

Puesta al día en Medicina Intensiva:
síndrome de distrés respiratorio agudo

Conceptos actuales en la fisiopatología, monitorización y resolución del edema pulmonar*

M. COLMENERO RUIZ, E. FERNÁNDEZ MONDÉJAR, M. GARCÍA DELGADO,
M. ROJAS, L. LOZANO Y M.E. POYATOS

Unidad de Medicina Intensiva. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Granada. España.

El edema de pulmón, tanto en su versión lesional como hidrostática, es una causa frecuente de insuficiencia respiratoria aguda. Desde un punto de vista fisiopatológico, el avance más trascendente es sin duda el conocimiento de que el proceso de reabsorción del edema pulmonar es un proceso activo con consumo de energía. Este concepto ha revolucionado este campo ante la posibilidad de encontrar sustancias o factores que estimulen o inhiban esta reabsorción. Asimismo, en el campo de la monitorización también se han experimentado avances significativos por la posibilidad de cuantificar el edema de forma simple y fiable mediante la termomodulación transpulmonar.

PALABRAS CLAVE: *edema de pulmón, agua pulmonar extravascular, termomodulación transpulmonar, lesión pulmonar aguda.*

CURRENT CONCEPTS OF PATHOPHYSIOLOGY, MONITORING AND RESOLUTION OF PULMONARY EDEMA

Pulmonary edema, both in its lesional as well as hydrostatic version, is a frequent cause of acute respiratory failure. From the pathophysio-

logical point of view, the most important advance is undoubtedly the knowledge that the reabsorption process of pulmonary edema is an active process with energy consumption. This concept has revolutionized this field due to the possibility of finding substances or factors that stimulate or inhibit this reabsorption. Furthermore, in the monitoring field, significant advances have also been experimentated due to the possibility of quantifying the edema in a simple and reliable way with transpulmonary thermomodulation.

KEY WORDS: *pulmonary edema, extravascular lung water, transpulmonary thermomodulation, acute pulmonary lesion.*

INTRODUCCIÓN

Se define el edema pulmonar como la presencia de líquido en los espacios extravasculares (intersticial y alveolar) del pulmón en cantidad superior a la fisiológica. En condiciones normales esta cantidad representa unos 500 mililitros (para una persona de 70 kg) y se encuentra en fase «gel» distribuida en un 90% en el espacio intersticial y el resto corresponde a agua intracelular.

El edema pulmonar es una causa frecuente de insuficiencia respiratoria aguda, ya que conduce a alteraciones de la relación ventilación-perfusión (fundamentalmente efecto *shunt*), que condicionan el deterioro del intercambio gaseoso y de la mecánica pulmonar. Estas alteraciones alcanzan relevancia clínica cuando la cantidad de agua pulmonar aumenta al doble de la normal, por lo que como en otras áreas del organismo, existe una reserva fisiológica que permite la adaptación a ciertas variaciones.

*Éste es el cuarto de 9 artículos de la Puesta al día en Medicina Intensiva: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Correspondencia: Dr. M. Colmenero Ruiz.
Unidad de Medicina Intensiva. Hospital General.
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avda. de las Fuerzas Armadas, s/n.
18014 Granada. España.
Correo electrónico: macol@telefonica.es

Manuscrito aceptado el 12-VI-2006.

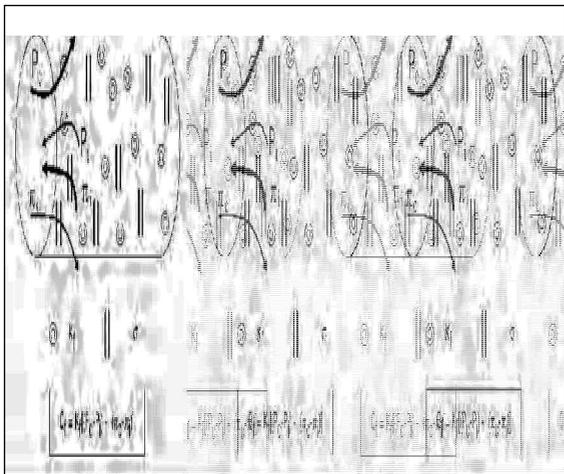


Figura 1. Ecuación de Starling. K_f : coeficiente de filtración; P_c y P_i : presiones hidrostáticas capilar e intersticial; σ : coeficiente de reflexión oncótica; π_c y π_i : presiones coloidosmóticas capilar e intersticial.

En esta revisión abordamos los nuevos conocimientos que se han ido desarrollando en los últimos años en este campo, especialmente en lo que concierne a los mecanismos fisiopatológicos, a las nuevas técnicas de cuantificación y a los estudios sobre posibles tratamientos.

FISIOPATOLOGÍA

El movimiento de fluidos a través de la membrana alveolo-capilar se rige por la conocida ley de Starling (fig. 1). Estas fuerzas condicionan el fenómeno de producción en un doble sentido, de tal manera que conforme se va generando el edema actúan como freno del mismo. Otro mecanismo de protección lo constituyen las presiones negativas durante la fase inspiratoria, que se comportan a modo de bomba de succión. El líquido es extraído desde el

intersticio alveolar a los manguitos peribroncovasculares y de éstos al mediastino y pleuras. Así pues, antes de inundarse de líquido los alveolos, el espacio intersticial se transforma en un gran reservorio. A ello se añade el aumento del flujo linfático como drenaje del exceso de fluido, aunque la importancia de su contribución todavía es controvertida.

