

EDEMA PULMONAR NO CARDIOGÉNICO

J. Iasha Sznajder

Departamento de Medicina Pulmonar y Terapéutica Intensiva, Michael Reese Hospital y Medical Center y la Universidad de Chicago Medical Center, Chicago

CONCEPTO

El edema pulmonar no cardiogénico (EPNC) es una entidad fisiopatológica caracterizada por una lesión generalizada de los capilares pulmonares que provoca un aumento de su permeabilidad a los líquidos, proteínas y otros elementos formes de la sangre. Este aumento de la permeabilidad capilar permite un constante flujo de líquidos desde la circulación pulmonar hacia el espacio intersticial y los alveolos, resultando en un edema pulmonar, no cardiogénico. El edema es causa de shunt intrapulmonar lo cual dificulta el intercambio normal de oxígeno en los pulmones, ocasionando desaturación de la oxihemoglobina y un aporte insuficiente de oxígeno (DO_2) a los tejidos, que es causa de un metabolismo anaerobio y provoca acidosis si la hipoxemia no es corregida.

Esta entidad clínica fue denominada en la literatura médica inglesa en 1967 por Ashbaugh et al¹ "adult respiratory distress syndrome" (ARDS) (síndrome del distrés respiratorio del adulto) y puede ser causada por varias condiciones patológicas, enumeradas en revisiones previas²⁻⁶.

Clínicamente, en el ARDS se observan alteraciones del intercambio de gases y de la hemodinámica pulmonar que probablemente indican una respuesta común del pulmón hacia los diversos factores causales. Los criterios utilizados para el diagnóstico del ARDS definen una patología severa que conlleva una alta mortalidad. Estos criterios son:

A. Hipoxemia $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg durante la aplicación de ventilación mecánica con FIO_2 (fracc. inspiratoria de oxígeno) de 0,6, o relación PO_2 arterial PO_2 alveolar $< 0,2$ (sin PEEP [presión positiva espiratoria]) o $< 0,15$ (con PEEP).

B. Infiltrados alveolares difusos bilaterales en la radiografía de tórax.

C. Reducción en la compliance pulmonar por debajo de 30 ml/cmH₂O.

D. Ausencia de fallo ventricular izquierdo (presión capilar pulmonar (PCP) < 18 mmHg).

E. Entidad clínica causal compatible.

La incidencia exacta del ARDS es difícil de estimar. Estudios de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) norteamericanos estimaron una incidencia de 150.000 a 300.000 casos de ARDS por año en la década de los setenta⁷, con una mortalidad del 40-70 %⁸ dependiendo de la etiología primaria. Por ejemplo, los pacientes sépticos con ARDS tienen una mayor mortalidad, mientras que los pacientes jóvenes con neumonía por aspiración de contenido gástrico tienen un mejor pronóstico. La extrapolación de estos datos a la población del Reino Unido sugiere una incidencia global de 15.000 a 30.000 casos por año.

FACTORES ETIOPATOGÉNICOS

Se han propuesto varias hipótesis como causantes de los cambios patológicos característicos del ARDS, que es una forma de EPNC. Dos investigaciones prospectivas identifican que las sepsis y los politraumatismos son los factores predeterminantes más comunes del ARDS, aunque existe una lista de casi un centenar de condiciones clínicas que también puedan producirlo^{5,6}. Varios mediadores a nivel celular han sido sugeridos como participantes en el proceso fisiopatológico del ARDS. La lista de mediadores incluye elementos del sistema del complemento^{9,10}, de los factores de la coagulación^{11,12}, los trombocitos¹³, los metabolitos del ácido araquidónico¹⁴, la histamina¹⁵ y la serotonina¹⁶.

Los neutrófilos y sus productos son tal vez los más aceptados como causantes del daño pulmonar en muchos casos de ARDS¹⁷. El mecanismo propuesto supone la activación de neutrófilos circulantes, que provoca su agregación y secuestro pulmonar subsiguiente. Estos neutrófilos activados liberan sus productos tóxicos (proteasas, elastasas y radicales de oxígeno) que causan la lesión pulmonar¹⁸. Se ha demostrado que los neutrófilos obtenidos de sangre de pacientes con ARDS están alterados sugiriendo una activación *in vivo*¹⁹. Parece que la detección de algunos derivados de los neutrófilos puede predecir precozmente la aparición del ARDS o de otras formas de EPNC. Por ejemplo, se han encontrado elevadas concentraciones de lactoferrina²⁰, lisozimas en suero²¹ y peróxido de hidrógeno en el gas espirado^{21,22} en pacientes con

Este trabajo está subvencionado por NHLBI grant HL-30835, NIH BRSG Program, SO7 RR05476 y el Martin R. Rosenthal Award.

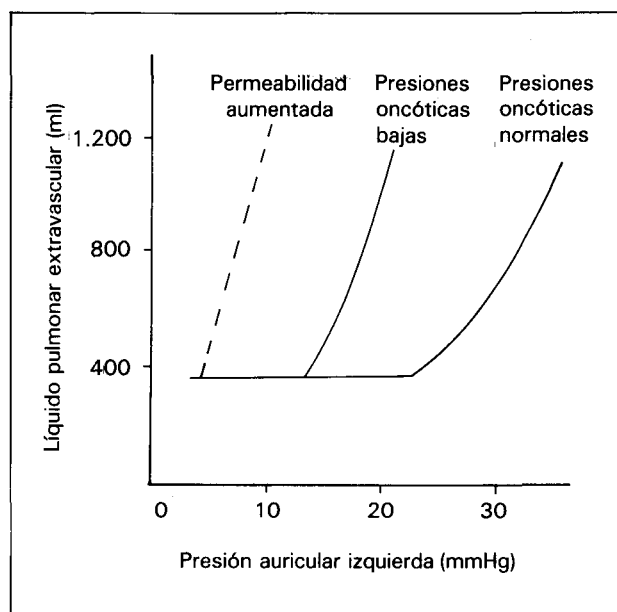


Figura 1. Formación de edema en pulmones caninos a diferentes presiones oncóticas con permeabilidad capilar normal (líneas continuas, a la derecha de la figura) y con permeabilidad aumentada (líneas intermitentes, a la izquierda de la figura).

ARDS (comparado con pacientes sin esta enfermedad). Por otro lado, el ARDS se ha dado también en pacientes neutropénicos²³. En resumen, se sabe que ciertas situaciones clínicas como la sepsis, la aspiración de contenido gástrico y el trauma masivo predisponen al ARDS. Hay varias teorías acerca de los mediadores celulares y moleculares involucrados en este síndrome que están siendo investigadas.

