

## UNA MIRADA A TRATAMIENTOS FUTUROS EN EL ARDS

### Estrategias para amplificar la reparación tisular en el ARDS:

El tratamiento más actual de pacientes con ARDS es de soporte, sus objetivos específicos consisten en:

1. Tratar la enfermedad o proceso nosológico desencadenante.
2. Garantizar un adecuado intercambio de gases al tiempo que se trata de evitar el daño asociado con la ventilación mecánica VALI.
3. Evitar las infecciones nosocomiales.
4. Minimizar el excesivo volumen de líquido en el espacio intersticial.
5. Asegurar una adecuada nutrición.
6. Evitar otras complicaciones propias de la terapia intensiva como el tromboembolismo pulmonar, la sepsis por catéteres y sondas, el sangramiento digestivo alto, las escaras por compresión, etc.

El objetivo es revisar el estado actual de las modalidades terapéuticas en investigación dirigidas a disminuir la severidad del daño pulmonar y acelerar el proceso de reparación. Las estrategias terapéuticas basadas en la disminución de la severidad del daño pulmonar, se fundamentan en intervenciones sobre los procesos de injuria, remodelación y reparación pulmonar detallados en la fisiopatología del ARDS, éstas terapéuticas pueden subdividirse para su estudio en estrategias para:

1. Incrementar las defensas antioxidantes.
2. Incrementar las defensas antiproteasas.
3. Disminuir la inflamación alveolar.
4. Disminuir el daño asociado a la ventilación.
5. Repleción del surfactante.
6. Disminuir la infección local o sistémica.
7. Disminuir la fibrosis inicial.
8. Citoprotección.
9. Acelerar la reparación de la barrera epitelial.
10. Acelerar el aclaramiento del líquido alveolar.
11. Eliminar el tejido de granulación alveolar.
12. Alterar las vías de apoptosis celular.
13. Transferencia de genes.

### **1. Incremento de las defensas antioxidantes:**

Durante la activación de la fagocitosis se liberan gran cantidad de radicales libres de oxígeno altamente reactivos, como el peróxido de hidrógeno  $H_2O_2$  y radicales hidroxilos OH. El stress oxidativo, se considera uno de los mayores factores iniciadores o amplificadores de la injuria pulmonar en el ARDS. Una gran variedad de enzimas y sistemas de defensas no enzimáticos existen dentro de las células pulmonares y el espacio extracelular.

Las estrategias farmacológicas establecidas para tratar de aumentar las defensas antioxidantes pulmonares, incluyen el aumento de los depósitos de las enzimas antioxidantes (dismutasas, catalasas, hemoxygenasa, etc); el aumento de los depósitos de glutatión (N-acetilcisteína, carboxilato de oxothiazoidina, glutatión) y la adición de radicales moleculares libres (vitamina E).

Las defensas enzimáticas tales como la superóxido dismutasa SOD, y las ciclo enzimas de glutatión, pueden aumentarse mediante la administración directa de estas proteínas o por la terapia génica. En modelos animales la sobreexpresión de la magnesio superóxido dismutasa MnSOD, en el líquido extracelular proporciona una fuerte protección contra la injuria oxidativa del pulmón. Pequeñas moléculas de defensa extracelular, como el glutatión, pueden administrarse directamente o a través de sus metabolitos precursores como la N-acetilcisteína NAC y se han realizado algunos pequeños estudios administrando N-acetilcisteína NAC intravenosa, tratando de aumentar la protección antioxidante.

Existen numerosas preocupaciones respecto al éxito de estas intervenciones; la primera es la interrogante de que si un único agente simple resultaría suficiente para ofrecer una total protección oxidativa. Hasta el momento, los resultados preliminares, han demostrado que una única enzima o agente químico ha sido insuficiente, obteniéndose mayor protección contra el stress oxidativo cuando se han utilizado combinaciones de agentes antioxidantes. En segundo lugar, no existe la certeza de poder alcanzarse inmediatos y altos niveles de expresión de la actividad antioxidante. Esta necesidad de actuar rápidamente hace a la terapia génica poco realista. La tercera preocupación sería como establecer la combinación de agentes antioxidantes que resulte más sinérgica y efectiva.