Además de estos mecanismos pasivos, existe un proceso activo de reabsorción, localizado fundamentalmente en la vertiente epitelial de la membrana, que ha sido bien caracterizado a lo largo de la última década^{1,2}. De forma resumida se trata de un transporte activo de sodio al que acompaña el agua (fig. 2). Tiene lugar en las células epiteliales tipo 2 cuyas membranas plasmáticas están dotadas de canales de sodio en su zona apical y de bombas de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ en las áreas basolaterales. Estas últimas son las encargadas de generar el gradiente entre ambos espacios (alveolar e intersticial). El papel de las aquaporinas, que parecen estar restringidas al epitelio de las vías aéreas, se considera de momento marginal. Al lector interesado en profundizar en este tema lo remitimos a la reciente revisión publicada en esta misma revista³.

La presencia de edema pulmonar provoca una serie de consecuencias sobre el intercambio gaseoso y la mecánica tóraco-pulmonar. La principal es el desarrollo de hipoxemia, producida por el trastorno de la difusión de oxígeno y finalmente, cuando el alveolo se inunda, por un efecto *shunt*. Con relación a las características mecánicas del pulmón, el edema produce una reducción en los volúmenes pulmonares y una disminución de la complianza. La curva presión-volumen (P-V) se encuentra desplazada hacia la derecha, con la aparición de un punto de inflexión inferior. Inicialmente éste se interpretó como consecuencia de la apertura de alveolos y vías aéreas de las zonas dependientes del pulmón que se encontraban colapsadas (atelectasias) por el propio peso de las áreas supra-adyacentes (teoría de la esponja). Esta explicación ha sido cuestionada por otros autores⁴ que piensan que se debe a la entrada

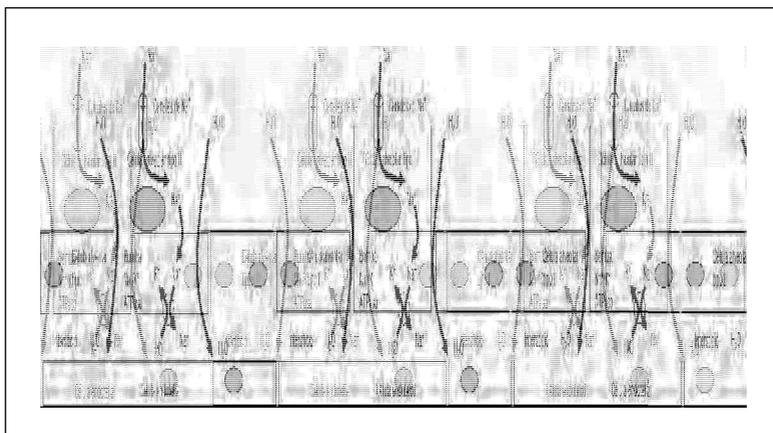


Figura 2. Proceso de reabsorción activa del edema de pulmón. K: potasio; Na: sodio; ATPasa: adenosintrifosfatasa.

TABLA 1. Tipos de edema de pulmón

<p>Hidrostático</p> <ul style="list-style-type: none"> Aumento presión capilar Insuficiencia cardíaca izquierda Estenosis mitral Enfermedad veno-oclusiva pulmonar Aumento presión intersticial Por reexpansión (tras ocupación pleural): derrame, neumotórax Post-obstructivo (de vía aérea): laringoespasma, epiglotitis, cuerpo extraño, casi-ahogamiento, ahorcamiento, etc. Asma bronquial Disminución presión oncótica capilar Hipoalbuminemia Insuficiencia linfática Trasplante pulmonar Linfangitis carcinomatosa <p>Aumento permeabilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> Lesión pulmonar aguda/síndrome de distrés respiratorio agudo <p>Mixto</p> <ul style="list-style-type: none"> De las alturas Neurogénico Embolismo pulmonar Post-neumonectomía o cirugía de reducción de volumen Sobredosis de narcóticos Tras cardioversión eléctrica

forzada de aire en unidades alveolares rellenas de líquido (teoría del edema).