MECANISMOS Y ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

A diferencia del edema pulmonar cardiogénico, en el edema pulmonar no cardiogénico las presiones hidrostáticas de la circulación pulmonar son bajas y el edema ocurre primordialmente por aumento de la permeabilidad de los capilares pulmonares. La figura 1 muestra esquemáticamente los hallazgos experimentales de Guyton y Lindsey²⁴, quienes demostraron que el aumento de la presión auricular izquierda hasta valores cercanos a los 25 mmHg en pulmones caninos, sin alteraciones en la permeabilidad capilar, no producía edema. Sin embargo, cuando se superaban estos valores, el edema aumentaba en relación casi lineal con el incremento de la presión auricular. Obsérvese en la misma figura que, cuando se reduce la presión oncótica en un 50% (también en pulmones normales), la formación de edema empieza ya a los 15 mmHg y a partir de este punto aumenta linealmente en relación a la presión hidrostática de la aurícula izquierda o PCP. Nótese a la izquierda de la figura 1, donde se representa el hipotético caso de un trastorno de la permeabilidad como ocurre en el EPNC, que no hay

un intervalo de seguridad, esto es un aumento de la presión auricular sin formación de edema. En el caso de que exista una permeabilidad capilar aumentada, cada incremento en la presión es acompañado de un aumento del edema pulmonar.

El concepto de edema y flujo de fluidos a través de los capilares y tejido del pulmonar puede ser explicado por la ecuación de Starling:

$$\text{Flujo} = kf[(P_{mv} - P_{is}) - (II_{mv} - II_{is})\sigma]$$

donde: kf es el coeficiente de filtración

P_{mv} es la presión hidrostática microvascular

P_{is} es la presión hidrostática intersticial

II_{mv} es la presión oncótica microvascular

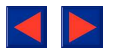
II_{is} es la presión oncótica intersticial

σ es el coeficiente de reflexión a proteínas

En los dos trazados de la derecha de la figura 1 se puede representar la situación clínica del edema cardiogénico donde a pesar de que los capilares pulmonares son normales, el aumento súbito de las presiones del corazón izquierdo, y por ende de las presiones en la circulación pulmonar, resulta en un aumento de la trasudación de líquido de los capilares hacia los alveolos produciendo edema pulmonar. Con la ecuación de Starling se puede también explicar lo que ocurre cuando un paciente está hipoalbuminémico. La presión oncótica es menor y se opone menos al flujo de fluidos a través de los capilares, por lo que el edema se empieza a formar a una PCP más baja. De ahí que una cifra elevada de albúmina intravascular resulta en un mecanismo protector contra el edema de origen cardiogénico, pero no tiene este papel en el EPNC.

En el edema no cardiogénico, las estructuras epiteliales y endoteliales del pulmón están dañadas, la permeabilidad está aumentada y el coeficiente de reflexión de las proteínas (σ) se aproxima a cero, lo que permite un paso libre de proteínas de alto peso molecular (como la albúmina) a través de las membranas de los capilares²⁵ hacia el intersticio y los alveolos. Normalmente, el σ se aproxima a 0,7-0,9 en el pulmón humano^{26, 27}. Esto significa que la presión oncótica en el EPNC no tiene un papel importante en la formación del edema, el cual depende básicamente del aumento de la presión hidrostática pulmonar o de la PCP. Este tipo de edema contiene proteínas cuya concentración total se acerca a la plasmática²⁸ y en el análisis fraccional se observa que contiene proteínas de alto peso molecular y de mayores dimensiones (más de 72 Å)²⁹. El edema confiere a los pulmones menos elasticidad y reduce su compliance³⁰. También puede estar presente un componente broncoespástico, causado probablemente por agentes vasoactivos que se liberan³¹⁻³³.

Independientemente de los factores que producen el ARDS, las alteraciones patológicas y fisiológicas resultantes son comunes a cada paciente. La *fase exudativa* temprana resulta cuando el edema está en proceso de acumulación, los pulmones aparecen crujientes y con cambios arquitectónicos propios del daño alveo-



lar difuso³⁴. Las células alveolares del tipo I y II son destruidas conjuntamente con una variedad de anomalías endoteliales y de la membrana basal^{34,35}. El intersticio pulmonar y los alveolos aparecen llenos de edema proteináceo y de células sanguíneas, especialmente leucocitos polimorfonucleares. Los restos celulares y el fluido proteináceo se conglomeran formando membranas hialinas. A la *fase exudativa*, de uno a 3 días de duración^{34,36}, sigue la *fase proliferativa* o de reparación. En ésta proliferan las células epiteliales tipo II, cuya estructura en esta etapa no es normal y no son capaces de segregar surfactante normal. También aparecen fibroblastos en las paredes engrosadas de los alveolos y en las membranas hialinas organizadas. Esta fase dura de una a varias semanas y si el daño pulmonar no mejora, se observa posteriormente fibrosis con alteraciones restrictivas del pulmón.

El edema pulmonar no cardiogénico causa hipoxemia arterial debido fundamentalmente a la presencia de shunt intrapulmonar (Q_s/Q_t) sin que se afecte sustancialmente la eliminación de CO_2 ^{37,38}. Sólo una pequeña porción de la hipoxemia es debida a alteraciones en las relaciones ventilación/perfusión (V_A/Q). La hipoxemia debida a la presencia de un Q_s/Q_t aumentado es refractaria entonces a las elevadas concentraciones de la FIO_2 , lo cual implica una estrategia terapéutica más compleja para restituir las cantidades adecuadas de oxígeno a los diversos tejidos del organismo. El edema no es el único contribuyente del incremento del Q_s/Q_t . También lo es la disminución del surfactante pulmonar que es producido por los neumocitos tipo II y que normalmente estabiliza los alveolos. En la fase exudativa del edema pulmonar no cardiogénico, los neumocitos tipo II están dañados lo que da paso a una disminución de la producción de surfactante. Adicionalmente, las características físicas del edema, rico en proteínas y restos celulares son causa de la inactivación de las cantidades reducidas de surfactante pulmonar³⁹⁻⁴². Estos hechos facilitan la atelectasia pulmonar y el colapso regional de los alveolos, contribuyendo aún más al incremento del Q_s/Q_t .

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Dada la variedad de etiologías del ARDS, no se ha encontrado aún un tratamiento preventivo o específico. De ahí que la mayoría de los esfuerzos se basen en mejorar el tratamiento sintomático. Dado que el síndrome clínico puede deberse a diversos mecanismos y etiologías, se han experimentado varios enfoques terapéuticos.