### **2. Incremento de las defensas antiproteasas:**

Otra estrategia lógica, sería la inhibición de una gran cantidad de enzimas como proteasas séricas, elastasas, colagenasas y gelatinasas que pueden resultar importantes productos de las células fagocíticas inflamatorias. Aunque se han sintetizados inhibidores de las elastasas, los mismos han resultado extraordinariamente tóxicos, y no han sido autorizados para su uso en el humano. No obstante existe la posibilidad de un diseño más racional de estas drogas en un futuro inmediato. Existen numerosas evidencias en estudios animales de que las antiproteasas exógenas pueden bloquear la injuria pulmonar.

### **3. Disminución de la inflamación pulmonar:**

La estrategia que con más frecuencia se establece en el tratamiento del ARDS, es la disminución de la respuesta inflamatoria en su fase inicial. Desafortunadamente, los estudios clínicos a gran escala, utilizando esteroides, anti-inflamatorios no esteroideos, y prostaglandinas E-1, no han podido demostrar su efectividad. Es probable que esto se deba a que en el paciente se ha producido la activación secundaria de otros sistemas deletéreos como la cascada de la coagulación, cuando el ARDS ha sido diagnosticado clínicamente.

Los corticoides han demostrado su valor en algunas variantes de ARDS, como el secundario al embolismo graso y la neumonía por *Pneumocystis carinii*. También se ha sugerido, y parece estar demostrado, su efectividad contra la “fibrinoproliferación” de la fase tardía del ARDS. Menuri y colaboradores en La Universidad de Tennessee han utilizado altas dosis de esteroides intravenosos (metilprednisolona 2 mg/Kg por 32 días) en pacientes sometidos a ventilación mecánica por más de 7 días, previa exclusión de infecciones concomitantes antes de su administración. En sus reportes los niveles de citokinas y péptidos de procolágenos disminuyeron significativamente en el líquido de lavado alveolar después de tres días de iniciado el tratamiento.

Como hemos discutido previamente, los neutrófilos sufren apoptosis y resultan depurados del espacio alveolar por los macrófagos una gran variedad de factores pueden aumentar o disminuir su apoptosis y afectar su unión a los macrófagos. Las estrategias para acelerar la apoptosis de los neutrófilos pudieran resultar beneficiosas en el proceso de reparación, pero constituyen un riesgo potencial de infecciones nosocomiales.

Otras estrategias han sido ensayadas tratando de disminuir la inflamación alveolar, una de las más estudiadas es la inhibición de las citokinas pro-inflamatorias. La inhibición de las quimotaxinas, que estimulan la migración de los neutrófilos hacia los pulmones podría resultar muy beneficiosa en el ARDS persistente.

Recientemente se ha reportado que las apoproteínas del surfactante SPA y SPD, desempeñan un importante papel inmunomodulador y pueden atenuar o amplificar la respuesta inflamatoria. La apoproteína SPD, (colectina), puede unirse a las superficies lipídicas o glucoconjugados de muchos organismos y acelerar su depuración. Ellas también pueden inhibir la proliferación de linfocitos T y monocitos.

#### **4. Disminución del daño asociado al ventilador:**

Las estrategias para disminuir el daño asociado a la ventilación VALI aparecen en los capítulos destinados a la ventilación protectora, su beneficio consiste en evitar los altos niveles sistémicos de citokinas, como el FNT alfa, que aparecen en la ventilación con volúmenes tidálicos elevados, los pacientes ventilados con estrategias protectoras, presentan en el líquido de lavado alveolar, un menor número de neutrófilos, y una menor concentración de FNT-alfa, IL-1beta soluble, IL-8, IL-6 y antagonistas de los receptores de IL-1, esta reducción puede ponerse en evidencia durante las primeras 36 horas de la ventilación mecánica.

