
Efecto de la hipocapnia/alcalosis sobre la tasa de filtración de líquidos en pulmones aislados y perfundidos de conejos.

Daniela Urich, Humberto Trejo, Alejandro Pezzulo, Juan Carlos Caraballo, Jeydith Gutiérrez, Ignacio Castro y Roberto Sánchez-de León.

Sección de Fisiología Respiratoria, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina "Luis Razetti", Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Palabras clave: Hipocapnia, alcalosis, edema pulmonar, fenoterol, hidrocortisona, papaverina, conejos.

Resumen. La hipocapnia/alcalosis es una situación que se presenta como consecuencia de diversas patologías pulmonares o metabólicas. El objetivo de este estudio fue determinar si el aumento de la tasa de filtración de líquido (TFL) que ocurre bajo estas circunstancias, está determinado por la hipocapnia, la alcalosis o la suma de ambas. Se realizaron 7 grupos (n=36), utilizando pulmones aislados de conejos. Grupo 1: Control (PCO₂ 6%, pH: 7,35-7,45); Grupo 2 (n=6): Hipocapnia/Alcalosis (CO₂ 1%, pH: 7,9); Grupo 3 (n=6): Hipocapnia/Normo-pH (CO₂ 1% pH 7,35-7,45), Grupo 4 (n=6) Normocapnia/Alcalosis (CO₂ 6%, pH: 7,9). En los grupos 5, 6 y 7 (n=4), todos bajo condición de Normocapnia/Alcalosis se añadió fenoterol, papaverina, e hidrocortisona respectivamente. La TFL y la presión de arteria pulmonar (Pap) fueron considerablemente mayores en el grupo 2 que en el control (TFL: 1,92g/min ± 0,6 vs 0,0g/min ± 0,006), observándose una marcada influencia del pH, al comparar el grupo 3 y el grupo 4 (TFL: 0,02g/min ± 0,009 vs 2,3g/min ± 0,9) y (Pap: 13,5 cmH₂O ± 1,4 vs 90 cmH₂O ± 15). Se observó una disminución del efecto en los grupos 5 y 6 (papaverina e hidrocortisona) y su abolición total con fenoterol (grupo 7) (TFL: 0,001 ± 0,0003 g/min y Pap: 14 ± 0,8 cmH₂O). El edema pulmonar inducido por Hipocapnia/Alcalosis es consecuencia principalmente de la alcalosis y no de la hipocapnia. Dicho efecto podría ser debido a un daño inflamatorio a nivel del parénquima y a la vasoconstricción causada por la alcalosis.

Effect of hypocapnia/alkalosis on the fluid filtration rate in isolated and perfused rabbit lungs.

Invest Clin 2008; 49(2): 181 - 193

Key words: Hypocapnia, alkalosis, lung edema, fenoterol, hydrocortisone, papaverine, rabbit.

Abstract. Hypocapnia/alkalosis is a consequence of several lung and metabolic pathologies. The aim of this study was to determine whether the increase of fluid filtration rate (FFR) that occurs during Hypocapnia/alkalosis circumstances is determined by hypocapnia, alkalosis or both. 7 groups were formed (N=36) using isolated rabbit lungs. Group 1: Control (PCO₂ 6%, pH: 7.35-7.45); Group 2 (n=6): Hypocapnia/Alkalosis (CO₂ 1%, pH: 7.9); Group 3 (n=6): Hypocapnia/Normo-pH (CO₂ 1% pH 7.35-7.45), Group 4 (n=6) Normocapnia/Alcalosis (CO₂ 6%, pH: 7.9). Fenoterol, papaverine and hydrocortisone were added to Groups 5, 6 and 7 (n=4) respectively, all under Normocapnia/Alkalosis. FFR and Pulmonary Arterial Pressure (Pap) were considerably higher in group 2 than in control (FFR: 1.92g/min ± 0.6 vs 0.0g/min ± 0.006). A strong influence exerted by pH was observed when Group 3 and group 4 were compared (FFR: 0.02g/min ± 0.009 vs 2.3g/min ± 0.9) and (Pap: 13.5 cmH₂O ± 1.4 vs 90 cmH₂O ± 15). A reduced effect was observed in groups 5 and 6 (papaverine and hydrocortisone) and a totally abolished effect was observed in group 7 (fenoterol) (FFR: 0.001 ± 0.0003 mL/min and Pap: 14±0.8 cmH₂O). Pulmonary edema induced by Hypocapnia/alkalosis is a consequence of alkalosis and not of hypocapnia. This effect could be due to inflammatory damage in the lung parenchyma and alkalosis-mediated vasoconstriction.

Recibido: 21-02-2007. Aceptado: 13-09-2007.

INTRODUCCIÓN

Numerosos trabajos han demostrado que tanto la hipocapnia como la alcalosis tienen efectos perjudiciales en los distintos órganos del cuerpo. Entre las causas más comunes de la hipocapnia/alcalosis (HPC/ALC) se tienen la hiperventilación, la ansiedad y la fiebre. Este trastorno puede ser considerado como una condición potencialmente letal.

Si bien la HPC/ALC son condiciones que se presentan una como consecuencia de la otra en un organismo vivo, la intención del presente trabajo fue estudiar cada

una de ellas por separado. Existen trabajos reportados que demuestran que la hipocapnia tiene efectos deletéreos en el organismo por si sola, tales como: bronco espasmo (1), aumento de la permeabilidad de la vía aérea (2), disminución de la adaptabilidad pulmonar (3), acentuación de los daños isquémicos en cerebro y miocardio (4), alteración de la reabsorción de fluido alveolar (5), empeoramiento del estado clínico de pacientes con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) y en pacientes con daño cerebral, además de causar aumento en el coeficiente de filtración en el epitelio pulmonar (2), aumento de la presión de la ar-

teria pulmonar (PAP) y aumento de la presión de la vía aérea, lo que se traduce en una mayor tasa de filtración de líquidos en el pulmón.

Igualmente, la hipocapnia ha sido vinculada al daño pulmonar producido por ventilación mecánica (6). Otros estudios demuestran que la hipocapnia causa broncoconstricción en la tráquea de cobayos por medio de la liberación de mediadores como las taquiquininas (3). El mismo grupo de investigadores, demostró que la hipocapnia por sí sola, además de causar broncoconstricción, causa la liberación de mediadores que producen un aumento en la tasa de filtración de líquido en la microvasculatura de la tráquea, lo cual es mediado por prostaglandinas y/o tromboxano (4).