A. Terapéuticas específicas

1. Tratamiento dirigido hacia los neutrófilos y sus productos.

La activación de los neutrófilos y su secuestro pulmonar subsiguiente ha sido observado en varios modelos animales de EPNC y también en pacientes con

ARDS¹⁷. Después de ser "atrapados" en los pulmones, los neutrófilos pueden causar daño liberando productos tóxicos de sus gránulos, entre otros, proteasas, elastasas y radicales reactivos de oxígeno, los cuales atacan las membranas celulares⁴³. Las investigaciones sobre EPNC en modelos animales han demostrado que si se previene el secuestro pulmonar de neutrófilos y/o se administran medicamentos anti-neutrófilos, se reduce la incidencia de edema pulmonar⁴⁴⁻⁴⁶. Sin embargo, inferir estos resultados a pacientes con ARDS puede ser inadecuado dada la variedad de etiologías existentes, muchas de las cuales no incluyen neutrófilos como mecanismo de daño pulmonar⁴⁷. Por ejemplo, en un estudio reciente en pacientes con riesgo de edema pulmonar se encontraron concentraciones elevadas de neutrófilos en el líquido del lavado broncoalveolar (LLBA) y aquellos que tenían concentraciones más altas desarrollaron ARDS⁴⁸. Por otro lado, varios estudios han demostrado que el ARDS puede presentarse en pacientes neutropénicos²³. Es aquí cuando es importante el diagnóstico precoz, que permite la detección del agente causal en cada caso individual, para instituir un tratamiento específico efectivo. Ciertas líneas de investigación proponen tratamientos con agentes anti-oxidantes (alopurinol, dimetilurea, superóxido de dismutasa, catalasa) que pueden ser administrados en aquellas situaciones clínicas en las que los metabolitos tóxicos del oxígeno han sido identificados como causantes del aumento de la permeabilidad capilar pulmonar⁴⁴.

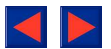
2. Tratamiento dirigido a los metabolitos del ácido araquidónico

Los metabolitos del ácido araquidónico han sido implicados en la patogénesis del EPNC, ya sea por vía de la activación de neutrófilos, ya sea como agentes nocivos de las estructuras celulares⁴⁶. Estos compuestos pueden aumentar la respuesta producida por otros agentes inflamatorios, atrayendo leucocitos y también actuar sobre el tono de los vasos pulmonares causando hipertensión pulmonar³¹. Niveles elevados de metabolitos del ácido araquidónico han sido encontrados en el LLBA de pacientes con ARDS¹⁴. Sin embargo, los tratamientos con inhibidores de las prostaglandinas⁴⁹ y tromboxano⁵⁰ no parecen mejorar la permeabilidad capilar. Se ha observado que los inhibidores de la producción de lipooxigenasas reducen la formación de edema en el pulmón de conejo⁵¹. Estos inhibidores de lipooxigenasas pueden disminuir el gradiente de las presiones hidrostáticas de la circulación pulmonar, lo cual reduce a su vez el grado de formación de edema^{46,52}.

B. Terapéuticas no específicas y sintomáticas

1. Tratamiento con corticosteroides

Como en muchas otras enfermedades cuya etiología es confusa, se ha propuesto como tratamiento el empleo de dosis masivas de metilprednisolona en diversas fases del ARDS, con resultados variables. Estudios recientes concluyen que el tratamiento con corticoste-



roides no tiene cabida en el arsenal terapéutico del ARDS. Estos estudios fueron realizados de forma aleatoria y demostraron que los pacientes con ARDS tratados con metilprednisolona a dosis altas no ofrecían una supervivencia superior, ni tampoco mejoraban el curso de su enfermedad. Es más, presentarían una incidencia mayor de complicaciones⁵³.

2. Tratamiento con surfactante pulmonar exógeno

Este tratamiento es teóricamente prometedor y está en fase experimental. El surfactante pulmonar normalmente reduce la tensión superficial a nivel de la interfase aire-líquido alveolar manteniendo los alveolos distendidos. Desde el comienzo del EPNC, la formación, secreción y función del surfactante pulmonar están afectadas aumentando la tensión superficial, causando el colapso de los alveolos atelectasiados y facilitando la formación de más edema^{41, 42, 54, 55}. En el distrés respiratorio infantil, situación clínica similar a la del ARDS, donde la formación de membranas hialinas en el prematuro es causada por el déficit de surfactante, se ha demostrado que la administración de surfactante exógeno intratraqueal es beneficiosa³. En el paciente adulto, el surfactante también está alterado, pero a través de un proceso patológico diferente, por lo que se hace necesaria una experimentación previa mucho mayor en modelos animales que reproduzcan adecuadamente el EPNC. En principio, es posible también que el mismo proceso patológico que destruyó inicialmente el surfactante pueda también destruir el surfactante exógeno. Las ventajas potenciales son varias: el surfactante exógeno puede reexpandir los alveolos previamente colapsados reduciendo el shunt intrapulmonar, lo cual permitiría una mejor oxigenación. Durante el colapso alveolar, las presiones pulmonares hidrostáticas intersticiales son subatmosféricas⁵⁴⁻⁵⁶, lo que hace aumentar el gradiente ($P_{mv}-P_{is}$) para la formación de edema. En el EPNC, donde la presión oncótica no tiene un papel relevante, esta diferencia de presiones puede ser el mayor determinante de la formación del edema. Por ello, el surfactante, al reducir la tensión de superficie y estabilizar los alveolos, produciría un gradiente de presión transalveolar favorecedor de la disminución del edema. Esto se ha demostrado en conejos, donde el grupo de animales tratado con surfactante resultó con menos edema, que aquel otro no tratado con surfactante exógeno⁵⁷. Investigaciones preliminares en nuestro laboratorio también muestran que la administración endotraqueal de surfactante bovino en perros con EPNC mejora la oxigenación, al reducir el shunt intrapulmonar durante un período de 2 horas⁵⁸. Otros investigadores encontraron resultados contrapuestos usando diferentes tipos de surfactante exógeno en modelos animales de EPNC y también en pacientes con ARDS⁵⁹⁻⁶¹. A esta altura de las investigaciones, es todavía prematuro sacar conclusiones definitivas con esta modalidad terapéutica. Actualmente, se están llevando a cabo en diferentes centros investigaciones en diversos modelos de EPNC sobre la eficacia de los diferentes productos (surfactante artificial, porcino y

