

*Recomendamos a nuestros lectores visitar la versión online de la revista ([www.ramr.org](http://www.ramr.org)), donde se puede acceder directamente a los links para leer los artículos citados que son de acceso gratuito.*

## ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE LA ESPECIALIDAD

La reciente pandemia de influenza H1N1 indujo en muchos pacientes el desarrollo de complicaciones respiratorias severas. En ocasiones, los disturbios respiratorios alcanzaron a convertirse en distress, afectando una población especialmente joven y previamente sana, que incluía embarazadas y obesos. Esto forzó intentos de varios investigadores por emplear métodos alternativos salvados distintos de los usualmente disponibles. Así surgió el empleo de distintas formas de circulación extracorpórea (ECMO), procedimientos hasta entonces reservados casi exclusivamente para

pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Aparecieron entonces mejoras de los procedimientos usuales de ECMO, y variantes de los mismos.

Esta primera revisión bibliográfica no hace referencia, como de costumbre, a una publicación de los últimos días, sino a un artículo publicado en 2009, pero que revisa un tema que reaparece con fuerza en el escenario. Nos servimos de la experiencia de estos investigadores con mucha literatura vinculada al fallo respiratorio agudo y la ventilación mecánica para asomarnos al valor actual y la proyección futura del intercambio gaseoso extracorpóreo.

### Intercambio de gas extracorpóreo Extracorporeal gas exchange

**Autores:** Antonio Pesenti, Alberto Zanella and Nicoló Patroniti  
(Universidad de Milano)

Current Opinion in Critical Care 2009, 15: 52-8

**Comentado por:** Carlos H. Bevilacqua

Los autores nos introducen en el tema afirmando que las técnicas de intercambio gaseoso extracorpóreo se han usado eficientemente por más de treinta años, pero su rol fuera de la cirugía cardíaca está aun en plena evolución, y adelantan que se referirán a situaciones de algunos pacientes críticos en los que la ventilación mecánica o la espontánea no invasiva son insuficientes o están contraindicadas.

El estudio "Soporte Ventilatorio Convencional vs. Oxigenación de Membrana Extracorpórea para el Fallo Respiratorio Agudo del Adulto" (más conocido como Estudio CESAR) tuvo una presentación preliminar en la reunión de la Sociedad Americana de Cuidados Críticos del año 2008. Es un estudio realizado en el Reino Unido, sobre pacientes con

distress severo. Se pueden obtener datos preliminares del mismo en: [CESAR: conventional ventilatory support vs. extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure.](#)

Se trata en realidad del primer estudio que muestra mejora de sobrevida en pacientes adultos con distress, tratados tempranamente con intercambio gaseoso extracorpóreo.

Se enrolaron adultos de entre 18 y 65 años, con un score de Murray de 3 o más, e hipercapnia con pH menor de 7,20. Los pacientes randomizados para recibir oxigenación extracorpórea eran trasladados a Leicester, mientras que los remanentes eran sometidos al mejor tratamiento convencional. La mayoría de los pacientes sometidos a oxigenación extracorpórea eran canulados en ambas venas femorales, o

femoral y yugular, por punción percutánea como vía de egreso e ingreso de sangre respectivamente.

Se programó la sustitución total del intercambio gaseoso pulmonar en normotermia y con un flujo sanguíneo mayor de 5L/minuto.

El promedio de duración de esta sustitución alcanzó los 9 días, y las variables del respirador fueron “seteadas” para poner los pulmones en reposo (presión inspiratoria límite hasta 20cm de agua, PEEP de hasta 10cm, una FR de 10 por minuto, y una FiO<sub>2</sub> de 30%).

Se usó rutinariamente heparina para mantener los tiempos de coagulación activados (APTT) entre 160 y 220 segundos.

Entre 2001 y 2006 se enrolaron 90 pacientes en cada rama, y los resultados mostraron que la supervivencia a los seis meses o la ausencia de discapacidad se alcanzaba en el 63% de los pacientes sometidos a ECMO, contra un 47% del grupo control.

Esto significaba salvar una vida de entre cada 6 pacientes tratados.

