21: 251-6.
 46. Santos C, Ferrer M, Roca J, Torres A, Hernández C, Rodríguez-Roisin R. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 26-31.
 47. Briscoe WA, Bergofsky E, King TKC. Catastrophic pulmonary failure. *Am J Med* 1976; 60: 248-58.
 48. Raimondi GA, Raimondi AC. Changes in intrapulmonary shunting (communication to the Editor) *Chest* 1981; 80: 253-4.
 49. Quan SF, Kronberg GM, Schlobohm RM, Feeley TW, Don HF, Lister G. Changes in venous admixture with alterations of inspired oxygen concentration. *Anesthesiology* 1980; 52: 477-82.
 50. Raimondi GA, Raimondi AC. Mechanical ventilation and intrapulmonary shunt in pneumonia patients (Correspondence). *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 843-4.
 51. Archie JP. Mathematic coupling of data. *Ann Surg* 1981; 193: 296-303.
 52. Moreno LF, Stratton HH, Newell JC, Feustel PJ. Mathematical coupling of data: correction of a common error for linear calculations. *J Appl Physiol* 1986; 60: 335-43.
 53. Stratton HH, Feustel PJ, Newell JC. Regression of calculated variables in the presence of shared measurement error. *J Appl Physiol* 1987; 62: 2083-93.
 54. Raimondi GA, Raimondi AC. Response to oxygen breathing in ALI/ARDS patients (Correspondence). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 793-4.
 55. Gea J, Roca J, Torres A, Agustí AGN, Wagner PD, Rodríguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange in patients with pneumonia. *Anesthesiology* 1991; 75: 782-9.
 56. Gattinoni L, Pelosi L, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 3-11.
 57. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide (NO) in ARDS patients. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
 58. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. A pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1483-8.
 59. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, et al. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 318-28.
 60. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1372-80.
 61. Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* 1995; 107: 1107-15.
 62. Payen DM. Is nitric oxide inhalation a "cosmetic" therapy in acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1361-2.
 63. Gottschall EB, Fernyak S, Wuerttemberg G, Voelkel NF. Almitrine mimics hypoxic vasoconstriction in isolated rat lungs. *Am J Physiol* 1992; 263: 383-91.
 64. Prost JF, Desché P, Jardin F, Margairaz A. Comparison of the effects of intravenous almitrine and positive end-expiratory pressure on gas exchange in adult respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 1991; 4: 683-7.
 65. Gallart L, Lu Q, Puybasset L, Umamaheswara Rao GS, Coriat P, Rouby JJ. Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. The NO Almitrine Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1770-7.
 66. Papazian L, Roch A, Bregeon F, et al. Inhaled nitric oxide and vasoconstrictors in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 473-9.
 67. Benzing A, Mols G, Brieschal T, Geiger K. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in nonventilated lung areas contributes to differences in hemodynamic and gas exchange response to inhalation of nitric oxide. *Anesthesiology* 1997; 86: 1254-61.
 68. Wysocki M, Delclaux C, Roupie E, et al. Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1994; 20: 254-9.
 69. Radermacher P, Santak B, Wust HJ, Tarnow J, Falke KJ. Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions. *Anesthesiology* 1990; 72: 238-44.
 70. Mélot C, Lejeune P, Leeman M, Moraine JJ, Naeje R. Prostaglandin E₁ in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 106-10.
 71. Zwissler B, Kemming G, Habler O, et al. Inhaled prostacyclin PGI₂ versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1671-7.
 72. Putensen C, Horman C, Kleinsasser A, Putensen-Himmer G. Cardiopulmonary effects of aerosolized prostaglandin E₁ and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1743-7.
 73. Walmarth D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 991-6.