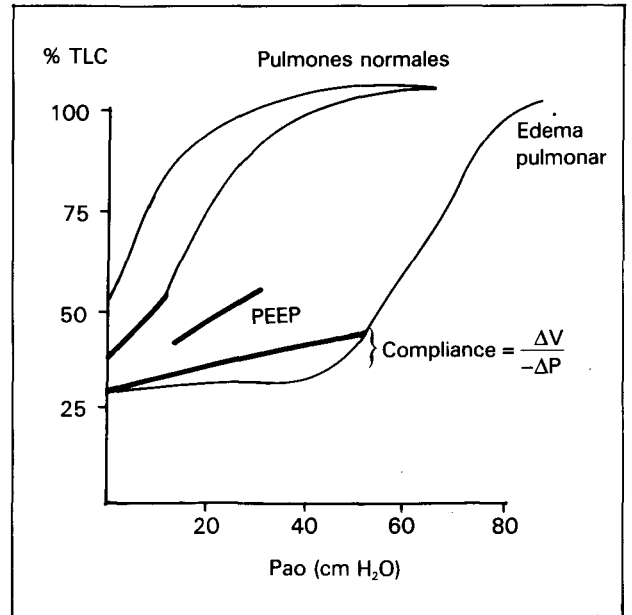
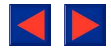


Figura 2. Curvas de volumen-presión pulmonares. A la izquierda, un trazado normal; a la derecha, la pendiente inspiratoria en pulmones con edema. Las líneas gruesas representan la aplicación de ventilación mecánica a nivel de volumen corriente, en pulmones normales (izquierda), edematosos (centro) y con PEEP (derecha). TLC = Capacidad pulmonar total; Pao = Presión de apertura de la vía aérea.

bovino), la posología necesaria y las vías de administración más adecuadas.

3. Tratamiento con oxígeno

Todos los pacientes con EPNC avanzado necesitan un suplemento adicional de oxígeno, aunque en todos aquellos procesos patológicos cuyo mecanismo principal de hipoxemia es el shunt, la mejoría en la oxigenación arterial por aumento de FIO₂, no puede ser muy sustancial. En casos más avanzados, el paciente tiene que ser intubado y ventilado mecánicamente empleando cifras elevadas de oxígeno. El uso prolongado de oxígeno suplementario puede también inducir o aumentar el daño pulmonar. Fracciones inspiratorias del 100 % O₂ pueden provocar atelectasia de absorción⁶², que puede aumentar el shunt preexistente y también generar radicales libres de oxígeno que, a su vez, no sólo son perjudiciales para las estructuras pulmonares^{4, 43, 63, 64}, sino que también inhiben la formación de surfactante pulmonar⁵⁷. Aunque los estudios humanos de tolerancia a altas concentraciones de oxígeno son difíciles, se ha demostrado en sujetos sanos que después de respirar 100 % de O₂ durante 90 minutos se producen niveles altos de pentano (producto de peroxidación lipídica) en el aire espirado, lo que sugeriría el inicio de daño oxidativo a nivel pulmonar⁶⁵. Esta observación es importante, ya que indicaría que las nuevas metodologías pueden demostrar un daño inicial distinto de la aparición del dolor retroesternal considerado hasta ahora como el primer signo de toxicidad⁶⁶. En el tratamiento sintomático del EPNC, la ventilación mecánica con niveles altos



de FIO_2 es comúnmente aceptada y el consenso general entre intensivistas es el de alcanzar niveles de alrededor de 0,5 de FIO_2 en lo posible, aunque no haya datos experimentales definitivos que reafirmen este postulado.

4. Tratamiento con presión positiva espiratoria (PEEP)

Durante el EPNC parte del volumen alveolar que previamente estaba disponible para efectuar intercambio de O_2 y CO_2 está ocupado por edema, que es un fluido hemorrágico-proteináceo. Ello provoca colapso alveolar y una pérdida de volumen del pulmón, lo cual es causa de shunt. En la figura 2 se observa que la curva de volumen-presión en el EPNC muestra una caída sustancial de la FRC (capacidad residual funcional) y, en menor medida de la TLC (capacidad pulmonar total). La histéresis es grande y parte del volumen pulmonar edematoso puede ser reclutado desplazando el edema alveolar nuevamente hacia los espacios intersticiales peribronquiales⁶⁷. El tratamiento con PEEP es comúnmente utilizado en el EPNC para reexpandir los alveolos colapsados. Estudios recientes han demostrado que aunque la PEEP no disminuye la cantidad absoluta de edema pulmonar ni previene el ARDS, sí es efectiva para mejorar la oxigenación porque distribuye el edema desde los alveolos hacia los espacios intersticiales⁶⁷⁻⁶⁹. El reclutamiento de volumen pulmonar reduce el shunt mejorando el intercambio de gases. Otros estudios sugieren que la PEEP podría aumentar la cantidad absoluta de líquido pulmonar^{70,71}, pero dado que éste es desplazado por la PEEP hacia los espacios intersticiales y los alveolos están reexpandidos el resultado final es un mejor intercambio gaseoso pulmonar^{37,38,72}. Además, la PEEP puede influir favorablemente sobre el shunt redistribuyendo la circulación pulmonar hacia áreas pulmonares con mejor ventilación³⁸.

La ventilación con PEEP puede influir adversamente en el sistema cardiovascular, lo cual ha provocado controversias sobre la utilidad de PEEP, especialmente cuando es utilizada a niveles altos. Cuando los niveles de PEEP alcanzan 15 cmH_2O o más, el gasto cardíaco puede disminuir debido a que la PEEP aumenta la presión intratorácica con lo que se reduce la de la aurícula derecha y de la vena cava disminuyendo el retorno venoso⁷³⁻⁷⁵. Las elevadas presiones intratorácicas aumentan también la post-carga del ventrículo derecho, lo cual desplaza el tabique interventricular hacia la izquierda comprimiendo el ventrículo izquierdo y reduciendo así el gasto cardíaco^{75,76}. Estas consideraciones influyen sobre la decisión clínica de cuándo y a qué niveles debe aplicarse la PEEP en un determinado paciente con EPNC. Hace unos 15 años se propuso utilizar la "super PEEP", esto es niveles situados alrededor de los 30 cmH_2O , lo cual reduciría el shunt intrapulmonar a niveles casi normales⁷⁷. Sin embargo, la reducción del shunt puede comportar una depresión grave del gasto cardíaco. Para contrarrestar este efecto hemodinámico negativo es necesario entonces administrar volúmenes masivos de fluidos in-

travasculares, lo cual aumentaría a su vez las presiones hidrostáticas de la circulación pulmonar y resultaría en un mayor edema pulmonar, haciendo necesaria una mayor PEEP para reducir el shunt, lo que perpetuaría un círculo vicioso de deterioro del estado clínico. Además, las altas presiones alveolares resultantes también contribuyen a la formación de edema pulmonar y barotrauma⁷⁸. Para disminuir los riesgos del barotrauma y de la depresión cardíaca, otros investigadores sugirieron la aplicación de la "mínima PEEP", que es el nivel necesario (usualmente entre 5 y 10 cmH_2O) para obtener una saturación de oxihemoglobina del 90 % con FIO_2 inferiores a 0,5^{25,79}.