A pesar de las peculiaridades en el diseño, éste es el primer ensayo verdadero de ECMO en adultos. Los primeros resultados del CESAR, con su procedimiento veno-venoso, muestran que el procedimiento puede ser salvavidas en los pacientes con distress más severo, y que estos resultados se alcanzan con una sustitución casi completa del intercambio gaseoso pulmonar.

#### Asistencia pulmonar arteriovenosa sin bomba:

En 2006 se publica un reporte sobre el empleo de un sistema de “pulmón de membrana” de baja resistencias (Novalung), que resultó muy eficiente en la eliminación de CO<sub>2</sub>, pero menos eficiente en la oxigenación de la sangre venosa, requiriendo que ello se mejorase por otros medios. El procedimiento requiere de la canulación de arteria y vena femorales, y pueden alcanzarse flujos de hasta 2L/min., dependiendo de la presión arterial. Se señala que este procedimiento permitiría un empleo menos injurioso de la ventilación mecánica tradicional. Una problemática frecuente de este procedimiento es la isquemia distal al sitio de la canulación arterial.

También corresponde mencionar el empleo del Novalung, pero con un acceso veno-venoso, con el flujo mantenido por bomba. Este procedimiento fue recientemente propuesto como “puente” hasta el trasplante pulmonar. Los autores argumentan que se trata de una pequeña superficie de baja re-

sistencia, y que esto evitaría algunas de las injurias observadas con el empleo de ECMO tradicional.

#### Nuevas Tecnologías y Técnicas

Las membranas microporosas ofrecen muy alta capacidad de transferencia de gases, y eso las ha popularizado durante tantos años para su uso en oxigenadores, pero una limitación actual de su empleo es la frecuente aparición de pérdidas de plasma, que lleva a su reemplazo casi diario.

Recientemente apareció el pulmón sólido de goma siliconada, que puede emplearse ininterrumpidamente durante hasta dos semanas.

Un avance aún más reciente es la aparición de las membranas de polimetilpentene, que se emplean en los diseños de Quadrox, Novalung, el Medos y el Dideco, que combinan la posibilidad de su uso por más de una semana, y la ausencia de pérdidas de plasma.

La mayoría de estos oxigenadores ofrece variantes “biocompatibles”, que son en realidad una promesa de que el oxigenador no requiere heparinización, aunque esto todavía debe ser evaluado definitivamente.

Probablemente la mayor ventaja de estos oxigenadores de microfibra es su baja resistencia al flujo, y la posibilidad de su empleo aún sin bomba propulsora, o favoreciendo un buen funcionamiento de las mismas.

La hemorragia severa sigue siendo la mayor amenaza de cualquier sistema de circulación extracorpórea. Tal es así que el Instituto Nacional de la Salud de los EE.UU. ha examinado los requerimientos transfusionales de los distintos sistemas durante las primeras 24hs de funcionamiento, y está estimado entre 4 y 5L de sangre entera.

Más recientemente, con el advenimiento de las canulaciones percutáneas veno-venosas, las superficies biocompatibles de los filtros, el empleo de citratos en la extracción venosa, y la mayor experiencia acumulada, todas estas dificultades parecen disminuir sensiblemente.

Algunos dispositivos todavía en investigación animal incluyen: circuitos intravasculares de oxigenación (en estos casos no extracorpóreos) que contienen microfibras oxigenadoras colocadas por cateterismo en la vena cava.

Otros dispositivos sometidos a pruebas son filtros de alrededor de 300ml/minuto de flujo, que ayudan parcialmente a la remoción de dióxido de carbono y a la oxigenación.

### Intercambio gaseoso extracorpóreo: ¿hacia donde vamos?

Los autores concluyen que el intercambio gaseoso fuera del cuerpo ha avanzado enormemente en los últimos treinta años, y su uso no está limitado al distress, sino que se extiende al asma severa, el trauma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y durante la espera del trasplante de pulmón.

Por nuestro mejor conocimiento de la injuria provocada por la ventilación mecánica (VILI) y del distress mismo, cualquier dispositivo que con seguridad alcance a intercambiar al menos 0,5L/minuto será suficiente para remover el CO<sub>2</sub> producido y aportar parcialmente a la oxigenación, como para poder aspirar a ventilar estos pacientes con ventilación no invasiva o con parámetros ventilatorios no injuriosos. Esto supone un muy sensible avance en el tratamiento de estos pacientes.