Por otro lado, no existen reportes en la literatura referentes al efecto de la alcalosis sobre la tasa de filtración de líquido pulmonar en modelos aislados y perfundidos de conejos. Sin embargo, se ha comprobado que la alcalosis tiene un efecto vasodilatador e inhibe el efecto vasoconstrictor pulmonar causado por la hipoxia (7-9) lo cual, al parecer, es independiente del nivel de hipocapnia (7) y no ocurre si el tono del vaso se encuentra dentro de límites normales (8). Entre otros de los efectos que puede causar la alcalosis, se tienen la disminución de la PAP en pacientes con hipertensión pulmonar prolongada (9), la producción de trastornos en la relación ventilación/perfusión, los cuales son independientes del CO₂ (10), venodilatación pulmonar y, al parecer, aumenta la sensibilidad de los vasos pulmonares a algunos estímulos vasoconstrictores.

Sin embargo, no toda la evidencia sugiere que la alcalosis produce vasodilatación; por el contrario, hay evidencias que sostienen que la alcalosis produce vasoconstricción (11, 12), sobretodo si existe un estímulo vasoconstrictor después de la alcalosis (8). Otros trabajos sostienen, que la alcalosis puede causar vasodilatación cuando

se somete el tejido a períodos cortos de alcalosis, pero se observa vasoconstricción si estos períodos son prologados (más de 60 min) (11).

El propósito de este estudio fue determinar el efecto de la hipocapnia/alcalosis juntas y por separado en la Tasa de Filtración de Líquidos (TFL) del pulmón y en la resistencia vascular pulmonar, en modelos aislados y perfundidos de conejos; de igual manera se quiso determinar cuáles son los mecanismos implicados en los trastornos fisiopatológicos que la HPC/ALC produce.

MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño de estudio empleado fue un modelo experimental de casos-controles, aleatorizado y prospectivo.

Se empleó un modelo de pulmones aislados y perfundidos de conejo, y se realizaron dos fases de estudio:

Fase A: diseñada con la finalidad de: a) Confirmar si la HPC/ALC causa un aumento en la TFL en un modelo de pulmones de conejo aislados y perfundidos. b) Establecer si el aumento de la TFL es dependiente de la HPC/ALC. c) Determinar los cambios inducidos por la hipocapnia/alcalosis en la PAP.

Fase B: Esta fase fue diseñada con la finalidad: a) Determinar si el aumento de la TFL y la PAP producido por la alcalosis es consecuencia de una reacción inflamatoria a nivel de la barrera alveolo-capilar. b) Determinar si el aumento de la TFL observado como consecuencia de la alcalosis es producto de un daño directo del pH a los tejidos que componen la barrera alveolo-capilar. c) Determinar si el aumento de la TFL observada como consecuencia de la alcalosis es producida por un aumento en la presión hidrostática capilar; es decir, por el aumento de la PAP. d) Determinar si el aumento de la TFL y la PAP son resultantes del sinergismo, tanto de una reacción infla-

matoria a nivel de la barrera alvéolocapilar como de un aumento de la presión hidrostática capilar con aumento de la PAP.

Para ambas fases se utilizaron conejos neozelandeses con un peso de 3,1 - 0,5 Kg, los cuales fueron anestesiados vía intravenosa con tiopental (30-40 mg/Kg de peso). Posterior a la realización de una traqueostomía, los pulmones fueron ventilados mecánicamente con un volumen constante de 50 mL a través de una bomba de pistón (Harvard Respiration Pump Millis, Mass) y una presión positiva al final de espiración (PEEP) de 2 cmH₂O, lo cual se logró sumergiendo un tubo que se encontraba conectado a la vía espiratoria, dentro de un volumen de agua determinado, hasta lograr un registro en el polígrafo del PEEP deseado. Se realizó una esternotomía, y posteriormente, una pericardiotomía luego de la cual se introdujo una cánula de 14 gauge en el ventrículo derecho (VD) y se administraron 2 mL de heparina (1000 IU/mL). Posteriormente, se extrajo la mayor cantidad de sangre, la cual fue expandida a 250 cc, con una mezcla 1:1 de solución fisiológica (0,9 NaCl) y Solu-cel® (expansión plasmática cada 100 mL contiene 3,5g de poligelina, 0,85g de NaCl, 0,038g de KCl, 0,07g de CaCl₂, agua desti-

lada esteril apirógena) que fue utilizada para perfundir los pulmones.

Los pulmones fueron rápidamente removidos con la menor manipulación posible. Una cánula de perfusión silastic fue insertada en la arteria pulmonar a través de una incisión realizada en el VD y una segunda cánula fue colocada en la aurícula izquierda (AI) a través del ventrículo izquierdo (VI), estas cánulas fueron fijadas mediante una ligadura. Otra ligadura fue utilizada para suspender la preparación a un transductor de fuerza (Force Displacement Transducer tipo FT-03C, Grass, instrument. Company) (Fig. 1).

El cambio de peso de la preparación fue usado para calcular la TFL, a través del método isogravimétrico. El aumento en la TFL en el tiempo es reflejo de edema pulmonar y se manifiesta en la gráfica dibujada por el polígrafo como una pendiente progresiva. La presión de la arteria pulmonar (PAP) y la presión de la aurícula izquierda (PAI), así como la Presión de vía aérea (PVA) fueron medidas a través de transductores de presión (Physiological Pressure Transducer P23 ID) y registrados en un Polígrafo (Grass instrument, model 89) junto con el cambio de peso pulmonar.