Las estrategias de terapéutica sintomática anteriormente descritas son importantes y comportan que la atención cuidadosa de todos los detalles fisiopatológicos sea necesaria en cada paciente para una mayor optimización terapéutica. Una consideración primordial es el tratamiento sintomático encaminado a reducir la formación de edema y también a acelerar su movilización, una vez que ya se ha formado. Las estrategias terapéuticas dirigidas a la reducción del edema pulmonar juegan un papel importante en el arsenal contra el EPNC, puesto que al disminuir el edema se puede acortar el tiempo necesario para la intubación y ventilación mecánica, así como disminuir la incidencia de sobreinfecciones en los tejidos edematosos⁷⁹.

C. Terapéuticas dirigidas a la reducción de edema pulmonar

Reducir la cantidad de líquido pulmonar intravascular reduciendo la PCP en la fase exudativa del ARDS es un objetivo deseable y aceptado⁸⁰, aunque esto no siempre es fácil de hacer sin comprometer al mismo tiempo el gasto cardíaco y el aporte periférico de oxígeno (DO_2)⁸¹. Examinando la ecuación de Starling, se puede deducir que al disminuir la presión hidrostática capilar o al aumentar la presión oncótica capilar, se puede obtener un menor flujo de líquido desde los capilares a los espacios intersticiales y los alveolos. Esta situación se cumple en el edema pulmonar cardiogénico, en donde al reducir la PCP se obtiene la disminución del edema. También la presencia de niveles adecuados de albúmina y, por ende, una adecuada presión oncótica protegen contra la formación de edema. La primera condición (cuando se disminuye la PCP) se cumple también en el caso del EPNC, pero el aumento o la reducción de la presión oncótica no influye en la formación o reabsorción del edema cuando las membranas microvasculares están dañadas⁸². La falta de efecto de la presión oncótica en el EPNC se puede explicar porque el cociente de reflexión de las proteínas (σ) está reducido a valores aproximados a cero. Por ello, al ser las membranas permeables, toda la cantidad de proteínas intravasculares va a estar en equilibrio con el líquido intersticial y alveolar^{82,83}.

En el modelo canino de EPNC producido por ácido oleico, el aumento de la presión oncótica plasmática durante 5 horas no disminuyó el edema, pero al redu-

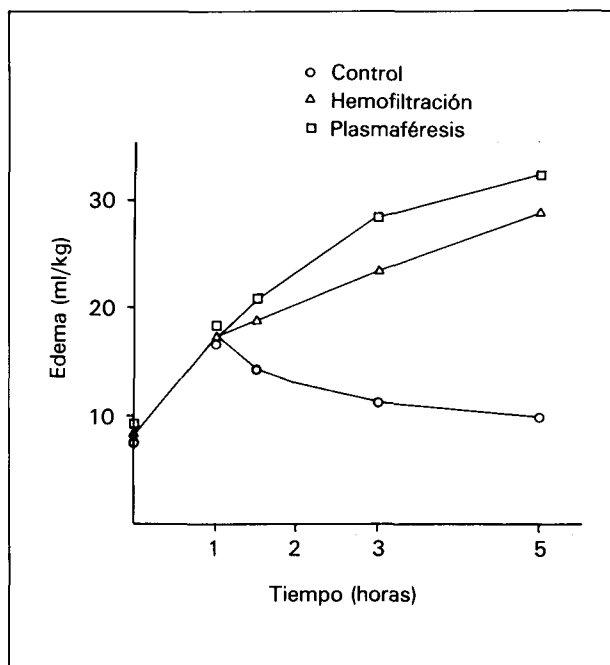


Figura 3. Descripción temporal de la formación de edema (expresada en ml/kg de peso del animal) después de la instilación intratraqueal de ácido hidrociorhídrico en perros. En el grupo control, la PCP fue mantenida a 10 mmHg, mientras que en los otros grupos la PCP fue disminuida a 5 mmHg mediante plasmaféresis o hemofiltración.

cir la PCP de 10 a 5 mmHg con plasmaféresis o con nitroprusiato (sin cambiar la presión oncótica) durante cinco horas resultó en un 50 % menos de edema, comparado con un grupo control de animales en los que la PCP fue mantenida a 10 mmHg y con otro grupo en el que se aumentó la presión oncótica con PCP de 10 mmHg⁷⁴. Sin embargo, no todos los métodos de reducción de la PCP o del volumen intravascular dan lugar a reducciones similares en el grado de edema pulmonar. En nuestro laboratorio, en un modelo canino de aspiración de ácido hidrociorhídrico (CLH), hemos comparado un grupo control de animales en los que se mantuvo la PCP a 12 mmHg (tras inducir la lesión) durante 5 horas, con dos grupos de animales en los cuales una hora después de administrar CLH endotraquealmente se redujo la PCP a 5 mmHg con plasmaféresis y con hemofiltración. Obsérvese en la figura 3 que en grupo de animales tratado con hemofiltración, a pesar de reducir las presiones hidrostáticas pulmonares, no hubo disminución de edema ni del shunt pulmonar; por el contrario, se observó una reducción significativa en el grupo de animales tratados con plasmaféresis⁸⁴. La explicación de la diferencia observada en la formación de edema probablemente reside en que las membranas del hemofiltro, como otras membranas durante toda hemodiálisis, activan el sistema de complemento^{85, 86} y hacen que los neutrófilos sean secuestrados en la circulación pulmonar, deteriorando la lesión y aumentando la cantidad del edema pulmonar. Por ello, en la práctica es muy importante elegir la terapéutica adecuada

para la reducción de la PCP y del volumen intravascular, que dé lugar a un menor edema sin comprometer las necesidades periféricas de oxígeno (VO_2). Trabajos recientes de diferentes centros han demostrado una disminución en la estancia media de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos y también una disminución de la mortalidad de los pacientes en los que se ha reducido la PCP y el fluido pulmonar extravascular^{87, 88}. Específicamente en nuestro departamento, los pacientes en los cuales la PCP se ha reducido en un 25 % o más, ya sea con plasmaféresis o diuresis, tuvieron una mortalidad del 29 % comparada con la del 75 % observada en pacientes con una enfermedad de gravedad similar (igual puntuación APACHE II), pero en los cuales no se redujo la PCP⁸⁸.