Me pareció muy atinada una observación del autor, que no por elemental deja de ser atractiva: “El respirador reemplaza la función de los músculos respiratorios, no la del pulmón como intercambiador de gases”.

### Lecturas recomendadas

- Gómez-Carao A, Badiab JR, Ausinc P. Asistencia respiratoria extracorpórea en la insuficiencia respiratoria grave y el SDRA. Situación actual y aplicaciones clínicas. Arch Bronconeumol. 2010; 46: 531-7.
- Graselli G, Pesenti A et al. A case of ARDS associated with Influenza A H1N1 infection treated with extracorporeal respiratory support. Minerva Anestesiol 2009; 75: 741-5.

- UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Lancet 1996; 348: 75–82.

Se muestran imágenes de algunos de los dispositivos disponibles:

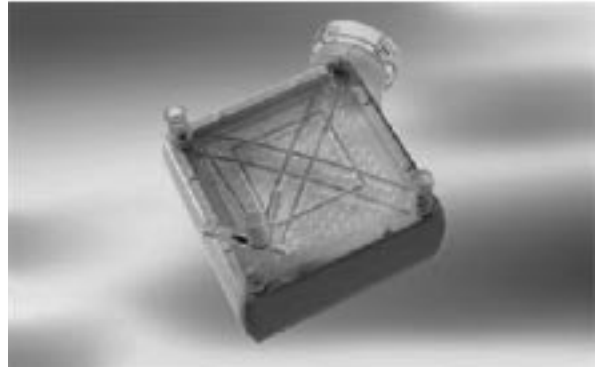


Figura 1. El oxigenador **Quadrox** es presentado por **Maquet MR**.



Figura 2. El oxigenador Novalung se vende a €5.600

## Efectividad y Seguridad de la Termoplastia en el Tratamiento del Asma Severo

### Ensayo Clínico Randomizado, Doble Ciego y Controlado por Simulación.

**Título original:** Effectiveness and Safety of Bronchial Thermoplasty in the Treatment of Severe Asthma (AIR2 Trial). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Clinical Trial

**Autores:** Mario Castro, Adalberto S. Rubin, Michel Laviolette et al.  
Am J Respir Crit Care Med 181: 116–124, 2010

**Comentado por:** Carlos H. Bevilacqua

Se trata de un estudio diseñado para examinar la seguridad y efectividad de la aplicación de energía térmica sobre el músculo liso del árbol bronquial, en pacientes asmáticos que permanecían sintomáticos

a pesar de dosis máximas de corticoesteroides inhalados y beta-2 agonistas de acción prolongada.

El objetivo principal fue comparar los cuestionarios de calidad de vida del asmático, antes del

procedimiento de la termoplastia o de su simulación, y nuevamente a los 6, 9 y 12 meses de la intervención.

Ese tratamiento de broncotermoplastia (BT) se llevó a cabo a través de tres fibrobronoscopías sucesivas, separadas por tres semanas, y en la que se empleaba una sesión (aproximadamente 30 minutos) para cada lóbulo inferior, y el tercero para ambos lóbulos superiores. El lóbulo medio no fue tratado.

Se introdujo por el canal del FBC un catéter con filamentos, diseñado para este efecto, conectado a un generador de radiofrecuencia, lo que permite alcanzar temperaturas de 65° C durante 10 segundos en cada tramo de la superficie bronquial elegida. Se supone que este procedimiento reduciría la masa de músculo liso bronquial, y que ello se acompañaría de una menor respuesta de constricción o hiperreactividad del bronquio tratado.

Los efectos adversos moderados a severos después de los procedimientos de termoplastia y simulados fueron más frecuentes en el grupo tratado, comenzando el primer día, y resolviendo en aproximadamente una semana.

Durante el periodo de tratamiento con BT 16 pacientes (8,4 %) desarrollaron complicaciones que requirieron 19 internaciones, por empeoramiento del asma, infecciones respiratorias bajas, hemoptisis, etc. En cambio en el grupo de BT simulada, solo 2% de los pacientes evidenció empeoramiento del asma.