#### **5. Reemplazo de surfactante.**

El surfactante natural está compuesto de un 90% de lípidos, la mayor parte de los cuales es la dipalmitilfosfatidilcolina (DPPC). El surfactante humano presenta además proteínas, que resultan particularmente importantes, de forma muy especial en las enfermedades del adulto, las proteínas A y D, son hidrófilas y poseen importantes efectos anti-inflamatorios, especialmente la A. Las proteínas B y C resultan hidrofóbicas y resultan importantes para mantener la actividad y propiedades del surfactante de forma óptima. A diferencia del ARDS del neonato, en el cual la principal alteración consiste en una depleción cuantitativa del surfactante, el ARDS del adulto es una disfunción del mismo (síndrome de disfunción del surfactante).

Dos procesos importantes ocurren en el ARDS humano con relación a las funciones del surfactante. En primer lugar, las proteasas implicadas en el proceso de repuesta inflamatoria son capaces de romper las

delgadas capas de surfactante y transformarlo en grande agregados que resultan menos activos. En segundo lugar, el fenómeno de apertura y colapso de los espacios alveolares (cizallamiento), puede producir daño físico sobre la estructura del surfactante. Esta es una de las razones que se invocan en la acción protectora de la ventilación con niveles de PEEP elevados y volúmenes tidálicos pequeños, que permitan el reclutamiento alveolar sin llegar a producir sobredistensión. Es esta también la razón por la cual la ventilación con alta frecuencia, especialmente la high frequency oscillation HFO con volúmenes tidálicos muy pequeños, del orden de escasos mililitros, y un reclutamiento sustancial, está siendo analizada como una estrategia de ventilación protectora muy prometedora.

El mayor estudio de aplicación de surfactante en el ARDS humano es el de Exosurf (Exosurf acute respiratory distress syndrome sepsis study group), en el cual más de 700 pacientes recibieron surfactante mediante aerosoles, el sistema de aerosol utilizado resultó relativamente insuficiente, y el surfactante aplicado estaba compuesto sólo de fosfolípidos (ninguna de las fracciones proteicas del surfactante fue aplicada), este resultado mostró resultados negativos, por las razones ya expuestas.

Un estudio más reciente empleando surfactante natural mediante instilación, en humanos, demostró disminuir la mortalidad del 41% a 17%. En el presente se están desarrollando estudios en fase III, con la instilación de surfactante recombinante más proteína C. Los resultados preliminares, están demostrado una disminución de los días libres de ventilación y una mejor supervivencia.

La aplicación profiláctica de surfactante (aplicado a los pulmones de donantes), en el trasplante de pulmón, permite el almacenamiento y conservación del mismo durante horas, en pulmones transplantados.

Podemos resumir que: Las anomalías del componente lipídico del surfactante y de la apoproteína han sido bien documentadas en el ARDS, los pacientes en riesgo de ARDS presenta concentraciones muy bajas en el líquido de lavado alveolar (BAL) de SP-A y SP-B. Los pacientes con concentraciones bajas de SP-D en los tres primeros días de iniciado el ARDS, presentan la mortalidad más alta.

El reemplazo del componente lipídico del surfactante, no ha resultado efectivo en el tratamiento del ARDS ni ha mejorado su pronóstico, pero la administración de las apoproteínas, junto con el componente lipídico, ha demostrado de forma significativa ser beneficiosa, además de mejorar la oxigenación al propiciar un mayor reclutamiento alveolar, el reemplazo del surfactante permite la ventilación a menor presión, y menores concentraciones de oxígeno en el gas inspirado.

## **6. Disminución de la inflamación local o sistémica.**

Se han realizado intentos de detoxificación de la flora gastrointestinal. También se ha tratado de aumentar la inmunidad pasiva, pero estos intentos no han resultado prácticos, debido al amplio rango de los organismos potenciales que pueden estar presentes.

## **7. Disminución de la fibrosis inicial.**

Se dispone de muchas drogas que pueden interrumpir el proceso de síntesis o secreción de colágena y muchas de estas drogas ya han sido experimentadas en modelos animales. Ninguna ha sido autorizada para su uso en humanos, siendo su principal inconveniente la determinación del tiempo óptimo para su administración. Teóricamente, los pacientes con ARDS resultan ideales para la administración de tratamiento anti-fibrótico, administrados durante un corto período de tiempo, pueden resultar

beneficiosos, sin producir daño a largo plazo. Posiblemente la colchicina sea el agente utilizado sobre el cual se dispone de mayor experiencia, se conocen sus efectos colaterales y resulta relativamente seguro. Actúa a través de varios mecanismos, incluyendo interferencia con la secreción de colágeno y del factor de crecimiento pro-fibrótico.