TIPOS DE EDEMA PULMONAR

Clásicamente el edema pulmonar se clasifica en dos grandes grupos atendiendo al mecanismo de producción⁵. El primero, denominado *hidrostático*, se debe a cambios en los factores (presión capilar, intersticial u oncótica) que afectan al movimiento de fluidos a través de una membrana semipermeable intacta. El segundo grupo lo compondrían aquellos cuyo origen se encuentra en un daño primario de la membrana alveolocapilar, con la consiguiente *alteración de la permeabilidad*. A pesar de la aparente simplicidad y rigor en el criterio utilizado, el problema es determinar con precisión, para cada condición clínica, cuál es el mecanismo principal implicado. Es por ello que muchos se agrupan en un gran cajón de sastre denominado de tipo mixto (tabla 1). La novedad en este campo proviene de haberse resuelto la incógnita sobre algunos de los modelos de edema de pulmón que estaban asignados a este último grupo. Así, los edemas neurogénico⁶ y por re-expansión⁷ se consideran actualmente como predominantemente hidrostáticos. Especialmente significativo ha sido el caso del edema de pulmón asociado a las alturas (HAPE en su acrónimo inglés), que tras una serie de estudios bien diseñados^{8,9} se ha concluido que es del tipo hidrostático, consecuencia de una vasoconstricción hipóxica de carácter heterogéneo, que conduce a un incremento regional de las presiones capilares. Además, y su notoriedad deriva en gran parte de ello, ha sido el tipo de edema sobre el que se ha en-

sayado alguno de los tratamientos más prometedores en este ámbito.

DETECCIÓN, CUANTIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DEL EDEMA PULMONAR (DIAGNÓSTICO)

Lo deseable sería determinar parámetros relacionados directamente con la lesión de la membrana¹⁰, pero éstos son difíciles de realizar a la cabecera de los pacientes, por lo que su uso queda restringido al área de la investigación. Entre estos parámetros sobresale el coeficiente de ultrafiltración, que se mide sobre pulmones aislados mediante técnica gravimétrica y por tanto utilizable exclusivamente en el ámbito experimental. El índice de permeabilidad, determinado mediante métodos isotópicos de doble trazador (hematíes marcados con ^{99m}Tc y transferrina marcada con ⁶⁷Ga), puede ser empleado en clínica pero su sensibilidad y especificidad han sido ampliamente cuestionadas¹¹.

Para la cuantificación del edema disponemos de las siguientes técnicas:

Agua pulmonar extravascular

Doble indicador

Se fundamenta en la utilización de dos sustancias que actúan como marcadores del espacio intravascular (indicador no difusible) y extravascular (indicador difusible). El volumen de distribución de los indicadores es proporcional, a flujo constante, al tiempo medio de tránsito obtenido de sus respectivas curvas de dilución. Para ello es necesaria la introducción de los indicadores, en forma de bolo intravenoso, en la circulación pulmonar a través de un catéter venoso central y la recogida de las señales al final de la aorta torácica. El agua pulmonar extravascular (APE) es el resultado de la sustracción de un volumen respecto del otro (fig. 3).

Termodilución transpulmonar

Debido a que la utilización de dos indicadores hace de la aplicación de la técnica anterior un proceso relativamente complejo y caro, se ha desarrollado una versión simplificada en la que se emplea exclusivamente el frío como indicador. Este método se basa en la asunción de que la relación entre el máximo volumen alojado en el corazón (GEDV) y el contenido en la circulación pulmonar (PBV) es constante y cuatro veces superior (fig. 4). La derivación de esta fórmula se ha obtenido tanto de estudios experimentales¹² como clínicos¹³ y la comparación con los métodos de doble indicador y gravimétrico (considerado el *gold-standard*) ha sido excelente¹⁴. Existen algunos factores que influyen en la precisión de la medida del APE, como los parámetros ventilatorios utilizados (volumen corriente o presión positiva telespiratoria [PEEP]) o la cantidad de ede-

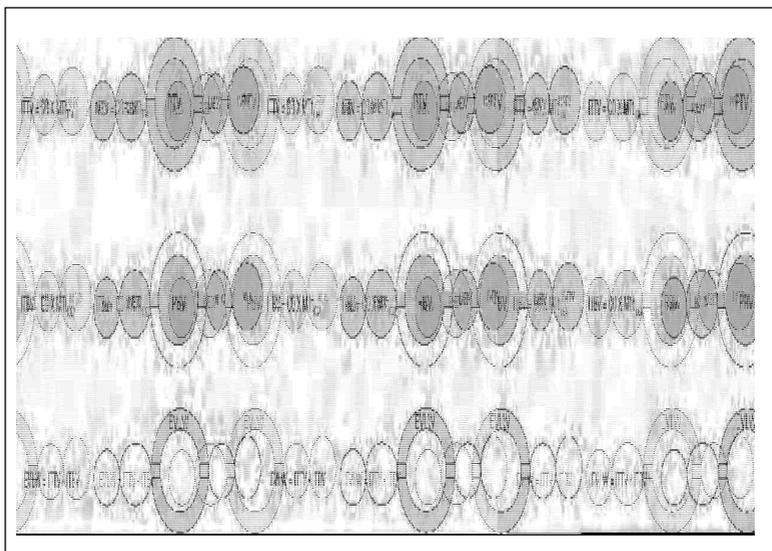


Figura 3. Método del doble indicador. ITTV: volumen de fluidos intratorácico; CO: gasto cardíaco; MT_{TDA} : tiempo medio de tránsito del indicador térmico (difusible); ITBV: volumen sanguíneo intratorácico; MT_{ICGA} : tiempo medio de tránsito del indicador no difusible; EVLW: agua pulmonar extravascular; PTV: volumen de fluidos pulmonar; PBV: volumen sanguíneo pulmonar; RAEDV: volumen telediastólico de aurícula derecha; RVEDV: volumen telediastólico de ventrículo derecho; LAEDV: volumen telediastólico de aurícula izquierda; LVEDV: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo.