El tratamiento no alcanzó significación estadística en los criterios secundarios de valoración, un fenómeno que el Dr. Castro explicó como un hallazgo asombroso del estudio, ya que el grupo de simulación aumentó los días libre de síntomas, y disminuyó el consumo de medicación de rescate. En cambio, no hubo modificaciones en el VEF<sub>1</sub> de los dos grupos (tratados y simulados). Esta asombrosa mejoría de todos los pacientes puede adjudicarse a que su inclusión en un estudio controlado mejoró la adherencia y los modos de recibir el tratamiento farmacológico convencional.

En la siguiente página, señalada más abajo se ofrece una animación del procedimiento descrito, según la empresa proveedora de los insumos necesarios. (Figura 3)

En un volumen posterior de la misma publicación, el Dr Satish Steve Gupta, de La Cañada, California, hace los siguientes comentarios sobre la publicación:



Figura 3. Bronchial Thermoplasty Overview | Asthmatx

La FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado recientemente el procedimiento por el cual se quema la superficie del bronquio, en un intento por mejorar la gravedad del asma, y para ello proponen un procedimiento que puede ser riesgoso, sin que se vea claramente un efecto beneficioso. Es por ello que, además de proponer la lectura cuidadosa del trabajo original, hace las siguientes valiosas observaciones:

- # Uno de los pacientes en el grupo control (de termoplastia simulada), tuvo nueve internaciones después de haber sido sometido a la broncoscopia. Gupta se pregunta si este paciente fuera extraído del grupo control (o simulado) y simultáneamente se extrajera un asmático del grupo tratado con termoplastia, los resultados ¿aun mostrarían mejoría en las consultas a los servicios de emergencias, las exacerbaciones severas o los días perdidos de trabajo o escuela?
- # Gupta también se pregunta si los cuestionarios sobre calidad de vida de los asmáticos demuestran mejoría alguna, alcanzada por los que fueron sometidos a termoplastia verdadera, comparados con los que recibieron tratamiento simulado, toda vez que no se alcanza significación estadística en los objetivos prefijados. El concluye que la mejoría observada no es significativa.
- # Los autores omiten los resultados de las tomografías computadas y de las pruebas de provocación con metacolina, que ciertamente fueron realizadas antes y después del procedimiento, como parte del diseño del estudio. De acuerdo a la información algo pobre que suministra el sitio web de la FDA, estas pruebas no mostraron ninguna mejoría con la termoplastia. Además las otras ocho pruebas de control del asma, tal como el uso de inhaladores de rescate, sí fueron reportados, pero no mostraron mejoría en el grupo tratado.

# Mientras que los autores afirman que este procedimiento puede ser terapia apropiada para pacientes con asma severa, la mayoría de los pacientes en esta condición fueron excluidos del estudio. Si estos pacientes hubieran sido incluidos, las complicaciones reportadas hubieran sido mucho más frecuentes. Gupta finalmente remite al estudio RISA de *Pavord ID, Cox G, Thomson NC et al. RISA Trial Study Group. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic severe asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 207:1185–91, que examinando una muestra más pequeña, mostró que los efectos adversos tempranos eran muy frecuentes.

En el mismo volumen, el Dr. Castro tiene su oportunidad de contestar esas críticas:

# El Dr. Gupta plantea la pregunta de si un único paciente sometido al procedimiento simulado, y que requirió múltiples internaciones durante el periodo post-tratamiento, pudo haber conducido a conclusiones erróneas. Si bien no es lícito apartar un solo sujeto antes del análisis estadístico, su remoción, tampoco altera la validez de nuestros resultados.

# La tomografía computada de tórax fue realizada en un subgrupo de pacientes: los primeros 100 sometidos a termoplastia y 50 pacientes en el grupo simulado. El examen de estos estudios mostró que no hay lesiones vinculables a termoplastia bronquial a un año del procedimiento.

# Este es un ensayo clínico multicéntrico internacional, conducido por un protocolo único aprobado prospectivamente por la Administración Federal de Alimentos y Medicamentos (FDA). La FDA también auditó apropiadamente varios centros clínicos y empresas auspiciantes. Los resultados fueron analizados por dos grupos de examen estadístico. Los resultados también fueron examinados por especialistas de la FDA, para analizar los hallazgos enviados por la empresa proveedora de los equipos, y sacar sus propias conclusiones.