En estos trabajos experimentales, el gasto cardíaco fue mantenido a niveles adecuados lo que permitió cumplir con la demanda periférica de oxígeno. Sin embargo, en determinadas situaciones clínicas, la reducción de la PCP puede dar lugar a una caída del gasto cardíaco, que puede disminuir a su vez el DO_2 por debajo de los niveles críticos necesarios, dando paso a un metabolismo anaeróbico^{81, 89}. Por ello es necesario tener presente los riesgos potenciales que las diferentes terapéuticas descritas pueden comportar en los pacientes clínicamente inestables. Por ejemplo, la combinación de niveles altos de PEEP con la reducción del volumen intravascular y de la PCP puede disminuir el DO_2 por debajo de los niveles críticos. Cuando esto sucede, los tejidos periféricos compensan la disminución del DO_2 aumentando la extracción de oxígeno, para mantener un VO_2 adecuado que se refleja en una mayor diferencia arteriovenosa de las concentraciones de oxígeno. En varios trabajos experimentales se ha demostrado que hay un límite de extracción de O_2 crítico, de forma que cuando el DO_2 cae por debajo de este límite (situado en 10 ml O_2 /kg/min), también el VO_2 se reduce, apareciendo acidosis y pudiendo causar la muerte del paciente si no se corrige esta falta de oxígeno a los tejidos^{81, 90}. Adicionalmente, investigaciones recientes sugieren que durante el ARDS los pacientes tienen un defecto de extracción periférico de oxígeno⁹¹ que compromete aún más el DO_2 . Debe también destacarse el potencial interés del tratamiento con almitrine. Reyes et al⁹² demostraron recientemente que la infusión de almitrine mejoró el shunt pulmonar en 9 pacientes con ARDS a través de la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar hacia áreas con unas relaciones V_A/Q más proporcionadas. La hipótesis sería que la redistribución del flujo sanguíneo evitaría las áreas pulmonares más dañadas, lo que resultaría en una menor formación de edema.

En nuestro departamento tratamos de reducir la PCP a niveles bajos, mediante plasmaféresis o diuresis (independientemente del nivel de PCP, que puede ser de 1 ó 2 mmHg), que sean compatibles con un gasto cardíaco adecuado, y con constatación clínica al observar al paciente orientado temporoespacialmente, con extremidades calientes y una diuresis adecuada. Si al reducir el volumen circulatorio intravascular



y por ende la PCP, cae el gasto cardíaco, entonces se administran sustancias vasoactivas, preferentemente dobutamina a una dosis de 5 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. De esta manera, el paciente se estabiliza hemodinámicamente durante las primeras 24 horas, al tiempo que se disminuye la PCP y por ende la formación de edema, lo que puede facilitar una extubación más rápida y una mejoría del intercambio gaseoso.

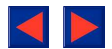
D. Tratamiento con membrana extracorpórea de oxigenación (ECMO)

Otra modalidad terapéutica que aún tiene que ser evaluada mejor es el tratamiento con la ECMO. El razonamiento que justifica esta modalidad terapéutica reside en que la oxigenación puede efectuarse —en parte— extracorporalmente a través de una membrana mientras que concomitantemente, es reducido simultáneamente el flujo sanguíneo a través de los pulmones, los cuales efectúan de esta manera un “menor trabajo”. La ECMO es corrientemente utilizada en cirugía cardíaca para oxigenar al paciente mientras se practica quirúrgicamente sobre el corazón. Tampoco esta modalidad es nueva en el campo de la neumología. En 1977 se publicó un estudio auspiciado por los Institutos Nacionales de la Salud norteamericanos en el que se aplicó de forma aleatoria la ECMO o un tratamiento convencional a pacientes que padecían ARDS⁹³. En ambos grupos de pacientes la mortalidad fue muy elevada, del orden del 90 %. Si bien estos resultados son desalentadores hay que tener en cuenta que este tratamiento fue aplicado a un grupo de pacientes en los que los criterios de inclusión fueron: $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ a una FIO_2 de 1 durante 48 horas. Estos criterios definen ya de por sí una subpoblación de pacientes muy graves, por lo que no sorprende la alta mortalidad observada, sugiriendo que esta nueva modalidad terapéutica (ECMO) tendría que ser evaluada en condiciones más realistas en el ARDS. La ECMO ha demostrado ser muy prometedora en el campo pediátrico al reducir la mortalidad en niños con distrés respiratorio, comparado con los que no fueron tratados con ella⁹⁴. Recientemente la ECMO veno-venosa (que no disminuye el flujo sanguíneo pulmonar) ha sido utilizada por investigadores italianos para eliminar CO_2 y aportar O_2 a la aurícula derecha. Ello ha permitido reducir la frecuencia de la ventilación artificial de los pacientes (de 20 a 4 respiraciones/minuto) y también las presiones intratorácicas medias, con lo que se facilitó el “reposo” de los pulmones⁹⁵. En nuestro laboratorio hemos explorado también la influencia del tratamiento con la ECMO en dos modelos caninos de EPNC. Una hora después de inducir el EPNC mediante la administración endobronquial de queroseno, se aplicó la ECMO durante 4 horas, con lo que se redujo la PCP de 10 a 5 mmHg y el edema en un 50 %, comparado con un grupo control en el que la PCP fue mantenida a 10 mmHg⁵⁸. En el modelo de EPNC provocado por ácido oleico, la formación de edema fue completa 2 horas después; de ahí que, en este modelo exploraremos el efecto de la ECMO en la movilización del edema una vez forma-

do. En estos animales, la ECMO permitió reducir la circulación pulmonar en un 30 % y la de la PCP de 10 a 5 mmHg, pero no aumentó la movilización del edema que fue comparable al del grupo control⁹⁶. Estos trabajos experimentales sugieren que el ECMO tiene un papel en la disminución del edema si es aplicado tempranamente en el proceso patológico pulmonar, mientras que una vez que el edema está formado, un tratamiento de 4 horas con la ECMO no reduciría el edema. Tal vez sean necesarios estudios más prolongados (24 o más horas) para establecer si esta modalidad terapéutica es beneficiosa para reducir el edema pulmonar y hacer “reposar los pulmones”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319-323.
2. Hopewell PC Murray JF. The adult respiratory distress syndrome. *Ann Rev Med* 1976; 27:343-356.
3. Lyrene RK, Truog WE. Adult respiratory distress syndrome in a pediatric intensive care unit: Predisposing conditions, clinical course and outcome. *Pediatrics* 1981; 67:790-795.
4. Rinaldo JE, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome: Changing concepts of lung injury and repair. *N Engl J Med* 1982; 306:900-909.
5. Fowler AA, Hamman RF, Good JT et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98:593-597.
6. Pepe PE, Potkin RT, Holtman D, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982; 144:124-130.
7. Lung Program, National Heart Lung Institute. Respiratory disease: task force on problems, research approaches, needs. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1972; 171 (DHEW publication no. [NIH])
8. Hudson LD, ed. Adult respiratory distress syndrome. *Semin Respir Med* 1981; 2:99-174.
9. Till GO, Johnson KJ, Kunkel R, Ward PA. Intravascular activation of complement and acute lung injury. *J Clin Invest* 1982; 69:1.126-1.135.
10. Hammerschmidt DE, Hudson LD, Weaver LJ, Craddock PR, Jacob HS. Association of complement activation and elevated plasma C5a with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1980; 1:947-949.
11. Modig J, Borg T, Wegenius G et al. The value of variables of disseminated intravascular coagulation in the diagnosis of adult respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27:369-375.
12. Bone RC, Francis PB, Pierce AK. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med* 1976; 61:585-589.
13. Heffner JE, Sahn SA, Repine JE. The role of platelets in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:482-492.
14. Matthay MA, Echenbacher WL, Goetzl EJ. Elevated concentrations of leukotriene D_4 in pulmonary edema fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Immunol* 1984; 4:479-483.
15. Brigham KL, Owen PJ. Increased sheep lung vascular permeability caused by histamine. *Circ Res* 1975; 37:647-657.
16. Brigham KL, Owen PJ. Mechanism of the serotonin effect on lung transvascular fluid and protein movement in awake sheep. *Circ Res* 1975; 36:761-770.
17. Tate R, Repine J. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:552-559.
18. Thommasen HV, Russell JA, Boydo WJ et al. Transient leucopenia associated with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1984; 809-812.
19. Zimmerman GA, Renzetti AD, Hill HR. Functional and metabolic activity of granulocytes from patients with adult respiratory distress syndrome: Evidence for activated neutrophils in the pulmonary circulation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:290-300.
20. Hallgren R, Borg T, Venge P et al. Signs of neutrophil and eosinophil activation in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1984; 12:14-18.