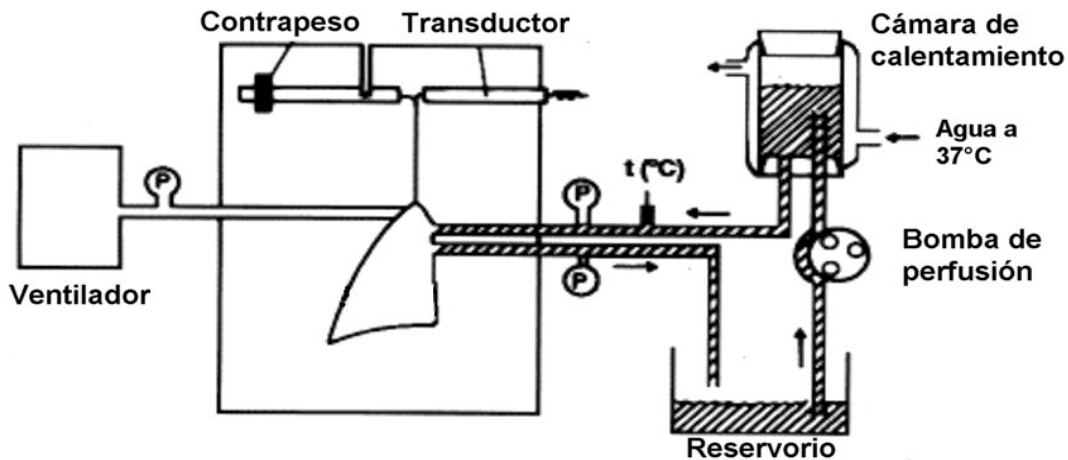


Fig. 1. Diagrama simplificado de la preparación: Los pulmones son suspendidos de un transductor de fuerza fijado al tope de la caja plástica, la sangre es bombeada desde el reservorio por la bomba peristáltica hasta la arteria pulmonar y es recogida por la aurícula izquierda. P: transductores de presión.

El reservorio fue colocado a una altura constante, obteniendo una P_{ai} de 0, que fue la referencia de presiones del sistema vascular. Todos los transductores fueron calibrados en referencia a un manómetro de agua. Los pulmones fueron suspendidos verticalmente, con los ápices aproximadamente a nivel de las aurículas y la superficie diafragmática 8 cm por debajo de éstas, de esta manera se aseguró que todo el pulmón estuviese en Zona II de West.

La perfusión se realizó a través de una bomba oclusiva (tipo MHRE 200, Watson-Marlow limited, Cronwall, England) manteniendo un flujo de 128 cc/min. Las oscilaciones producidas por la bomba se eliminaron a través de una cámara amortiguadora de doble luz para garantizar un flujo constante. Esta cámara también cumplía la función de intercambiador de calor, al estar rodeada por agua mantenida a 37°C.

El pH fue medido continuamente a través de un microprocesador Bench top pH meters HI 8519 N y fue ajustado de acuerdo a las necesidades de la preparación con el uso de bicarbonato de sodio o ácido clorhídrico, según fuese el caso. Los valores de la P_{aO_2} y la P_{aCO_2} , fueron controlados con el uso de bombonas de gas a distintas concentraciones y medidos al principio, durante y al final de cada experimento con un analizador marca Micro IL 13. Además se midió el flujo sanguíneo inicial y final en cada preparación.

Todas las preparaciones tuvieron una duración de 90 min o hasta que ocurriera la ruptura de alguno de los dos pulmones como consecuencia del daño, con una variación de máxima de 20 min entre los experimentos.

Fase A: para esta fase se utilizaron 24 pulmones de conejos, que fueron divididos en 4 grupos; el grupo N° 1 control (n=6) (PCO_2 6%, pH: 7,35-7,45); grupo N° 2 Hipocapnia/Alcalosis (n=6) (CO_2 1%, pH: 7,9); grupo N° 3 Hipocapnia/Normo-pH (CO_2 1%,

pH 7,35-7,45; grupo N° 4 Normocapnia/Alcalosis (n=6) (CO_2 6%, pH: 7,9). El pH fue aumentado de manera progresiva con el uso de bicarbonato de sodio en aquellas preparaciones alcalóticas.

Fase B: Doce pulmones de conejo en Normocapnia/Alcalosis (CO_2 6%, pH: 7,9) fueron divididos en 3 grupos, a los cuales se les agregó, dependiendo del caso, grupo N° 5: 0,5 mg de fenoterol (n=4), grupo N° 6: 3,25mg de Papaverina (8,6 micromoles) (n=4) y grupo N° 7: 200 mg de hidrocortisona (n=4) al inicio de la preparación.

Con el fin de obtener en el perfundido un pH inicial de 7,9, se tomaron 50 cc de sangre expandida para perfundir los pulmones durante los 15 minutos de estabilización, luego fue remplazada por los restantes 200 cc de sangre a los que previamente se les agregó bicarbonato hasta obtener un pH de 7,9.

Todas las preparaciones de ambas fases, se iniciaron con un período de estabilización de 15 min, durante los cuales todos los parámetros se mantuvieron dentro de rangos fisiológicos (pH 7,35-7,45, CO_2 entre 35-45 mmHg, PAP = 15-18 cm H_2O , PAI = +5 a -5 cm H_2O , PVA = 12-15cm H_2O , temperatura = 37°C y una TFL estable) para luego, modificar el pH y/o la presión alveolar de CO_2 (PA_{CO_2}), según lo correspondiente a cada grupo.

Metodología estadística

Los resultados son expresados como medias con sus intervalos de confianza (95%). Todos los resultados fueron analizados usando el método no paramétrico de Kruskal Wallis. Las variaciones fueron consideradas significativas cuando los valores de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Durante la fase de estabilización (línea base) los valores correspondientes a la tasa

de filtración de líquido, presión de arteria pulmonar, presión de aurícula izquierda y a la presión de vía aérea, así como los de pH y CO₂ de todos los grupos fueron comparables y se encontraron dentro de los límites normales, no existiendo diferencia estadística significativa entre ellos ($p > 0,05$). (Tablas I y II).

Fase A: Los resultados de la Fase A se resumen en la Tabla I. El valor de la P_{CO₂} para los grupos hipocápnicos (grupos 2 y 3) fue de 13 ± 2 mmHg y para los grupos normocápnicos (grupos 1 y 4) fue de 40 ± 5 mmHg.

Para los grupos alcalóticos (grupos 2 y 4), se observó un aumento estadísticamente

significativo de la TFL a partir de valores de pH de 7,7 ($p < 0,05$). El grupo Hipocapnia/Alcalosis (grupo 2) y Normocapnia/Alcalosis (grupo 4), mostraron incrementos estadísticamente significativos tanto en la TFL (Fig. 2) como en la PAP (Fig. 4), siendo los valores de la TFL de $1,92\text{g}/\text{min} \pm 0,6$ y $2,3\text{g}/\text{min} \pm 0,9$ respectivamente, y los de la PAP $80\text{ cmH}_2\text{O} \pm 10$ y $90\text{ cmH}_2\text{O} \pm 15$ respectivamente. No se evidenció diferencia estadísticamente significativa en los valores de TFL y PAP cuando se compararon ambos grupos (Figs. 3 y 4).