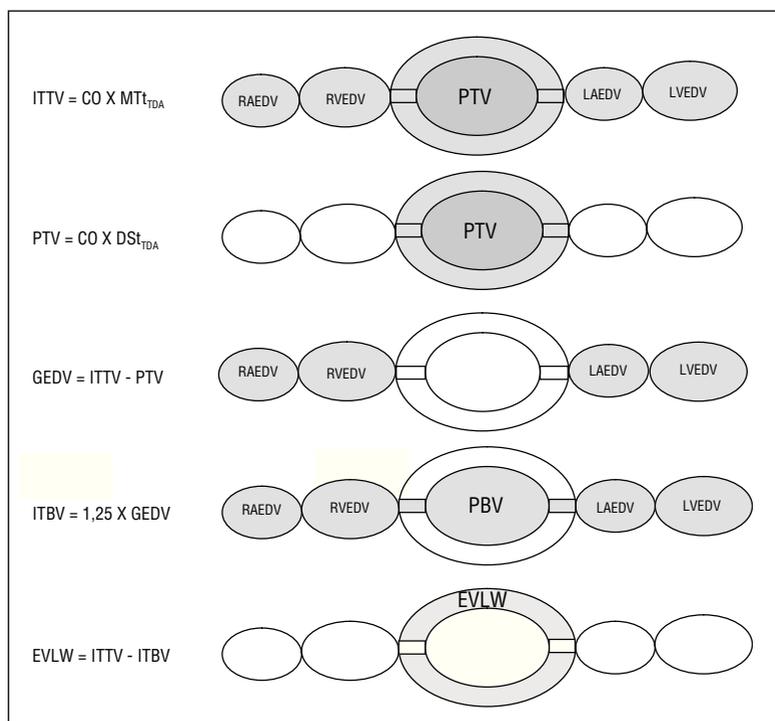


Figura 4. Método de termodilución transpulmonar. ITTV: volumen de fluidos intratorácico; CO: gasto cardíaco; MT_{TDA} : tiempo medio de tránsito del indicador térmico (difusible); PTV: volumen de fluidos pulmonar; DSt_{TDA} : tiempo de la pendiente exponencial del indicador térmico (difusible); GEDV: volumen telediastólico cardíaco y global; ITBV: volumen sanguíneo intratorácico; EVLW: agua pulmonar extravascular; PBV: volumen sanguíneo pulmonar; RAEDV: volumen telediastólico de aurícula derecha; RVEDV: volumen telediastólico de ventrículo derecho; LAEDV: volumen telediastólico de aurícula izquierda; LVEDV: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo.

TABLA 2. Estrategias terapéuticas

Reducción de la formación del edema
Disminución presión hidrostática
Vasodilatadores pulmonares
Restricción de fluidos
Diuresis agresiva
Aumento de la presión oncótica
Uso de albúmina
Aumento del aclaramiento del edema
Beta agonistas

ma¹⁵, pero el grado de sesgo (bias) cae en los límites de lo clínicamente aceptable¹⁶. Por otra parte, el método de termomodulación transpulmonar ha demostrado una alta exactitud para detectar pequeños incrementos del agua pulmonar (entre un 10-20%), lo que permite detectar edema pulmonar incipiente, capacidad que no tiene ningún otro método utilizable en clínica¹⁷.

Técnicas de imagen

Radiografía de tórax

Continúa siendo el método más ampliamente utilizado en la práctica clínica, debido a su carácter no invasivo, su amplia disponibilidad y bajo coste. Sin embargo, presenta importantes limitaciones que disminuyen su utilidad. Así, se ha demostrado que se ve influida notablemente por el grado de aireación, y por tanto por variaciones en los parámetros ventilatorios (especialmente la PEEP), y que presenta un pobre acuerdo interobservador¹⁸. Si se realiza bajo estrictos criterios de estandarización técnica y se forma al personal en su interpretación se ha demostrado que aumenta extraordinariamente su utilidad, especialmente en cuanto a los cambios temporales y como guía en el balance de fluidos¹⁹.

Tomografía axial computarizada

Desde el punto de vista cualitativo la tomografía axial computarizada (TAC) permite distinguir varios patrones de distribución del edema. En el tipo hidrostático, los infiltrados son de predominio central (alrededor de los hilos pulmonares), aunque si es de suficiente intensidad acaba por hacerse difuso. En el edema por aumento de permeabilidad se han descrito dos patrones fundamentales: focal o difuso²⁰. El primero presenta consolidación bibasal (dorsal si se encuentra el paciente en supino) de acuerdo al gradiente gravitacional. En el segundo los infiltrados se presentan tanto en las áreas superiores como inferiores. Independientemente de la distribución de los infiltrados, la presencia de edema se caracteriza por un incremento en el tejido pulmonar y pérdida importante de la aireación. Y lo que es más importante, ambos (tejido y gas) pueden ser medidos a través del análisis de las densidades radiológicas²¹. Resumidamente se trata de asignar a cada unidad de vo-

lumen (voxel) una densidad expresada en unidades Hounsfield (H), que se corresponde con el porcentaje de tejido y gas que se encuentra en dicho volumen. Conociendo el volumen de ambos pulmones y el porcentaje de tejido y gas global (la media de todos los voxel) mediante software específicos, podemos derivar la cantidad de tejido pulmonar. No obstante, se trata de una estimación del edema, porque en el tejido pulmonar, además del agua extravascular, también se hallan los elementos estructurales, la sangre, y los productos inflamatorios.