Existen estudios animales donde se están ensayando compuestos como los antagonistas selectivos de los receptores de endotelinas y análogos de prolina, pero aún no existen resultados concluyentes.

Los esteroides han demostrado ser beneficiosos para disminuir la fase tardía de alveolitis fibrosante, aunque existen detractores que argumentan en su contra la posibilidad real del aumento de las complicaciones sépticas.

## **8. Citoprotección.**

En el ARDS existe un amplio número de agentes que pueden producir injuria, daño o muerte de la célula, y resulta vital en el pronóstico la respuesta celular a través de múltiples mecanismos homeostáticos, que limiten el grado de daño celular.

El componente de mayor grado de citoprotección estudiado, es el factor de crecimiento queratinocítico (Keratinocyte growth factor KGF), en los pulmones la administración intratraqueal de KGF produce hiperplasia de las células alveolares tipo II y disminución de la mortalidad de ratas sometidas a hipoxia extrema. El KGF ha demostrado ser altamente protector en la injuria pulmonar producida por bleomicina, radiaciones, instilación de ácido y trasplante medular. El KGF también disminuye la injuria pulmonar producida por oxidantes, tanto en el epitelio alveolar como en las vías aéreas.

El KGF actúa por muchos mecanismos, además de inducir la proliferación de las células alveolares tipo II, estimula la migración de estas células, el transporte de iones a través del epitelio, y la liberación de surfactante y apoproteínas por las células epiteliales tipo II. Posee además efectos inmunomoduladores, posiblemente mediados por los linfocitos T. Se ha demostrado que el KGF puede reducir la inducción de apoptosis, en las células epiteliales in vitro, y acelerar la reparación del DNA en estas células.

## **9. Promoción de la reparación de la barrera epitelial.**

El principal factor implicado en la formación de edema alveolar y la deposición intra-alveolar de los precursores de la matriz, es la disrupción de la barrera epitelial, como resultado de la muerte de las células epiteliales tipo I y II. En circunstancias normales la barrera epitelial es 10 veces más resistente al influjo de líquido rico en proteínas que el endotelio de los capilares pulmonares.

El factor de crecimiento queratinocítico KGF, es el agente terapéutico de mayor potencia en la promoción y reparación de la barrera epitelial. Se conoce que el mismo estimula la proliferación y migración de las células alveolares y aumenta el transporte de iones y líquido a través del epitelio, induce efecto anti-oxidante y reduce la injuria sobre el endotelio pulmonar.

El factor de crecimiento hepatocítico, resulta de forma similar al KGF mutagénico y mitogénico para las células epiteliales.

## 10. Aumento del aclaramiento del líquido alveolar.

En modelos animales de daño pulmonar, la reabsorción de líquido alveolar puede aumentar o disminuir. Es probable que exista un espectro de respuestas homeostáticas, que aumente o disminuya la cantidad de líquido alveolar. Se conoce que las catecolaminas endógenas y exógenas, presentan una actividad homeostática franca que aumenta el aclaramiento de líquido alveolar tanto en pulmones sanos como enfermos. Ellas actúan tanto sobre la bomba como sobre los canales de sodio.

Los radicales de oxígeno activos son capaces de inhibir el transporte celular. La hipoxia, de forma semejante a la hiperoxia y los radicales libres de oxígeno, inhiben tanto los canales como la bomba de sodio y su expresión genética.