Con respecto al grupo Hipocapnia/NormopH (grupo 3), se observó un aumento leve de la TFL (Fig. 3), siendo esta

TABLA I
VALORES DE pH, PRESIÓN PARCIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO, PRESIÓN DE ARTERIA PULMONAR, PRESIÓN DE AURÍCULA IZQUIERDA, PRESIÓN DE VÍA AÉREA Y TASA DE FILTRACIÓN DE LÍQUIDO EN LOS GRUPOS DE LA FASE A

Variable	Grupo 1 Controles n=6	Grupo 2 Hipocapnia/ Alcalosis n=6	Grupo 3 Hipocapnia/ NormopH n=6	Grupo 4 Normocapnia/ Alcalosis n=6
Peso conejos Kg	$3,5 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,6$
pH Estabilización	$7,40 \pm 0,05$	$7,40 \pm 0,05$	$7,40 \pm 0,05$	$7,40 \pm 0,05$
pH final	$7,40 \pm 0,05$	$7,9 \pm 0,1^{**}$	$7,40 \pm 0,05$	$7,9 \pm 0,1^{**}$
P _{CO₂} Estabilización mmHg	40 ± 5	40 ± 5	40 ± 5	40 ± 5
P _{CO₂} final mmHg	40 ± 5	$13 \pm 2^*$	$13 \pm 2^*$	40 ± 5
PAP Estabilización cmH ₂ O	15 ± 3	16 ± 2	15 ± 3	15 ± 3
PAP final cmH ₂ O	15 ± 3	$80 \pm 10^{**\ddagger}$	$13,5 \pm 1,4$	$90 \pm 15^{**\ddagger}$
PAI Estabilización cmH ₂ O	0 ± 5	0 ± 4	0 ± 4	0 ± 5
PAI final cmH ₂ O	0 ± 5	0 ± 4	0 ± 4	0 ± 5
PVA Estabilización cmH ₂ O	15 ± 3	15 ± 3	15 ± 3	15 ± 3
PVA final cmH ₂ O	15 ± 3	16 ± 2	15 ± 2	15 ± 3
TFL Estabilización g/min	$0 \pm 0,006$	0	$0 \pm 0,007$	$0 \pm 0,005$
TFL final g/min	$0 \pm 0,006$	$1,92 \pm 0,6^{**\ddagger}$	$0,02 \pm 0,009^{**}$	$2,3 \pm 0,9^{**\ddagger}$

P_{CO₂} = Presión parcial de CO₂. PAP = Presión de arteria pulmonar. PAI = Presión de aurícula izquierda. PVA = Presión de vía aérea. TFL = Tasa de filtración de líquido.

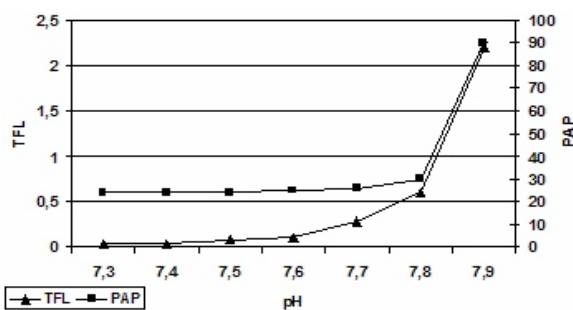
* Diferencia estadística ($p < 0,05$) con el periodo de estabilización. **Diferencia estadística ($p < 0,05$) con todos los grupos. † Diferencia estadística ($p < 0,05$) con los Controles. ‡ Diferencia estadística ($p < 0,05$) con el grupo 3.

TABLA II
VALORES DE pH, PRESIÓN PARCIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO, PRESIÓN DE ARTERIA PULMONAR, PRESIÓN DE AURÍCULA IZQUIERDA, PRESIÓN DE VÍA AÉREA Y TASA DE FILTRACIÓN DE LÍQUIDO EN LOS GRUPOS DE LA FASE B

Variable	Grupo 4 Normocapnia/ Alcalosis n=6	Grupo 5 Alcalosis+ fenoterol n=4	Grupo 6 Alcalosis+ papaverina n=4	Grupo 7 Alcalosis+ hidrocortisona n=4
Peso conejos Kg.	3,5 ± 0,6	3,4 ± 0,5	3,4 ± 0,3.	3,5 ± 0,5.
pH Estabilización	7,40 ± 0,05	7,40 ± 0,05	7,40 ± 0,05	7,40 ± 0,05
pH final	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1*	7,9 ± 0,1*	7,9 ± 0,1*
P _{CO2} Estabilización mmHg.	40 ± 5	40 ± 5	40 ± 5	40 ± 5
P _{CO2} final mmHg.	40 ± 5	36 ± 4	37 ± 5	36 ± 3
PAP Estabilización cmH ₂ O	15 ± 3	15 ± 3	15 ± 3	15 ± 3
PAP final cmH ₂ O	90 ± 15	14 ± 0,8 [†]	14 ± 0,7 [†]	24 ± 2 [‡]
PAI Estabilización cmH ₂ O	0 ± 5	0 ± 2	0 ± 3	0 ± 3
PAI final cmH ₂ O	0 ± 5	0 ± 3	0 ± 3	0 ± 3
PVA Estabilización cmH ₂ O	15 ± 3	15 ± 3	15 ± 3	15 ± 3
PVA final cmH ₂ O	15 ± 3	15 ± 3	15 ± 3	15 ± 3
TFL Estabilización g/min	0 ± 0,005	0 ± 0,0001	0 ± 0,004	0 ± 0,002
TFL final g/min	2,3 ± 0,9**	0,001 ± 0,0003**	1,15 ± 0,4**	0,6 ± 0,3**

P_{CO2} = Presión parcial de CO₂. PAP = Presión de arteria pulmonar. PAI = Presión de aurícula izquierda. PVA = Presión de vía aérea. TFL = Tasa de filtración de líquido.

* Diferencia estadística (p < 0,05) con el período de estabilización. ‡ Diferencia estadística (p < 0,05) con todos los grupos. † Diferencia estadística (p < 0,05) solo con el grupo 4.