# Este estudio demostró beneficio clínico para pacientes con asma severa que permanecían sintomáticos a pesar de recibir la medicación usualmente aceptada. La aprobación reciente de este dispositivo por la FDA provee una nueva alternativa de tratamiento, que no está usualmente disponible.

En opinión de este lector, resulta muy llamativa la declaración del conflicto de intereses de los múl-

tiples autores de este trabajo multicéntrico (treinta centros en seis países). La declaración del primer autor, Mario Castro, es millonaria, como así también las de la mayoría de los coautores, ocupando una página entera en una tipografía minúscula.

La enumeración completa de las cifras percibidas en concepto de honorarios y subsidios de las empresas por cada uno de los autores excede el espacio usualmente asignado a las revisiones bibliográficas en esta publicación. Sólo mencionaré las correspondientes al primer autor:

**Conflictos de interés del autor:** *Mario Castro* ha recibido honorarios por consultoría de Asthmatx (1.001–50.000), Schering (1.001–50.000), Electrocore (1.001–5.000), y BMS (1.001–5.000); ha recibido honorarios del comité asesor de Genentech (5.001–10.000); y honorarios por conferencias de AstraZeneca (50.001–100.000), Boehringer Ingelheim (10.001–50.000), Pfizer (10.001–50.000), Genentech (5.001–10.000), Merck (5.001–10.000); y ha recibido subsidios de la industria de Asthmatx, Amgen, Centocor, Ception, and GlaxoSmithKline (todos por encima de 100.000); ha recibido derechos de autor de Elsevier (1.001–50.000); y ha recibido honorarios por investigación contratada por Pfizer (10.001–50.000), Genentech (más de 100.000), MedImmune (más de 100.000), Merck (más de 100.000), y Novartis (más de 100.000); y ha recibido subsidios del NIH, del CDC y de la American Lung Association, todos por más de 100.000). **Todos los montos expresados son dólares estadounidenses.**

Yo imaginaba, seguramente de modo erróneo, que profesionales tan fuertemente subsidiados por la industria vinculada al mismo procedimiento que se examina (Asthmatx p. ej.) no serían los mejores candidatos para considerar objetivamente los resultados observados. Mi percepción no coincide con la opinión del Comité editorial del “blue journal”, y pareciera que la sola mención, aunque imprecisa, de los montos percibidos como honorarios o subsidios los habilitara para esa tarea.

Un importante antecedente previo al trabajo de Castro, es el de Cox, G. et al. A propósito del control del asma durante el año siguiente a la termoplastia (*N Eng J Med* 2007; 356: 1327-1337), mostró la aparición de 407 episodios de eventos respiratorios adversos, 106 en el grupo control y 301 en los tratados con termoplastia.

La disnea, sibilancias, tos, discomfort torácico, despertar durante las noches y la tos productiva,

aparecieron con más frecuencia en el grupo tratado ( $p \leq 0,004$ ). Cuatro pacientes requirieron seis internaciones en el grupo sometido a termoplastia, mientras que el grupo control solo requirió dos internaciones. Los valores de reactividad bronquial, y la medida del volumen espiratorio forzado en el primer segundo no difirieron significativamente en ambos grupos.

Los efectos adversos inmediatamente después del tratamiento fueron más frecuentes en el grupo tratado con termoplastia bronquial que en el grupo control, pero fueron similares desde las 6 semanas hasta los 12 meses después del tratamiento.

La Dra. Elizabeth H. Bel de la Universidad de Amsterdam publica en *Am J Resp Crit Care Med* Vol 183. pp. 132, (2011) una interesante observación sobre el trabajo que permitió la aprobación de la termoplastia bronquial por la FDA en abril de 2010.

Dice Bel: el Dr. Castro y sus colegas argumentan que la termoplastia bronquial mejora el control de pacientes con asma severa, y tal vez tengan razón, o no.

Los pacientes con asma necesitan desesperadamente nuevos tratamientos y la termoplastia aparece como una instancia promisoría.