Para aumentar la actividad del sistema de reabsorción de fluido intra-alveolar, existen numerosos enfoques, incluyendo el aumento de la actividad del sistema de transporte, o la producción de agonistas beta adrenérgicos, factores de crecimiento y hormonas. El efecto tan prometedor del KGF probablemente resulte de una combinación del incremento del número de células epiteliales tipo II y la actividad de reabsorción de las mismas. Muchas investigaciones también han demostrado, el incremento de la reabsorción de sodio con el uso de agonistas beta adrenérgicos. Existen además datos que soportan el incremento de la síntesis y funciones de la bomba Na, K-ATPasa y los canales de sodio después de varios días de estimulación adrenérgica, el tratamiento con beta-agonistas también puede incrementar la secreción de surfactante y quizás posea efectos anti-inflamatorios que ayuden en la restauración de la permeabilidad alveolar. La dopamina y la dobutamina también aumentan la reabsorción de fluidos, al igual que los glucocorticoides.

## 11. Eliminación del tejido de granulación intra-alveolar.

El tejido de granulación intra-alveolar, se desarrolla sobre la membrana hialina inicial y proporciona la matriz sobre la cual coalescen las proteínas plasmáticas, siendo particularmente rico en fibrina y fibronectina. En el espacio alveolar normal, el balance entre la formación de fibrina y las enzimas fibrinolíticas, favorece la fibrinólisis. Después del daño alveolar difuso, este balance se desplaza en favor de la formación de mallas de fibrinas. Estudios en humanos, han demostrado que en pacientes en alto riesgo de desarrollar ARDS, se encuentran muy activos el sistema procoagulante y la fibrinólisis, siendo la posibilidad de regular estos sistema una atractiva estrategia terapéutica futura.

En resumen, la alteración sobre el balance entre la coagulación y la fibrinólisis representa una posibilidad excitante de disminuir de forma cuantitativa la matriz de tejido provisional y la fibrosis intra-alveolar. Un número considerable de moléculas implicadas en este balance han sido identificadas, y están siendo aplicadas de inmediato en estudios en humanos.

## 12. Alterar las vías apoptóticas.

La remoción de las células del tejido de granulación intra-alveolar incluye endotelios, fibroblastos y miofibroblastos. Están siendo exploradas múltiples estrategias tratando de inducir la apoptosis de estas células mesenquimatosas.

La IL-1beta, es una de las moléculas candidatas que induce la apoptosis de los fibroblastos. Otra estrategia que se están desarrollando es la interferencia de la adhesión de fibroblastos a la matriz provisional de proteínas.

Se ha demostrado que la lovastatina, también afecta la proliferación celular y la apoptosis.

## **Resultados preliminares de algunas de las nuevas estrategias utilizadas en el tratamiento del ARDS.**

### **Transferencia de genes e injuria pulmonar aguda ALI.**

Es necesario establecer la diferencia entre la terapia génica y la terapéutica genética. La terapéutica genética es el reemplazo permanente de un defecto genético, generalmente secundario a un desorden inherente utilizando un vector viral. En contraste, la terapia génica, utiliza la expresión transitoria de un gen, generalmente para el tratamiento de una enfermedad aguda y usualmente utiliza un vector no viral. Brigham y colaboradores han utilizado con este fin, un complejo liposómico de plásmido catiónico.

Existen dos enfoques terapéuticos que pueden resultar de utilidad en el tratamiento del ALI. El primero consiste en la técnica de insertar un gen que pueda “manufacturar” una enzima, esta enzima debe ser capaz de producir una y otra vez, una molécula o proteína deseada. Un ejemplo de este tipo es el gen de la cicloxigenasa, en ocasiones denominado COX gen. Este gen ha sido administrado por vía intravenosa utilizando como vector un complejo liposómico de plásmido catiónico. El complejo penetra dentro de las células endoteliales (proceso conocido como lipofección) y codifica una enzima que incrementa las prostaciclina y la prostaglandina E-2, esta técnica ha sido utilizada con éxito para prevenir la hipertensión pulmonar. Este complejo también ha sido administrado utilizando aerosoles y ha sido efectivo para disminuir la vasoreactividad inducida por tromboxano en animales.