Otras técnicas de imagen

La resonancia magnética nuclear (RMN) en conjunción con el empleo de determinadas sustancias y la tomografía por emisión de positrones (PET) presentan resultados de gran exactitud, pero la complejidad y las dificultades de realización en pacientes críticos impiden su uso en la práctica clínica. Una técnica mucho más accesible y que evita el traslado de los pacientes es la ecografía torácica. Aunque se ha descrito la presencia de imágenes en «cola de cometa» como específicas de la existencia de edema de pulmón, son necesarios más estudios para validar su utilidad en la cuantificación del mismo²².

MEDIDAS PARA LA PREVENCIÓN Y RESOLUCIÓN DEL EDEMA PULMONAR (TRATAMIENTO)

Habida cuenta de que no se dispone aún de ningún tratamiento farmacológico que actúe restableciendo a la normalidad la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar lesionada, éstas se dirigen a minimizar la cantidad de edema. Lo hacen a través de dos mecanismos generales, siguiendo la fisiopatología revisada (tabla 2). El primero consiste en la reducción en la formación de edema, evitando el paso de más líquido del espacio vascular alveolar. El segundo se vale de la activación de los procesos normales de aclaramiento del edema una vez ya producido.

Reducción de la formación

Se logra a través de la modulación de las variables hemodinámicas y osmóticas que intervienen en el movimiento de fluido transpulmonar.

Respecto de las primeras, continúa existiendo controversia sobre la relativa importancia del flujo (gasto cardíaco) frente a las presiones del circuito pulmonar. La discusión no carece de importancia ya que hasta hace no mucho tiempo se preconizaba el aumento del gasto cardíaco (y por tanto del transporte de oxígeno a los tejidos periféricos) como terapia para evitar la disfunción orgánica; causa más frecuente de fallecimiento en los pacientes con lesión pulmonar. El gasto cardíaco produciría un incremento en el APE a través del aumento de la superficie vascular, bien mediante la distensión de los capilares ya funcionantes, bien por el reclutamiento

de nuevos previamente colapsados. Sin embargo nuestra posición, extraída de varios trabajos experimentales del grupo de investigación de Granada^{23,24}, es que para que esto suceda (al menos en el rango de flujos de la clínica) debe existir un incremento paralelo en las presiones a lo largo del circuito pulmonar (presión arteria pulmonar, presión capilar pulmonar). En este sentido coincidimos con las teorías explicativas del edema de pulmón que se produce en relación con las alturas (HAPE).

Además de con fármacos inotrópicos y vasoactivos, los parámetros hemodinámicos pueden modificarse con el uso de la fluidoterapia, ajustando el balance neto. Para ello se pueden emplear dos terapias separadas o conjuntamente: la restricción de fluidos y el uso de diuresis agresiva. Esta estrategia se revela de un gran interés por dos motivos. El primero por la gran prevalencia que se ha demostrado en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) de elevaciones de la presión capilar pulmonar²⁵. El segundo, y más importante aún, por la posible traducción clínica en términos de mejor evolución y menor mortalidad. Esto último sólo se ha comunicado hasta la fecha en análisis retrospectivos²⁶, pero se está a la espera de los resultados de un gran ensayo clínico promovido por los institutos de salud norteamericanos a través de la red de estudio del SRDA (ARDS network). En este ensayo²⁷, denominado FACTT, los pacientes se dividen en dos grupos de tratamiento según la estrategia de administración de fluidos sea «restrictiva» o «liberal».

Con relación al papel de la presión oncótica, el grupo de la Escuela de Medicina de Atlanta ha llevado a cabo una serie de estudios concatenados. El primero²⁸, de tipo observacional, sugirió que la hipoproteinemia es no sólo un factor de riesgo de desarrollo de distrés en una población de enfermos críticos con sepsis intensa, sino que se comporta como un marcador de gravedad. Esta observación se complementa con los resultados de otro estudio sobre la utilidad de este simple parámetro (proteínas totales) en el diagnóstico diferencial del edema de pulmón, en el que se compara favorablemente con el índice de permeabilidad medido con doble trazador isotópico²⁹. Más espinosa es la utilización de coloides para tratar de modificar la disminución de la presión oncótica que presentan estos pacientes. Desde un punto de vista teórico, se puede objetar que el coloide administrado pasa al otro lado de la membrana, al espacio intersticial y alveolar. Ello causaría el efecto contrario al que se pretende, con el desarrollo de mayor cantidad de edema. Para analizar si este fenómeno sucede realmente se realizó un ensayo clínico sobre pacientes hipoproteinémicos con lesión pulmonar aguda³⁰, comparando el uso combinado de diuréticos (furosemida en perfusión intravenosa) y albúmina frente a placebo. El pequeño tamaño muestral impidió obtener conclusiones sobre variables clínicas relevantes, pero fue significativa la proporción de pacientes que a los cuatro días dejaban de cumplir los criterios de oxigenación de lesión pulmonar aguda (LPA)/SDRA.