La pregunta es, de cualquier modo, si este argumento está sostenido por la evidencia. La prueba primaria de evidencia del estudio AIR2 fue un cambio en el cuestionario de la calidad de vida del asmático, y solo difirió en 0,19 puntos cuando se lo comparó con el tratamiento "simulado", lo que no es clínicamente significativo, e incluso estadísticamente no significativo cuando se calcula el valor de  $p = 0,20$ .

Ninguno de los objetivos secundarios, como pico-flujo espiratorio matinal, días libres de síntomas o empleo de medicación de rescate, mostraron diferencias significativas entre el grupo activamente tratado y el simulado.

Por lo tanto el resultado del AIR2 es esencialmente negativo. Los resultados en los que los autores fundamentan su opinión positiva en exacerbaciones severas, visitas a salas de emergencias, hospitalizaciones, y el tiempo perdido de escuela/trabajo, son todos objetivos que no fueron incluidos en el protocolo inicial del estudio. Por lo tanto, desde un punto vista estadístico, el trabajo no fue planeado para considerar estos objetivos como los "resultados duros".

En el año 2004, la comunidad científica acordó que los ensayos clínicos deben ser registrados y que los protocolos deben estar disponibles antes

de su finalización. La razón fundamental de esto es proveer a las autoridades regulatorias, a los editores de revistas científicas, y a los revisores en general, de una herramienta para identificar desviaciones o favoritismos sistemáticos en el reporte de resultados.

Los cambios en los objetivos alcanzados pueden favorecer resultados estadísticamente significativos, por sobre resultados estadísticamente no significativos. Y si esos cambios se realizan después de obtener todos los resultados, esto conduce a resultados potencialmente equívocos o alterados.

Los investigadores y editores son, en general, más entusiastas sobre estudios que muestren grandes efectos de nuevos tratamientos, por sobre aquellos que muestran resultados negativos o no concluyentes.

La comunicación selectiva de resultados resulta tentadora para casi todo el mundo. Los efectos beneficiosos de la termoplastia, según los autores, son prometedores y generadores de hipótesis.

De todos modos, como los resultados reportados del ensayo AIR2 son inconsistentes con el protocolo, las conclusiones de Castro y colaboradores acerca de la eficacia de la termoplastia en el asma severo no aparecen justificadas por su trabajo, y probablemente sobreestime los beneficios de este procedimiento. Tratemos de servir al progreso médico, obedeciendo estas reglas científicas vitales.

El número de asmáticos en todo el mundo es enorme, y los gastos estimados por los autores para esta intervención incluyen: la fuente de generación de energía térmica por radiofrecuencia, con un costo de alrededor de 30.000 dólares, el catéter descartable para cada procedimiento 1.500, y cada fibrobroncoscopia se factura entre 2.000 y 4.000 en los EE.UU.

Sin embargo, y a pesar de estas poderosas razones, parece difícil creer que un procedimiento tan controversial, donde diferencias escasamente significativas se alcanzan a través de la evaluación subjetiva de cuestionarios de calidad de vida del asmático (previos a la intervención y a los 6, 9 y 12 meses), sea así avalado por la FDA para su empleo en asmáticos de difícil manejo. Aquí parece necesario enfatizar la enorme mejoría alcanzada por los pacientes que fueron sometidos a los procedimientos simulados, lo cual estaría demostrando en estos pacientes una mejor adherencia al tratamiento convencional de corticoides inhalados y beta agonistas de acción prolongada. Si se supone que los pacientes

sometidos al procedimiento simulado mejoraron por cumplir de modo más estricto los lineamientos de las guías GINA (Global Initiative for Asthma), por qué no suponer una influencia similar en los pacientes sometidos a termoplastia.

Además de la lectura crítica de esta publicación, sugiero la lectura de los siguientes hipervínculos a artículos de la Dra. Marcia Angell, ex-Directora del Comité Editorial de *The New England Journal of Medicine*. Se desempeñó en ese cargo entre los años 1999 y 2000, cuando renunció tras fuertes disputas con la Sociedad Médica de Massachusetts.