Un segundo enfoque de la terapéutica génica, consiste en depositar genes en células donde habitualmente no existen, con la intención de producir una proteína intracelular específica. Un ejemplo de esta modalidad terapéutica es introducir plasma catiónico de alfa antitripsina en una variedad de células diferentes. En cultivos de células la alfa antitripsina inducida con este tratamiento ha resultado altamente protectora contra el virus sincitial respiratorio, en contraste cuando la alfa antitripsina se sitúa de forma directa en el medio intercelular, no resulta protectora. Estas observaciones enfatizan el hecho de que la alfa antitripsina tiene que ser situada en el medio intracelular para ser efectiva. En la actualidad se han llevado a cabo tratamientos exitosos con esta modalidad terapéutica, en humanos con deficiencia congénita de alfa antitripsina, donde se observa a los 7 días de iniciado el tratamiento un aumento neto de los niveles de alfa antitripsina y una disminución de la IL-8 en el líquido de lavado intracelular.

El tratamiento del ALI utilizando terapia génica aún no resulta clínicamente viable, aunque existen observaciones y resultados preliminares muy prometedores, que demuestran que la terapéutica génica (expresión transitoria de un gen utilizando vectores no virales para el tratamiento de enfermedades adquiridas) puede resultar de considerable utilidad en el tratamiento futuro del ARDS.

### **Nuevas estrategias terapéuticas para acelerar el aclaramiento del edema pulmonar.**

Desde hace años se conoce que los pacientes con ARDS que presentan edema pulmonar significativo e imposibilidad para su aclaramiento poseen un peor pronóstico.

El mecanismo más importante implicado en el aclaramiento del líquido de edema pulmonar es el bombeo de sodio desde el líquido alveolar hacia el intersticio y el torrente circulatorio. El mecanismo principal es la bomba de sodio-potasio ATPasa, que se localiza en la cara basolateral de las células

alveolares tipo II. Es interesante destacar que la terbutalina y la dopamina, pueden incrementar la actividad de esta bomba y acelerar el aclaramiento celular.

La terapia génica con subunidades de ATPasa sodio-potasio, incrementan grandemente la actividad de esta enzima. Thome y colaboradores han demostrado que esta técnica no sólo aumenta la actividad de la misma en ratas expuestas a 100% de oxígeno, sino que aumenta de forma dramática la remoción de fluidos, mejorando grandemente la supervivencia de estos animales.

Estos datos enfatizan la importancia del movimiento de líquido alveolar hacia afuera del mismo, mejorando de esta forma la fisiología pulmonar y el pronóstico de los pacientes con ARDS.

La terapia génica encaminada a incrementar la actividad de la bomba sodio-potasio ATPasa, y a acelerar el aclaramiento del edema pulmonar parece ser uno de los tratamientos más prometedores del futuro.

### **Nuevos tratamientos potenciales para tratar de alterar la permeabilidad vascular pulmonar.**

Existe una importante interacción entre la estructura del citoesqueleto dentro de las células endoteliales, y la función de la barrera para el movimiento de los fluidos dentro de estas células. Cuando las estructuras del citoesqueleto son inducidas a relajarse, la integridad de la barrera para el movimiento del líquido alveolar se incrementa, en contraste, cuando las estructuras del citoesqueleto permanecen en un estado de contracción, ocurre disfunción de la barrera y el desplazamiento del líquido alveolar es mucho más prominente.

Es ahora que se ha comenzado a entender las complejas interacciones dentro de las células endoteliales, y resulta posible, que manipulando estas estructuras intracelulares, puedan establecerse nuevos objetivos terapéuticos con vistas a modular el balance de líquido dentro de los pulmones.

### **Oxido nítrico.**

El óxido nítrico (ON) resulta un potente vasodilatador selectivo cuando se aplica por inhalación. La hipótesis inicial postulaba que el ON se dirigía hacia las regiones pulmonares mejor ventiladas y producía vasodilatación de estas áreas, mejorando la relación ventilación-perfusión V/Q y por ende la oxigenación. La presión en las arterias pulmonares, también se reduce. A pesar de todos estos efectos beneficiosos con el ON, existen desventajas con su aplicación, en primer lugar, los sistemas de aplicación de ON resultan complejos, caros, pesados y difíciles de monitorizar. En segundo lugar existen posibilidades reales de un efecto de rebote, y se conocen efectos tóxicos de los metabolitos de ON.