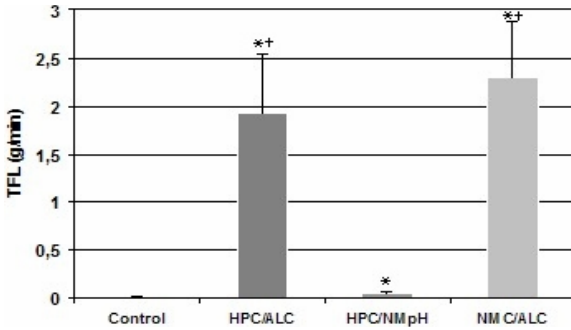
TFL = Tasa de filtración de líquido. PAP = presión de arteria pulmonar.

Fig. 2. TFL y PAP según niveles de pH en situación normocápnic-alcalótica. En esta gráfica se puede observar, cómo aumenta tanto la TFL como la PAP una vez que el pH se hace mayor a 7,7, experimentándose un aumento muy brusco cuando éste supera los 7,8 de pH.

de 0,02 g/min ± 0,009, lo cual fue estadísticamente significativo comparado tanto con los controles como con los grupos alcalóticos (grupos 2 y 4) (p < 0,05). No se observó diferencia significativa en los valores de PAP (13,5 cmH₂O ± 1,4) con respecto a los controles, pero sí con respecto a los grupos alcalóticos (Fig. 4).

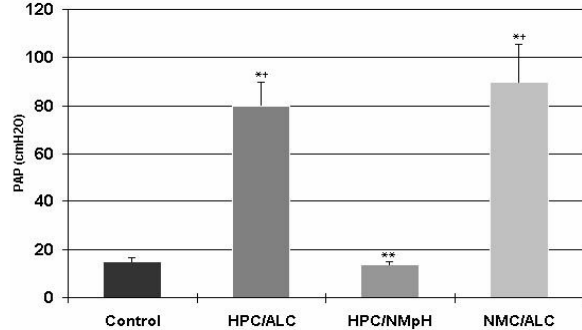
No se observaron cambios estadísticamente significativos ni en las presiones de aurícula izquierda ni en las presiones de vía aérea en ninguno de los grupos de la Fase A con respecto a los controles ni entre sí (Tabla II).

Fase B: Los resultados obtenidos correspondientes a la Fase B, se encuentran reflejados en la Tabla II.



TFL = Tasa de filtración de líquido. HPC=hipocapnia. ALC = Alcalosis. NMpH = normopH. NMC = normocapnia. * Diferencia estadística (p< 0,05) con respecto al grupo control. †Diferencia estadística (p< 0,05) con respecto al grupo HPC/NMpH

Fig. 3. Medición de la tasa de filtración de líquido en los grupos de la Fase A. Se observa como hay un aumento de la TFL estadísticamente significativo de todos los grupos con respecto al control, siendo el grupo HPC/ALC y NMC/ALC los que presentan una mayor TFL no existiendo diferencia entre estos dos grupos entre sí. El grupo HPC/NMpH muestra una TFL estadísticamente diferente tanto de los controles como de los grupos HPC/ALC y NMC/ALC.

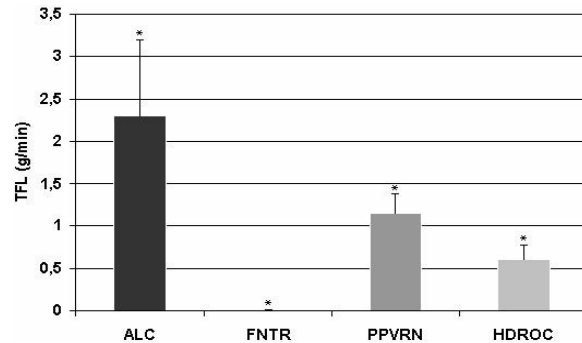


PAP = Presión de arteria pulmonar. HPC=hipocapnia. ALC = Alcalosis. NMpH = normopH. NMC = normocapnia. *Diferencia estadística (p< 0,05) con el grupo control. † Diferencia estadística (p< 0,05) con el grupo HPC/NMpH. **Diferencia estadística (p< 0,05) con los grupo HPC/ALC y NMC/ALC

Fig. 4. Medición de la presión de arteria pulmonar en los grupos de la Fase A. Se observa un aumento de la PAP estadísticamente significativo en los grupos HPC/ALC y NMC/ALC con respecto al control, no existiendo este aumento en el grupo HPC/NMpH.No se observa diferencia estadística entre los grupos HPC/ALC y NMC/ALC siendo estos dos estadísticamente mayores que el grupo HPC/NmpH.

Los valores de P_{CO_2} para todos los grupos de la fase B, una vez terminado los 15 minutos de estabilización, se mantuvieron normocápnicos en 40 ± 5 mmHg y los de pH $7,9 \pm 0,1$. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la PAI y ni en la PVA de los mencionados grupos.

Se observó una inhibición significativa del aumento de la TFL con la administración de papaverina, hidrocortisona y fenoterol a los grupos alcalóticos (Fig. 5), siendo esta disminución estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$), tanto al compararlos con el grupo alcalótico como al comparar los grupos entre sí, teniendo que las TFL fueron $0,001 \text{ g/min} \pm 0,0003$ para el grupo alcalótico \pm fenoterol (grupo 5), $1,15 \text{ g/min} \pm 0,4$ para el grupo alcalótico+papaverina (grupo 6) y $0,6 \text{ g/min} \pm 0,3$ para el grupo alcalótico + hidrocortisona (grupo 7).



TFL = Tasa de filtración de líquidos. ALC = alcalosis. FNTR = Fenoterol. PPVRN = papaverina. HDROC = hidrocortisona. * Diferencia estadística (p< 0,05) con todos los grupos.