- [FDA: This Agency Can Be Dangerous. Marcia Angell](#)
- [The Truth About the Drug Companies. July 15, 2004. Marcia Angell.](#)
- [Big Pharma, Bad Medicine. How corporate dollars corrupt research and education. Marcia Angell](#)

Por último, una referencia bibliográfica de origen no científico, pero de mucha actualidad:

- [Deadly Medicine](#)
- [Barlett D. L. y Steele J. B.](#)
- [Vanity Fair. Enero de 2011.](#)

Addendum: [Boston Scientific adquiere Asthma](#) La fusión implica un pago de hasta 250 millones de dólares.

---

Las siguientes revisiones tienen por objeto comunicar las publicaciones más relevantes en el campo de la función pulmonar aparecidas en el último año, destacadas algunas por la originalidad de la hipótesis, por la complejidad de la metodología empleada, y en todos los casos por realizar un aporte al conocimiento en este campo de la medicina respiratoria.

El primero de los artículos seleccionados es del grupo de Ioannis Vogiatzis, de la Universidad de Atenas, Grecia, publicado en *Journal of Applied Physiology*:

## La sobrecarga de los músculos espiratorios incrementa el flujo sanguíneo muscular intercostal durante el esfuerzo de MMII en humanos sanos

### Expiratory muscle loading increases intercostal muscle blood flow during leg exercise in healthy humans

**Autores:** Dimitris Athanasopoulos, Zafeiris Louvaris, Evgenia Cherouveim, Vasilis Andrianopoulos, Charis Roussos, Spyros Zakynthinos, Ioannis Vogiatzis.

*J Appl Physiol* 109: 388–395, 2010.

**Comentado por:** Orlando López Jové

En este trabajo se investigó si la sobrecarga muscular espiratoria inducida por la aplicación de una limitación al flujo espiratorio (EFL) durante el esfuerzo en sujetos normales causa una reducción en el flujo sanguíneo muscular del cuádriceps en favor del flujo sanguíneo de los músculos intercostales.

La hipótesis fue que durante el esfuerzo con EFL el flujo sanguíneo en el cuádriceps se reduciría, mientras que el flujo sanguíneo muscular intercostal aumentaría comparado con el esfuerzo sin EFL.

Inicialmente realizaron un test de esfuerzo incremental en 8 sujetos varones sanos con un resistor de Starling en la línea espiratoria, limitando el flujo espiratorio a  $\sim 1$  l/s para determinar la carga de trabajo pico con limitación al flujo espiratorio (EFL).

En otro día realizaron dos test de esfuerzo de carga constante en una secuencia balanceada, en la cual los sujetos realizaron un esfuerzo con y sin EFL a la carga pico obtenida previamente durante seis minutos.

Se calculó el flujo sanguíneo muscular intercostal y del cuádriceps a través de la Espectroscopía en el Infrarrojo Cercano con Verde de Indocianina, colocando detectores en el séptimo espacio intercostal y sobre el músculo vasto lateral, y el gasto cardíaco

fue medido por cardiografía de impedancia.

Al finalizar el esfuerzo se comprobó que el gasto cardíaco (CO) no fue significativamente diferente en el esfuerzo con y sin EFL (CO: 16,5 vs 15,2 l/min y volumen sistólico 104 vs 107 ml/latido).

El flujo sanguíneo del cuádriceps durante el esfuerzo con EFL fue significativamente menor comparado con el esfuerzo sin EFL, mientras que el flujo sanguíneo intercostal durante el esfuerzo con EFL fue significativamente mayor comparado con el realizado durante el esfuerzo de control. Cabe acotar que el enlentecimiento del flujo espiratorio sobrecarga indirectamente los músculos inspiratorios para reducir el tiempo inspiratorio, y reduce la llamada reserva de flujo inspiratoria.

En conclusión, la sobrecarga muscular espiratoria durante el ejercicio en humanos sanos causa un incremento en el flujo sanguíneo en los músculos intercostales y una disminución concomitante en el flujo cuadrípital.

Este trabajo da pie a interesantes investigaciones en sujetos con EPOC, presentados en congresos de la especialidad (v.g. European Respiratory Congress), en prensa al momento de redactar estas líneas.

El segundo trabajo es de C. Dehnert y cols., publicado en *European Respiratory Journal* 2010:



## No se evidencia edema intersticial pulmonar por pruebas de función pulmonar amplias a 4,559 m

No evidence for interstitial lung oedema by extensive pulmonary function testing at 4,559 m.