Es importante destacar, que el ON puede proceder de otras fuentes. Las dos drogas más comunes, son la nitroglicerina y el nitroprusiato, aunque quizás, como estas drogas se administran dentro de la circulación sistémica, sus efectos resultan sistémicos más que pulmonares. Con esta finalidad, Brillí ha introducido el concepto de donantes de óxido nítrico (ON donors). Existen compuestos químicos que poseen ON dentro de su estructura central, estos compuestos ofrecen la ventaja de que son sólidos estables y presentan una larga vida media. Cuando se mezclan en soluciones, ellos liberan de forma lenta y no enzimática ON a una frecuencia predecible. La vida media de este proceso, puede ser de varias horas.

Los donantes de ON pueden administrarse en aerosoles y permanecer en el espacio alveolar. Las ventajas de este método consisten en que los mismo liberan lentamente el ON dentro de la circulación pulmonar, donde puede ocurrir una vasodilatación pulmonar selectiva, mientras el compuesto base

permanece por fuera de la circulación sistémica. De esta forma los efectos adversos de la administración de ON inhalado, disminuyen considerablemente, y cuando se presentan, demoran varias horas en manifestarse.

Existen otros estudios que han utilizado donantes de ON en animales. En uno de ellos, la hipertensión pulmonar inducida por tromboxano, fue tratada exitosamente mediante la instilación de donantes de ON en la vía aérea. En otros modelos experimentales de ARDS inducido por la inhalación de ácido oleico, la administración de donantes de ON, redujo la presión en las arterias pulmonares y mejoró el intercambio de gases.

Está claro, que el ON ofrece un gran potencial para modificar la circulación pulmonar y mejorar la relación V/Q en múltiples enfermedades pulmonares.

### **Ventilación líquida.**

Existen numerosos estudios de aplicación de la ventilación líquida, utilizando perfluorocarbonos (PFC) en humanos, el cual se aplica hasta completar la capacidad residual funcional de los pacientes con ARDS. Los principios de su aplicación, se basan en que las propiedades de las superficies activas y la complacencia de los pulmones mejora, al mismo tiempo que se produce reclutamiento alveolar, con una oxigenación arterial mucho más efectiva.

Recientes estudios en humanos, han demostrado, que la aplicación de PFC reduce la concentración de mediadores pro-inflamatorios en el líquido de lavado alveolar; y afecta de forma favorable el proceso de remodelación pulmonar. Hirschl, convincentemente ha demostrado, que la aplicación de PFC favorece el crecimiento de los pulmones en las hernias diafragmáticas.

Dos estrategias de dosis han sido utilizadas, dosis completa (donde el PFC llena por completo la capacidad residual funcional CRF) y la mitad de la dosis, los efectos fisiológicos aparentemente resultan similares en ambos grupos, aunque existe cierta tendencia hacia un menor número de días sin ventilación, en el subgrupo de dosis completa.

Existen dos técnicas de ventilación líquida: total y parcial. Con la ventilación líquida total, en la cual PFC que llena por completo la CRF del pulmón, esta conectado a 2 bombas que proporciona un volumen tidal que constantemente es removido entre los pulmones y un reservorio, donde se le adiciona oxígeno y se extrae el CO<sub>2</sub>. Existen datos experimentales que demuestran una mejoría en la oxigenación, gasto cardiaco, liberación y extracción de oxígeno, compliance y reducción de la fracción de shunt con la ventilación líquida total. La experiencia en humanos con este método resulta muy limitada. Esta modalidad resulta mucho más costosa y difícil de aplicar desde el punto de vista técnico. La ventilación líquida parcial, resulta más factible de aplicar, con ella el menisco traqueal resultante de la repleción de PFC se oxigena utilizando un ventilador común, que provoca la remoción de oxígeno que se disuelve y disfiende a altas concentraciones en el PFC.

### **BIBLIOGRAFIA:**

1. Brigham KL. Gene transfer for acute pulmonary disease. Novel Therapies for Acute Lung Injury: A Glimpse Into the Future. Program and abstracts of the 96th International Conference of the American Thoracic Society; May 5-10, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Symposium C5.