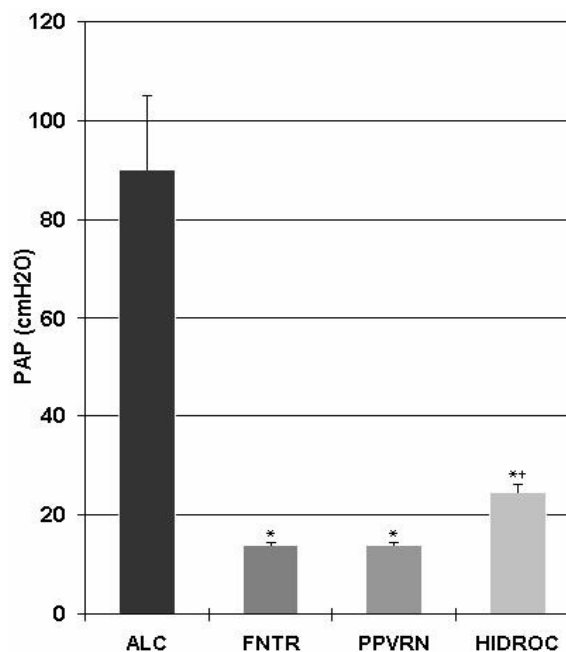
Fig. 5. Medición de la tasa de filtración de líquido en los grupos de la Fase B. Se observa una disminución estadísticamente significativa en todos los grupos con respecto al grupo alcalótico siendo esta disminución mucho mayor para el grupo con fenoterol, luego para el grupo con hidrocortisona y por último para el grupo con papaverina.

En cuanto a las PAP, los 3 grupos (5, 6 y 7) mostraron una disminución significativa (Fig. 6) en comparación al grupo alcalótico (grupo 4). Los valores para los grupos 5 y 6 fueron de $14 \pm 0,8$ cmH₂O y $14 \pm 0,7$ cmH₂O respectivamente, no existiendo diferencia entre estos dos grupos. Por otro lado, el grupo alcalosis+hidrocortisona (grupo 7) presentó una PAP de 24 ± 2 cmH₂O lo cual es estadísticamente diferente tanto del grupo 4 como con los grupos 5 y 6 ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio confirman hallazgos previos (2) que indican que la HPC/ALC causa un aumento de la TFL en el modelo aislado y perfundido de pulmones de conejo, debido a un aumento de la permeabilidad capilar. Este daño, parece estar relacionado tanto con los niveles de CO₂, como con los niveles de pH, siendo mayor el efecto causado por el aumento del pH que por la disminución de CO₂. Es por esto que a pesar que el grupo hipocapnia/normopH (grupo 3), presentó un aumento de la TFL con respecto a los controles, se considera que este aumento no representa un verdadero daño a nivel pulmonar ya que una TFL de 0,02g/min puede llegar a observarse en una preparación sin daño pulmonar o una preparación control. Por otro lado, este aumento fue mucho menor al observado en aquellos grupos donde los valores de CO₂ se mantuvieron en rangos fisiológicos (35-45 mmHg) y el pH se elevaba hasta 7,9 (grupos 2 y 4).

Estas observaciones indican, que si bien la hipocapnia puede aumentar la permeabilidad de la barrera alvéolocapilar en grado mínimo, es realmente la alcalosis la que ejerce un efecto perjudicial sobre el lecho alvéolocapilar pulmonar y produce un aumento importante en la TFL. De hecho, los resultados han establecido que existe



PAP = Presión de arteria pulmonar. ALC = alcalosis. FNTR = Fenoterol. PPVRN = papaverina. HIDROC = hidrocortisona.

*Diferencia estadística ($p < 0.05$) con el grupo control.

† Diferencia estadística ($p < 0.05$) con los grupos FNTR y PPVRN.

Fig. 6. Medición de la presión de arteria pulmonar en los grupos de la Fase B. Se observa una disminución estadísticamente significativa de la PAP en todos los grupos con respecto al grupo alcalótico. Las PAP de los grupos con Fenoterol y papaverina no muestran diferencia estadística mientras que el grupo con hidrocortisona, su PAP es estadísticamente mayor a los grupos anteriormente mencionados.

una relación proporcional entre la tasa de filtración de líquido pulmonar y el pH una vez que el pH supera el valor de 7,7 (Fig. 2), lo cual es independiente a los valores de CO₂.

De igual manera, los valores de pH y CO₂ no sólo afectan la TFL sino también afectan la PAP. A pesar de que varios autores afirman que la alcalosis produce vasodilatación pulmonar (7-9), los resultados de este estudio indican que la alcalosis tiene un efecto perjudicial sobre la vasculatura pulmonar, evidenciándose una vasoconstric-

ción pulmonar marcada, con aumento significativo de la PAP en los grupos alcalóticos (grupos 2 y 4), la cual no se observa en los grupos hipocápnicos (grupo 2 y 3). Si bien la adición de bicarbonato a la preparación para producir la alcalosis puede incrementar la osmolaridad del perfundido, y ello contribuir al aumento de la presión de arteria pulmonar, la cantidad de bicarbonato añadido representa un porcentaje muy pequeño de la solución, por lo cual, parece improbable que constituya la causa del aumento de la PAP. Adicionalmente, al añadir cantidades de bicarbonato similares a preparaciones acidóticas, no se produce aumento de la PAP; en tal sentido los efectos del cambio de la osmolaridad de la solución parecen despreciables.

Otros autores han afirmado que la alcalosis produce vasoconstricción (11,12), siempre y cuando exista un estímulo vasoconstrictor después de la alcalosis (13). En este caso, podría ser un efecto de los mediadores inflamatorios producidos por el daño a nivel pulmonar, además del hecho, que en estas preparaciones la alcalosis se mantuvo por tiempo más prolongado. En este sentido, existe evidencia que sostiene que una alcalosis mantenida por más de 60 minutos produce vasoconstricción pulmonar (11), lo cual se observó en esta investigación.

Debido a lo anteriormente expuesto, se planteó estudiar dichos factores individualizados, con el fin de determinar si existía dependencia entre ellos; es decir, si el aumento de la TFL fue debido al aumento de la presión hidrostática reflejado por la elevación en la PAP, o si, por el contrario, el aumento de la PAP estuvo determinado por el daño de la barrera alvéolocapilar y la consecuente liberación de mediadores inflamatorios. Esto se logró mediante el uso, en las preparaciones alcalóticas, de papaverina, hidrocortisona y fenoterol.

La papaverina es un fármaco cuyo efecto vasodilatador ya ha sido bien documentado (13, 14). Su acción, es directa sobre el músculo liso de los grandes vasos sanguíneos, en especial coronarios, periféricos sistémicos y arteriales pulmonares, y no involucra la inervación de dichas células (16). El efecto de la papaverina no paraliza la célula muscular lisa, lo cual mantiene su capacidad de responder a drogas y estímulos inductores de la contracción, tampoco afecta el coeficiente de filtración de la barrera alveolocapilar (17).