21. Baldwin S, Grum C, Boxer L et al. Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1986; 11:14.
22. Sznajder JJ, Fraiman A, Crawford G et al. Increased oxidant activity in expiratory breath of patients with hypoxemic respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:A264.
23. Ognibene F, Martin S, Parker M et al. Adult respiratory distress syndrome in patients with severe neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315:547-580.
24. Guyton AC, Lindsey AW. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ Res* 1959; 7:649.
25. Hall JB, Wood LDH. Acute hypoxemic respiratory failure. *Med Grand Rounds* 1984; 3:183-195.
26. Staub NC. Pulmonary edema. *Physiol Rev* 1974; 54:678-811.
27. Zumsteg TA, Havill AM, Gee MH. Relationships among lung extravascular fluid compartments with alveolar flooding. *J Appl Physiol* 1982; 53:267-271.
28. Fein A, Grossman RF, Jones JG et al. The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *Am J Med* 1979; 67:32-38.
29. Sprung C, Long W, Marcial E et al. Distribution of proteins in pulmonary edema. The value of fractional concentrations. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:957-963.
30. Snapper JR. Lung mechanics in pulmonary edema. En: *Clin Chest Med*, Matthay MM, editor 1985; 393-412.
31. Snapper JR, Hutchison AA, Ogletree ML et al. Effects of cyclooxygenase inhibitors on the alterations in lung mechanics caused by endotoxemia in unanesthetized sheep. *J Clin Invest* 1983; 72:63-76.
32. Hutchison AA, Hinson JM, Brigham KL et al. Effect of endotoxin on airway responsiveness to aerosol histamine in sheep. *J Appl Physiol* 1983; 54:1.463-1.468.
33. Hutchison AA, Ogletree ML, Snapper JR et al. Effect of endotoxemia on hypoxic pulmonary vasoconstriction in unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1985; 58:1.463-1.468.
34. Katzenstein AL, Bloor CM, Liebow A. Diffuse alveolar damage: The role of oxygen, shock and related factors. *Am J Path* 1976; 85:210-228.
35. Coalson JJ. Pathophysiologic features of respiratory distress in the infant and adult. En: *Critical Care, State of the Art, 1982*; Shoemaker WC and Thompson WL, editors. Fullerton CA; A1-28.
36. Pratt PC, Vollmer RT, Shelburne JD et al. Pulmonary morphology in a multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy. *Am J Path* 1979; 95:191-214.
37. Dantzker DR. Gas exchange in acute lung injury. En: *Crit Care Clin* 1986; Wiedmann HP, Matthay MA and Matthay RA, editors; 527-536.
38. Dantzker DR, Brook CH, DeHart P et al. Gas exchange in adult respiratory distress syndrome and the effects of positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1979; 1.120:1.039-1.052.
39. Hallman M, Spragg R, Harrell JH. Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. Study of bronchoalveolar lavage phospholipids, surface activity, phospholipase activity and plasma myosinosis. *J Clin Invest* 1982; 70:673-683.
40. Liao DF, Barrett CR, Bell AL, Ryan SF. Functional abnormalities of lung surfactant in experimental acute alveolar injury in the dog. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:395-401.
41. Petty TL, Reiss OK, Paul GW et al. Characteristics of pulmonary surfactant in adult respiratory distress syndrome associates with trauma and shock. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:531-536.
42. Petty TL, Silvers GW, Paul GW et al. Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1979; 75:571-574.
43. Cochrane C, Spragg R and Revak S. Pathogenesis of adult respiratory distress syndrome. Evidence of oxidant activity in bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Invest* 1983; 71:754-761.
44. Fox R. Prevention of granulocyte-mediated oxidant injury in rats by a hydroxyl radical scavenger, dimethylthiourea. *J Clin Invest* 1984; 74:1.456-1.464.
45. Jacobs E, Bone R. Therapeutic implications of acute lung injury. En: *Crit Care Clin* 1986; Wiedemann H, Matthay M and Matthay R, editors, 2:615-628.
46. Kopolovic R, Thrailkill K, Martin D et al. Effects of ibuprofen on a porcine model of acute respiratory failure. *J Surg Res* 1984; 36:300-305.
47. Hoffman W, Erhart I. Permeability edema in dog lung depleted of blood components. *J Appl Physiol* 1984; 57:147-153.
48. Fowler A, Heyers T, Fisher B, Bechard D, Centor R, Webster R. The adult respiratory distress syndrome: Cell populations and soluble mediators in the air spaces of patients at high risk. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1.225-1.231.
49. Ogletree M, Brigham K. The effect of cyclooxygenase inhibitors on pulmonary vascular responses to endotoxin in unanesthetized sheep. *Prostaglandins Leuk Med* 1982; 8:489-502.
50. Krausz M, Utsunomiya T, Dunham B et al. Inhibition of permeability edema with imidazole. *Surgery* 1982; 92:299-308.
51. Seeger W, Menger M, Walrath D, Becker G, Grimminger F, Neuhof H. Arachidonic acid lipoxygenase pathways and increased vascular permeability in isolated rabbit lungs. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:964-972.
52. Mayers I, Long GR, Breen P, Wood LDH. The effects of indomethacin on edema and gas exchange in canine acid aspiration. *Resp Physiol* 1987; 69:149-160.
53. Bernard G, Luce J, Sprung CL et al. High-dose corticosteroids in patients with ARDS. *N Engl J Med* 1987; 317:1.565-1.570.
54. Nieman G, Bredenberg C. High surface tension pulmonary edema induced by detergent aerosol. *J Appl Physiol* 1985; 58:129-1.365.
55. Albert R, Lakshminarayan S, Hildebrandt J et al. Increased surface tension favors pulmonary edema formation in anesthetized dogs' lungs. *J Clin Invest* 1979; 63:1.015-1.018.
56. Notter R, Finkelstein J. Pulmonary surfactant: An interdisciplinary approach. *J Appl Physiol* 1984; 57:1.613-1.624.
57. Matalon S, Holm BA, Notter RH. Mitigation of pulmonary hyperoxic injury by administration of exogenous surfactant. *J Appl Physiol* 1987; 62:756-761.
58. Zucker AR, Wood LDH, Curet-Scott M, Sznajder JJ. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) reduces edema formation after kerosene lung injury in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:A8.
59. Lachman B, Bergmann K. Surfactant replacement improves thorax-lung compliance and survival rate in mice with influenza infection. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:A6.
60. Richman PS, Spragg RG, Merritt TA, Robertson B, Cursted T. Administration of porcine-lung surfactant to humans with ARDS: Initial experience. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:A5.
61. Zelter M, Escudier BJ, Hoeffel JM, Murray JF. Effects of artificial surfactant (Exosurf) in sheep with oleic acid-induced (OA) lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:A6.
62. Shapiro BA, Cane RD, Harrison RA et al. Changes in intrapulmonary shunting with administration of 100% oxygen. *Chest* 1980; 77:138-141.
63. Deneke S, Fanburg B. Normobaric oxygen toxicity of the lung. *N Engl J Med* 1980; 303:76-86.
64. Taylor A, Martin D, Parker J. The effect of oxygen radicals on pulmonary edema formation. *Surgery* 1983; 94:433-438.
65. Morita SH, Snider MT, Inada Y. Increased N-pentane excretion in humans: a consequence of pulmonary oxygen exposure. *Anesthesiology* 1986; 64:730-733.
66. Jackson RM. Pulmonary oxygen toxicity. *Chest* 1985; 88:900-905.
67. Malo J, Ali J, Wood LDH. How does positive end-expiratory pressure reduce intrapulmonary shunt in canine pulmonary edema? *J Appl Physiol* 1984; 57:1.002-1.010.
68. Paré PD, Warriner B, Baile EM et al. Redistribution of pulmonary extravascular water with positive end-expiratory pressure in canine pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:590-593.
69. Pepe PE, Hudson LD, Carrico CJ. Early application of positive end-expiratory pressure in patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311:281-286.
70. Hopewell PC. Failure of positive end-expiratory pressure to decrease lung water content in alloxan-induced pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:813-819.
71. Demling RD, Staub NC, Edmunds LH. Effects of end-expiratory pressure on accumulation of extravascular lung water. *J Appl Physiol* 1975; 38:907-912.
72. Staub NC, Nagano H, Pearce ML. Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in lung. *J Appl Physiol* 1967; 22:227-240.
73. Prewitt RM, Oppenheimer L, Sutherland JB, Wood LDH. Effects of positive end-expiratory pressure on left ventricular mechanics in patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Anesthesiology* 1981; 55:409-415.
74. Prewitt RM, McCarthy J, Wood LDH. Treatment of acute low pressure pulmonary edema in dogs. Relative effects of hydrostatic and oncotic pressure, nitroprusside and PEEP. *J Clin Invest* 1981; 67:409-418.
75. Scharf SM, Caldini PB, Ingram RH. Cardiovascular effects of increasing airway pressure in the dog. *Am J Physiol* 1977; 232:H35-43.