Aumento del aclaramiento

Como ya comentamos en el apartado de fisiopatología, el aclaramiento del edema alveolar depende fundamentalmente del transporte activo de sodio. Este proceso puede ser estimulado por hormonas suprarrenales (cortisol y aldosterona) y tiroideas, a través de la regulación al alza de los canales de sodio situados en la zona apical de la membrana de las células epiteliales tipo II. No obstante, estas terapias no se han trasladado a la práctica clínica, al no demostrarse beneficio clínico en las fases iniciales del SDRA. Algunos autores argumentan que ello se debe a que para que puedan hacer efecto debe primero producirse la reparación de la membrana alveolo-capilar³¹.

Más ampliamente estudiados han sido los mecanismos dependientes de catecolaminas. Entre ellos destacan los agonistas beta-adrenérgicos, que actúan potenciando la acción de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ de las áreas basolaterales. La prueba más evidente de la eficacia del uso de beta-agonistas procede de un ensayo clínico realizado para la prevención del edema pulmonar de altitud³². Treinta y siete montañeros que ya habían experimentado este problema fueron aleatorizados para recibir profilácticamente 125 µg cada 12 horas de salmeterol vía inhalatoria frente a placebo. Tras ser expuestos a una altitud superior a los 4.500 metros en menos de 24 horas, los del grupo de salmeterol desarrollaron en menor proporción edema pulmonar que los del grupo placebo (33 frente a 74%, $p = 0,02$).

Muy recientemente se han comunicado los resultados del primer ensayo clínico sobre pacientes con LPA/SDRA siguiendo esta estrategia. Se trata del estudio BALTI (*Beta Agonist Lung Injury Trial*)³³, en el que se incluyeron 40 pacientes aleatorizados para recibir salbutamol en perfusión intravenosa (15 µg/kg/h) frente a placebo. La variable principal fue la cantidad de APE al séptimo día de tratamiento, que fue significativamente menor en el grupo que recibió el salbutamol por vía intravenosa (9,2 frente a 13,2 ml/kg, $p = 0,038$). La contrapartida del uso del beta agonista fue la mayor incidencia de taquicardias supraventriculares, aunque sin repercusión clínica importante. Aun con las limitaciones del tamaño muestral y la elección de una variable sustituta de mortalidad como es el APE, creemos que este estudio consolida una de las direcciones de la investigación en este campo.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Lógicamente los principales esfuerzos de investigación en el área de la lesión pulmonar aguda deben ir encaminados a resolver los enigmas que permanecen en los niveles celulares, moleculares (y por qué no, genéticos) de la membrana alveolo-capilar, así como a encontrar sustancias o factores que influyan positiva o negativamente en la reabsorción del edema pulmonar. El edema no deja de ser una conse-

cuencia del daño de ésta, pero parece que su presencia y mantenimiento pueden contribuir a perpetuar y agravar la insuficiencia respiratoria y multiorgánica derivada y con ello a un peor desenlace.

Las preguntas a contestar de forma secuencial serían las siguientes:

1. *¿Es el edema un marcador de gravedad de la lesión pulmonar aguda?* Depende de la variable que consideremos, el daño pulmonar o la supervivencia de los pacientes. Aunque existe cierta unanimidad en considerar que el grado del edema se relaciona con la intensidad de la lesión de la membrana, algunos autores sostienen que son fenómenos independientes e incluso pueden, paradójicamente, cursar en dirección contraria. Brigham et al³⁴, estudiando un modelo animal de lesión pulmonar por instilación intratraqueal de ácido clorhídrico, no halló relación entre el índice permeabilidad-superficie vascular y el APE. Es más, los animales que sobrevivían eran aquellos que disminuían el APE para el mismo grado de lesión, teorizando que lo lograban reduciendo el flujo sanguíneo a las áreas dañadas mediante mecanismos de vasoconstricción. Sin embargo, más relevante sería conocer si el grado de edema se relaciona con el desenlace final. En este sentido, existen varios estudios que así lo atestiguan, aunque ninguno de ellos ha sido realizado con carácter prospectivo, lo que les resta contundencia. El más importante a este respecto es el de Sakka et al³⁵, que analizaron 373 pacientes afectados de distintos tipos de patología crítica (shock séptico, SDRA, traumatismo craneoencefálico (TCE), shock hemorrágico, etc.) observando que el APE se correlacionaba directamente con la supervivencia y era un factor pronóstico independiente. Además, y aunque lógicamente el APE estaba más elevado en el grupo de pacientes con SDRA, éste se comportó incrementando la mortalidad en todos los grupos diagnósticos. El punto de corte fue establecido en 15 ml/kg. Otro estudio aún más reciente proviene de los investigadores europeos sobre presencia de sepsis en pacientes agudos³⁶. Sobre un total de 3.147 enfermos sépticos un 12,5% de ellos presentaban LPA o SDRA. Un análisis multivariante de factores pronósticos demostró que, además de las comorbilidades, el grado de disfunción multiorgánica y la estrategia ventilatoria con volúmenes corrientes altos (más de 7,4 ml/kg); un balance de fluidos positivo (que podemos considerarlo como asociado a mayor grado de edema) se comportaba como factor independiente de mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