El uso de la papaverina produjo una inhibición significativa del aumento de la TFL en la preparación alcalótica (grupo 6); sin embargo, se mantuvo una TFL superior a la encontrada en los controles ($1,5 \pm 0,4$ g/min). En cuanto a la PAP, se mantuvo en valores normales, equivalentes a los observados en el grupo control, lo cual sugiere que el aumento de la TFL causado por la exposición prolongada a la alcalosis es debido, en parte, a la vasoconstricción pulmonar producida, lo que a su vez aumenta la presión hidrostática capilar, observándose finalmente el aumento de la TFL.

El mecanismo anteriormente mencionado no es el único que explica el edema observado en las preparaciones alcalóticas. Aún con el uso de la papaverina, y la consecuente reducción del aumento de la PAP observado en estas preparaciones, persistió una TFL significativamente mayor a la del grupo control.

En función a la observación anterior, se planteó la hipótesis de que otros mecanismos pudieron producir un aumento de la TFL en las preparaciones sometidas a alcalosis, bien sea porque la alcalosis produjo un daño directo en la barrera alvéolocapilar con destrucción de tejido, o por estimulación y producción de mediadores inflamatorios, los cuales producen daño de los tejidos con el consiguiente aumento de la TFL.

En tal sentido se utilizó hidrocortisona (grupo 7), el cual es un esteroide que forma parte de un grupo de hormonas que, a dosis farmacológicas previenen o suprimen la inflamación y otros procesos mediados inmunológicamente (18). Inhibe la extravasación de líquidos que ocurre en todo proceso inflamatorio, la migración y acumulación de leucocitos en el sitio de la inflamación, adicionalmente bloquean muchas de las funciones de los macrófagos, la liberación de numerosas citoquinas como son: IL-1, IL-2, IL-6 y FNT- α y deprimen la producción de prostaglandinas y leucotrienos. También se ha descrito que tienen la propiedad de inhibir la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales (19) y tiene un efecto inhibitorio sobre la fosfolipasa A2 (20).

En preparaciones sometidas a alcalosis, la hidrocortisona mostró una mayor capacidad de inhibir el efecto de la alcalosis sobre la TFL que la papaverina (grupos 6 y 7). Además, se observó una PAP significativamente menor a la del grupo alcalótico control, a pesar de que la hidrocortisona no tiene un efecto vasodilatador *per se*. Estos resultados sugieren, que la alcalosis induce un proceso inflamatorio, capaz de causar daño a nivel tisular (21) específicamente en la barrera alvéolocapilar y en la vasculatura pulmonar, que trae como consecuencia un aumento tanto de la TFL como de la PAP, efectos que pueden ser bloqueados por medio del uso de hidrocortisona.

Otro de los mecanismos posiblemente involucrado en la disminución de la TFL por el uso de hidrocortisona, es la capacidad de los corticoesteroides para modular la expresión de la Na-K ATPasa (22), la cual, como es bien sabido, tiene un rol importante en el mantenimiento del gradiente osmótico y electroquímico de la célula (23). Hay datos que señalan que en las células alveolares pulmonares existen receptores para corticoesteroides (13). Estos receptores parecen unirse a elementos de respuesta específi-

cos, a nivel de las regiones promotoras de los genes de la Na-K-ATPasa (24), produciendo un aumento en la expresión de la subunidad beta de la Na-K-ATPasa (19, 22). Se plantea la hipótesis de que este mecanismo pudo estar presente en la preparación, aumentando el "clearance" pulmonar y contribuyendo con la inhibición del edema pulmonar causado por la alcalosis.

Finalmente, se probó el efecto de un fármaco con propiedades tanto antiinflamatorias como vasodilatadores, el fenoterol (Grupo 5).

El fenoterol es un agonista β -adrenérgico, que ha sido usado en el tratamiento del asma bronquial por su efecto broncodilatador, también posee un efecto relajante sobre el músculo liso. Inhibe la respuesta inflamatoria por supresión de la liberación de leucotrienos, prostaglandinas e histamina; disminuye la extravasación de proteínas e inhibe el aumento de la permeabilidad vascular e infiltración pulmonar por células inflamatorias inducida por el factor activador de plaquetas (25),

Los resultados de este estudio indican que el fenoterol inhibe totalmente el daño pulmonar inducido por la alcalosis, ya que se observó una disminución tanto de la TFL como de la PAP. Esto descartó la posibilidad de que el aumento de la TFL fuera causado por daño directo sobre los tejidos de la barrera alvéolocapilar pulmonar, con destrucción de sus estructuras, e indicó que el daño causado por la alcalosis fue debido en primer lugar a la estimulación de una respuesta inflamatoria y es esta inflamación la que causa el daño en la barrera alvéolocapilar, con el consiguiente edema pulmonar.

Parece importante destacar, que tanto el fenoterol como la hidrocortisona, no sólo inhibieron el aumento de la TFL causada por la alcalosis, sino que también inhibieron la vasoconstricción que se ve reflejada con la disminución de la PAP; y si bien el fenoterol tiene un efecto vasodilatador (26),

la hidrocortisona no lo posee. De allí que el aumento de la PAP observada como consecuencia de la alcalosis pudo ser debido principalmente a una respuesta inflamatoria, más que a un efecto vasoconstrictor de la alcalosis *per se*.

Los resultados de este estudio señalan que la HPC/ALC causa un aumento de la TFL, debido principalmente a la alcalosis y no a la hipocapnia. De igual manera en este modelo la alcalosis tuvo un efecto sobre la PAP, causando una vasoconstricción con el consiguiente aumento de la PAP. Ambos, tanto el aumento de la TFL como el aumento de la PAP fueron observados una vez que el pH alcanzó valores superiores a 7,7 y su magnitud fue proporcional al valor de pH.

El aumento de la TFL desaparece de manera total con el uso de fenoterol y de manera parcial con el uso de papaverina e hidrocortisona. Esto indica que el edema pulmonar causado por la alcalosis no es debido a un daño estructural que ejerce el pH directo sobre la barrera alvéolocapilar, el cual no sería reversible con el uso de broncodilatadores ni antiinflamatorios, sino que es un proceso inflamatorio que produce el daño a nivel de la barrera alvéolocapilar aumentando su permeabilidad y causa una vasoconstricción pulmonar que aumenta la presión hidrostática capilar y magnifica el daño, por lo cual el edema pulmonar disminuye de manera significativa con el uso de papaverina e hidrocortisona.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos altamente el apoyo del CDCH y del FONACIT, así como a la Sra. Morella Ferrero M. de Sánchez De León por sus observaciones en el uso del lenguaje.