76. Jardin F, Farcot J, Boisant L et al. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1981; 304:387-392.
77. Kirby RR, Downs JB, Civetta JM et al. High level positive end-expiratory pressure (PEEP) in acute respiratory insufficiency. *Chest* 1975; 67:156-163.
78. Kolobow T, Moretti M, Fumagalli R et al. Severe impairment of lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation: An experimental study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:312-315.
79. Wood LDH, Prewitt RM. Cardiovascular management in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Cardiol* 1981; 47:963-972.
80. Crandall ED, Staub NC, Goldberg HS, Effros RM. Recent developments in pulmonary edema. *Ann Intern Med* 1983; 99:808-822.
81. Schumacker PT, Wood LDH. Limits of aerobic metabolism in critical illness. *Chest* 1984; 85:453-454.
82. Nanjo S, Bhattacharva J, Staub NC. Concentrated albumin does not affect lung edema formation after acid instillation in the dog. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:884-9.
83. Taylor AE. Capillary fluid filtration, starling forces and lymph flow. *Cir Res* 1981; 49:557-573.
84. Sznajder JI, Zucker AR, Wood LDH, Long GR. The effects of plasmapheresis and hemofiltration on canine acid aspiration pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:222-228.
85. Hakim RM, Breillat J, Lazarus JM, Port FK. Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N Engl J Med* 1984; 311:878-882.
86. Garella S, Chang BS. Hemodialysis-associated hypoxemia. *Am J Nephrol* 1984; 4:273-279.
87. 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; 136:662-668.
88. Humphrey H, Sznajder JI, Wood LDH, Silverstein M, Hall J. Reduction of pulmonary capillary wedge pressure is associated with improved survival in patients with ARDS. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:A428.
89. Moshenifar Z, Goldback P, Tashkin DP et al. Relationship between O₂ delivery and O₂ consumption in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1983; 84:267-271.
90. Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 1977; 42:228-234.
91. Annat G, Viale JP, Percival C, Froment M, Motin J. Oxygen delivery and uptake in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:999-1001.
92. Reyes A, Roca J, Rodríguez-Roisin T, Torres A, Ussetti P, Wagner PD. Effect of almitrine on ventilation-perfusion distribution in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1.062-1.067.
93. Zapol WM, Snider MT, Hill JD et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979; 242:2.193-2.196.
94. Bartlett RH, Toomasian J, Roloff D, Gazzaniga AB, Corwin AG, Rucker R. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in neonatal respiratory failure. 100 cases. *Ann Surg* 1986; 204:236-245.
95. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 1986; 256:881-886.
96. Sznajder JI, Yanos J, Meller J, Curet-Scott M, Crawford G, Wood LDH. Changes in pulmonary blood flow do not affect pulmonary edema clearance. *Physiologist* 1987; 30:146A.