2. *¿Es útil el APE como marcador del edema de pulmón?* En el apartado de métodos de medida hemos realizado algunas consideraciones con relación a esta cuestión. En este sentido, la determinación del APE por TAC es aceptada como un método fiable sin reservas, no obstante las dificultades para su realización de forma seriada impiden su generalización. Los métodos basados en la dilución de indicadores tienen la limitación de ser perfusión dependientes,

aunque presentan un muy alto valor predictivo positivo. Por ahora no se incluyen como un criterio definitorio más de la LPA/SDRA, pero podrían servirnos para complementar los criterios de la conferencia de consenso, especialmente en la inclusión de pacientes en estudios de investigación, para seleccionar grupos de pronóstico homogéneo. En este sentido Michard et al³⁷ han demostrado que un 35% de pacientes diagnosticados de LPA/SDRA por los criterios de la conferencia de consenso presentaban valores de APE medidos por termodilución en el rango de la normalidad.

3. *¿Disponemos de técnicas fiables y sencillas de aplicar en los pacientes críticos para la determinación del APE?* El método de referencia para la cuantificación del APE es el gravimétrico. Ampliamente utilizado en investigación experimental, ha permitido validar las diferentes técnicas de doble indicador e isotópicas. No obstante, estas últimas no han llegado a extenderse en la práctica clínica debido a la complejidad en su uso. El desarrollo de la metodología y tecnología de la termodilución transpulmonar ha producido un renovado interés en este campo, al ir además unida a la determinación de otros parámetros hemodinámicos (gasto cardíaco continuo, volúmenes intratorácicos, respuesta a fluidoterapia) y consideramos que puede tener un gran papel en la monitorización de la evolución del edema y en la respuesta a los tratamientos.

4. *¿Tiene relevancia clínica la reducción terapéutica del APE mediante estrategias de manejo de fluidos o farmacológicas?* El razonamiento que subyace para el empleo de estas terapias es la proposición de que al reducir el edema pulmonar mejorarán los parámetros de fisiología pulmonar y con ello se acortará la duración de la ventilación mecánica y sus complicaciones asociadas, especialmente la neumonía y la lesión sobreañadida. Sin embargo, y a pesar de su aparente lógica y eminentes defensores, la evidencia clínica en la que se apoya es escasa. Los dos únicos ensayos clínicos de que disponemos por el momento^{38,39} se remontan a aproximadamente dos décadas, están realizados por el mismo grupo de investigación, y comprenden un número escaso de pacientes, por lo que sus conclusiones no han dejado de considerarse provisionales. En ambos ensayos (48 y 101 pacientes respectivamente) la administración de fluidos fue guiada en el grupo control según los resultados hemodinámicos del catéter de arteria pulmonar y en el grupo experimental por los valores de APE. En ambos estudios se logró con esta última estrategia un menor balance positivo de fluidos, que tuvo como resultado reducciones del edema pulmonar, menor tiempo de ventilación mecánica, menor estancia en la UCI y una tendencia a la mejora de la supervivencia. Los detractores de esta opción terapéutica de reducción de fluidos proclaman que puede conducir a descensos del gasto cardíaco, perfusión periférica y transporte de oxígeno a los tejidos, y que los pacientes con

LPA/SDRA no fallecen de hipoxemia refractaria sino de fracaso multiorgánico. Esta vieja controversia puede tener los días contados cuando se publiquen los resultados del mencionado estudio de la ARDSnet, ya finalizada la inclusión de pacientes y comenzado el análisis de los resultados.

Podemos concluir que si se demostrase con alguno de los estudios en fase de realización que la actuación sobre el edema conlleva un mejor resultado en la atención a los pacientes críticos afectados de insuficiencia respiratoria, el interés por su estudio y aplicación de técnicas de monitorización cobrarían un nuevo auge. Esperamos que esta revisión contribuya en este sentido.