REFERENCIAS

1. **Foster GT, Vaziri ND, Sassoon CS.** Respiratory alkalosis. *Respir Care* 2001; 46: 384-391.
2. **Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP.** Injurious effects of hypocapnic alkalosis in the isolated lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:399-405.
3. **Reynolds AM, McEvoy RD.** Tachykinins mediate hypocapnia-induced bronchoconstriction in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1989; 67:2454-2460.
4. **Reynolds AM, Zadow SP, Scicchitano R, McEvoy RD.** Airway Hypocapnia increases microvascular leakage in the guinea pig trachea. *Am. Rev Respir Dis* 1992; 145: 80-84.
5. **Myrianthefs P, Briva A, Lecuona E, Dumasius V, Rutschman D, Ridge K.** Hypocapnic but not metabolic alkalosis impairs alveolar fluid reabsorption. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1267-1271.
6. **Laffey JG, Engelberts D, Kanagh BP.** Buffering hypercapnic acidosis worsens acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:141-146.
7. **Schreiber MD, Heymann MA, Soifer SJ.** Increased arterial pH, not decreased PaCO₂, attenuates hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in newborn lambs. *Pediatr Res* 1986; 20:113-117.
8. **Moreira GA, O'Donnell DC, Tod ML, Madden JA, Gordon JB.** Discordant effects of alkalosis on elevated pulmonary vascular resistance and vascular reactivity in lamb lungs. *Crit Care Med* 1999; 27: 1838-1842.
9. **Schreiber MD, Soifer SJ.** Respiratory alkalosis attenuates thromboxane-induced pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 1988; 16:1225-1228.
10. **Domino KB, Swenson ER, Hlastala MP.** Hypocapnia-induced ventilation/perfusion mismatch: a direct CO₂ or pH-mediated effect? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1534-1539.
11. **Gordon JB, Rehorst-Paea LA, Hoffman GM, Nelin LD.** Pulmonary vascular responses during acute and sustained respiratory alkalosis or acidosis in intact newborn piglets. *Pediatr Res* 1999; 46:735-741.
12. **Farrukh IS, Hoidal JR, Barry WH.** Effect of intracellular pH on ferret pulmonary ar-

- terial smooth muscle cell calcium homeostasis and pressure. *J Appl Physiol* 1996; 80:496-505.
13. **Gonzales LW, Ballard PL.** Hormones and their receptors. *Lung Cell Biology*, edited by D. Massaro (ed). New York: Dekker, 1989, 539-589.
 14. **Kaku Y, Yonekawa Y, Tsukahara T, Kazekawa K.** Superselective intraarterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1992; 77:842-847.
 15. **Shiokawa K, Kasuya H, Miyajima M, Izawa M, Takakura K.** Prophylactic effect of papaverine prolonged-release pellets on cerebral vasospasm in dogs. *Neurosurgery* 1998; 42:109-115.
 16. **Fike CD, Kaplowitz MR.** Effect of chronic hypoxia on pulmonary vascular pressures in isolated lungs of newborn pigs. *J Appl Physiol* 1994; 77:2853-2862.
 17. **Yoshizo C, Yoshiki I, Satoshi K, Yukihiro S.** Activation of Rho is involved in the mechanism of hydrogen-peroxide-induced lung edema in isolated perfused rabbit lung. *Microvascular Research* 2001; 62: 164-171.
 18. **Friedman E, Novoa E, Crespo A, Marcano H, Pesce L, Comellas A.** Effect of hydrocortisone on platelet activating factor induced lung edema in isolated rabbit lungs. *Respir Physiol* 2000;120:61-69.
 19. **Barquin N, Ciccolella DE, Ridge KM, Sznajder JL.** Dexamethasone upregulates the Na-K-ATPase in rat alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1997; 273:L825-L830.
 20. **Goulding NJ, Guyre PM.** Regulation of inflammation by lipocortin 1. *Immunol Today* 1992; 13:295-297.
 21. **Shimizu YH, Newman W, Tanaka Y, Shaw S.** Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol Today* 1992; 13:106-113.
 22. **Bhutada A, Wassinger WW, Ismail-Beigi F.** Dexamethasone markedly induces Na,K-ATPase mRNA 1 in a rat liver cell line. *J Biol Chem* 1991; 266:10859-10866.
 23. **Jorgensen PL.** Mechanism of the Na⁺-K⁺ pump protein structure and protein conformations of pure (Na⁺-K⁺) ATPase. *Biochim Biophys Acta* 1982; 694:27-68.
 24. **O'Brodoovich H, Staub O, Rossier BC, Geerig K, Kraehenbuhl JP.** Ontogeny of 1- and 1-isoforms of Na-K-ATPase in fetal distal rat lung epithelium. *Am J Physiol* 1993; 264:C1137-C1143.
 25. **Lunde PK, Waaler BA.** Transvascular fluid balance in the lung. *J Physiol* 1969; 205:1-12.
 26. **Marcano H, Novoa E, Friedman E, Crespo A, Tortoledo M, Sanchez de Leon R.** Effect of dopamine on platelet activating factor induced-pulmonary edema in isolated and perfused rabbit lungs. *Respir Physiol* 2001; 126:153-162.
 27. **Cuttillo A, Omboni E, Perondi R, Tana F.** Effect of hypocapnia on pulmonary mechanicism on normal subjects and in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:25-33.
 28. **Halla T, Madden JA, Gordon JB.** Mediators of alkalosis-induced relaxation of piglet pulmonary veins. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278:L968-L973.
 29. **Laffey JG, Kanagh BP.** Carbon dioxide and the critically ill-too little of a good thing? *Lancet* 1999; 354:1283-1286.
 30. **Pesce L, Tristano S, Friedman E, Comellas A, Marcano H, Sanchez de Leon R.** Effect of fenoterol on PAF-induced lung edema in isolated and perfused rabbit lungs. *Respir Physiol* 1998; 114:153-160.
 31. **Sánchez de León R, Brajkovich I, Zabner J, Martinez-Ruiz R, Angeli S.** Effect of hypercapnia on fluid filtration rate during forward and reverse perfusion isolated rabbit lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1986; 14:285-287.