2. Sznadger JI. Manipulations of Na, K-ATPase, to enhance lung edema clearance. Novel Therapies for Acute Lung Injury: A Glimpse Into the Future. Program and abstracts of the 96th International Conference of the American Thoracic Society; May 5-10, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Symposium C5.
3. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Schuster DP. Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest*. 1991;100:1068-1075.
4. Liu MC, Bleecker ER, Lichtenstein LM, et al. Evidence for elevated levels of histamine, prostaglandin D2, and other bronchoconstricting prostaglandins in the airways of subjects with mild asthma. *Amer Rev Respir Dis*. 1990;142:126-132.
5. Thome U, Chen L, Factor P, et al. Mitigation of oxidant injury on active sodium transport in rat fetal ATII cells by NA, K-ATPase gene transfer. Abstract. 96th International Conference of the American Thoracic Society, May 5-10, 2000. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3):A24.
6. Garcia JGN. Endothelial cell targeted treatments of altered pulmonary vascular permeability. Novel Therapies for Acute Lung Injury: A Glimpse Into the Future. Program and abstracts of the 96th International Conference of the American Thoracic Society; May 5-10, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Symposium C5.
7. English D, Welsh Z, Kovala AT, et al. Sphingosine 1-phosphate: a link between blood clotting and angiogenesis. Abstract. 96th International Conference of the American Thoracic Society, May 5-10, 2000; Toronto, Ontario, Canada. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3):A132.
8. Brilli RJ. Inhaled delivery of NO donors: the next frontier beyond. Novel Therapies for Acute Lung Injury: A Glimpse Into the Future. Program and abstracts of the 96th International Conference of the American Thoracic Society; May 5-10, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Symposium C5.
9. Hampl V, Tristani-Firouzi M, Hutsell TC, Archer SL. Nebulized nitric oxide/nucleophile adduct reduces chronic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res*. 1996;31:55-62.
10. Brilli RJ, Krafte-Jacobs B, Smith DJ, et al. Intratracheal instillation of a novel NO/nucleophile adduct selectively reduces pulmonary hypertension. *J Applied Physiology*. 1997;83:1968.
11. Jacobs BR, Brilli RJ, Ballard ET, et al. Aerosolized soluble nitric oxide donor improves oxygenation and pulmonary hypertension in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1536-1542.
12. Abraham E. Manipulating inflammatory cell and cytokine networks in ARDS: an unfulfilled promise. Novel Therapies for Acute Lung Injury: A Glimpse Into the Future. Program and abstracts of the 96th International Conference of the American Thoracic Society; May 5-10, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Symposium C5.
13. 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. *New Engl J Med*. 2000;342:1301-1308.

14. Anderson BO, Moore EE, Banerjee A. Phospholipase A2 regulates critical inflammatory mediators of multiple organ failure. *J Surg Res.* 1994;56:199-205.
15. Lewis JF. The efficacy of surfactant replacement therapy in adults. *Novel Therapies for Acute Lung Injury: A Glimpse Into the Future.* Program and abstracts of the 96th International Conference of the American Thoracic Society; May 5-10, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Symposium C5.
16. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf acute respiratory distress syndrome sepsis study group. *N Engl J Med.* 1996;334:1417-1421.
17. Gregory TJ, Steinberg KP, Spragg R, et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1309-1315.
18. Croce MA, Fabian TC, Patton JH, et al. Partial liquid ventilation decreases the inflammatory response in the alveolar environment of trauma patients. *J Trauma.* 1998;45:273-280.
19. Nader ND, Knight PR, Davidson BA, Safaee SS, Steinhorn DM. Systemic perfluorocarbons suppress the acute lung inflammation after gastric acid aspiration in rats. *Anesth Analg.* 2000;90:356.
20. Ragaller M, Bleyl JU, Tscho U, et al. Vaporized perfluorocarbon improves gas exchange and respiratory mechanics in acute lung injury in sheep. Abstract. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999(suppl);159:A80.
21. Wolfson MR, Jackson JC, Foley DS, et al. Multi-center comparative study of conventional mechanical ventilation (CMV) to tidal liquid ventilation (TLV) in oleic acid (OA) injured sheep. Abstract. 96th International Conference of the American Thoracic Society; May 5-10, 2000; Toronto, Ontario, Canada. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:A46.