Nota de los autores

Tras la aceptación del manuscrito han sido publicados los resultados del ensayo clínico del grupo ARDSnetwork (N Eng J Med. 2006;354:2564-2575). La estrategia de restricción de fluidos condiciona una mejoría en los parámetros respiratorios, sin comprometer otras funciones orgánicas. Aunque no consigamos demostrar una reducción de la mortalidad a los 60 días, sí logra disminuir los tiempos de ventilación mecánica y de estancia en la UCI.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Zemans RL, Matthay MA. Bench to bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care*. 2004;8:469-77.
- Mehta D, Bhattacharaya J, Matthay MA, Malik AB. Integrated control of lung fluid balance. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287:1081-90.
- Fernández Mondéjar E, De la Chica R, Pérez-Villares JM, Manzano F, Jiménez MM, García-Delgado M, et al. Movimiento transpulmonar de fluidos. Mecanismos de filtración y reabsorción del edema pulmonar. *Medicina Intensiva*. 2003;27:174-80.
- Wilson TA, Anafi RC, Hubmayr RD. Mechanics of edematous lung. *Journal of Applied Physiology*. 2001;90:2088-93.
- Flick MR. Pulmonary edema and acute lung injury. En: *Textbook of pulmonary diseases and disorders*. Fishman, editor. Nueva York: Mc Graw-Hill; p. 1725-60.
- Smith WS, Matthay MA. Evidence for a hydrostatic mechanism in human neurogenic pulmonary edema. *Chest*. 1997;111:1326-33.
- Sue RD, Matthay MA, Ware LB. Hydrostatic mechanisms may contribute to the pathogenesis of human re-expansion pulmonary edema. *Intensive Care Med*. 2004;30:1921-6.
- Maggiorini M, Melot C, Pierre S, Pfeiffer F, Greve I, Sartori C, et al. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation*. 2001;103:2078-83.
- Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, Mongovin S, Gibbs JS, Greve I, et al. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: inflammation is not an etiologic factor. *JAMA*. 2002;287:2228-35.
- Schuster D. What is acute lung injury?: What is ARDS? *Chest*. 1995;107:1721-6.

- Schuster DP, Stark T, Stephenson J, Royal H. Detecting lung injury in patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med*. 2002;28:1246-53.

- Pfeiffer UJ, Lichtwarck-Aschoff M, Beale RJ. Single thermodilution monitoring of global end-diastolic volume, intrathoracic blood volume and extravascular lung water. *Clin Intensive Care*. 1994;3:38-9.

- Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*. 2000;26:180-7.

- Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, et al. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med*. 2004;32:1550-4.

- Fernández Mondéjar E, Castaño Pérez J, Rivera Fernández R, Colmenero M, Manzano F, Pérez-Villares, et al. Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung. *J Crit Care*. 2003;18:253-8.

- Michard F, Schachtrupp A, Toens C. Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2005;33:1243-7.

- Fernández-Mondéjar E, Rivera-Fernández R, García-Delgado M, Touma A, Machado J, Chavero J. Small increases of extravascular lung water are accurately detected by transpulmonary thermodilution. *J Trauma*. 2005;59:1420-4.

- Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, Groll R, Kachura JR, Bedard M, et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:85-90.

- Martin GS, Ely W, Carroll FE, Bernard GR. Findings on the portable chest radiograph correlate with fluid balance in critically ill patients. *Chest*. 2002;122:2087-95.

- Gattinoni L, Pesenti A, Torresin A, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, et al. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J Thorac Imaging*. 1986;1:25-30.

- Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. *Intensive Care Med*. 2000;26:857-69.

- Agrícola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, et al. Ultrasound comet-tail images: a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest*. 2005;127:1690-5.

- García Delgado M, Colmenero Ruiz M, Fernández Sacristán MA, Rus Mansilla C, Fernández Mondéjar E. Effect of a catecholamine-induced increase in cardiac output on extravascular lung water. *Crit Care Med*. 2001;29:931-5.

- Colmenero M, Pérez Villares JM, Fernández Sacristán MA, García Delgado M, Fernández Mondéjar E. Effect of pulmonary artery pressure on extravascular lung water in an experimental model of acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:1449-55.

- Humprey H, Hall J, Sznajder I, Silverstein M, Wood L. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest*. 1990;97:1176-80.

- Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC, Stewart TE. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2002;28:1073-7.

- FACTT study. ARDS Network Website. Disponible en: <http://www.ardsnet.org/factt.php>. (Accessed November 22, 2005).

- Mangialardi RJ, Martin GS, Bernard GR, Wheeler AP, Christman BW, Dupont WD, et al. Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2000;28:3137-45.

- Arif SK, Verheij J, Groenveld AB, Raijmakers P. Hypoproteinemia as a marker of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med*. 2002;28:310-7.

- Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33:1681-7.

31. Folkesson HG, Matthay MA. Therapeutic strategies to hasten the resolution of pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2003; 31:1288-9.
32. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, Lepori M, Egli M, Lipp E, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2002;346:1631-6.
33. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta agonist lung injury trial (BALTI). *Am J Crit Care Med*. 2005;doi: 10.1164/rccm.200508-1302OC
34. Brigham KL, Kariman K, Harris TR, Snaper JR, Bernard GR, Young SL. Correlation of oxygenation with vascular permeability-surface but not with lung water in human with acute respiratory failure and pulmonary edema. *J Clin Invest*. 1983;72:339-49.
35. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*. 2002;122:2080-6.
36. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*. 2005;128:3098-108.
37. Michard F, Zarka V, Alaya S, Sakka S, Klein M. Better characterization of acute lung injury/ARDS using lung water. *Chest*. 2004;125:1166-7.
38. Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, Schuster DP. A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136:662-8.
39. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:990-8.