**Autores:** C. Dehnert, A.M. Luks, G. Schendler, E. Menold, M.M. Berger, H. Mairbörl, V. Faoro, D.M. Bailey, C. Castell, G. Hahne, P. Vock, E.R. Swenson and P. Bärtsh. *Eur Respir J* 2010; 35: 812–820

**Comentado por:** Orlando López Jové

Éste fue un trabajo colaborativo de las Universidades Heidelberg y Göttingen, en Alemania, y Universidades de EEUU, Bélgica, Reino Unido, y Suiza.

El objetivo del presente estudio fue la mejor comprensión de los cambios en la función pulmonar a gran altura, y resulta importante por la complejidad de las mediciones realizadas. Se llevaron a cabo amplias pruebas de función pulmonar utilizando espirometría, pletismografía corporal, difusión de monóxido de carbono (DLCO) y evaluación del volumen de cierre. Las pruebas fueron hechas a baja altura sobre el nivel del mar y repetidas en dos días sucesivos luego de escalar a gran altura en 34 montañistas (fem: 5) (4,559 msnm – Capanna Regina Margherita, Mte Rosa).

Se efectuaron radiografías de tórax diarias a todos en la gran altura. Del total de sujetos, 14 desarrollaron mal de montaña agudo (MMA), y cuatro Edema Pulmonar de Altura (EPA).

Los resultados en sujetos sin EPA muestran que no hubo modificaciones en FVC, TLC, Compliance Pulmonar, ni volumen de cierre entre baja y gran altura, mientras que la DLCO se incrementó a gran altura. Se encontró un incremento en DLCO/VA en todos los sujetos (consecuencia de la hipoxia, leve vasoconstricción, e incremento del gasto cardíaco), tuvieran o no MMA. No hubo correlación entre los cambios en DLCO/VA y score de MMA.

La broncoconstricción a gran altura podría ser excluida como la causa de cambios en el volumen de cierre, ya que no hubo diferencia en la resistencia de la vía aérea en respuesta a broncodilatadores. No hubo diferencia significativa en esos parámetros entre montañistas sin y con MMA.

En sujetos con EPA leve revelado en la radiografía se vio una disminución mínima en FVC, DLCO, y Compliance Pulmonar. El volumen de cierre se incrementó levemente.

Las conclusiones de este trabajo son que estas amplias pruebas de función pulmonar no proveen evidencia de edema intersticial en los dos primeros días a 4,559 msnm, en sujetos sin EPA.

Pese a la amplitud y complejidad de las pruebas realizadas, en sujetos con EPA leve estas no se mostraron lo suficientemente sensibles para la detección de la acumulación de fluidos en el intersticio pulmonar.

Por último, el presente trabajo hace un detenido e interesante análisis de las causas de los hallazgos, tanto las atribuibles a cambios fisiológicos cuanto a los métodos de medición empleados, comparando estos hallazgos con los de estudios previos.

El tercer artículo seleccionado es del Hospital Georges Pompidou de París publicado en *Respiratory Physiology & Neurobiology* en Agosto de 2010, cuyo título es:

---

## Las áreas de luz y el factor homotético influyen la resistencia de la vía aérea en la EPOC

Lumen areas and homothety factor influence airway resistance in COPD

**Autores:** Plamen Bokov, Benjamin Mauroy, Marie-Pierre Revel, Pierre-Amaury Brun, Claudine Peiffer, Christel Daniel, Maria-Magdalena Nay, Bruno Mahuta, Christophe Delclaux.

*Respiratory Physiology & Neurobiology* 173 (2010) 1–10

**Comentado por:** Orlando López Jové

La hipótesis del trabajo plantea que el proceso de remodelado de la EPOC puede afectar tanto el

calibre de la vía aérea como el factor homotético, que es un parámetro constante que describe la

reducción de la luz de la vía aérea. Esta afectación podría provocar un franco incremento la resistencia de la vía aérea. El factor homotético hallado  $h_d$  surge de dividir el diámetro del bronquio "hijo" por el diámetro del bronquio "padre".

Para comprender mejor esto, recordemos que Homotecia es una transformación geométrica que, a partir de un punto fijo, multiplica todas las distancias por un mismo factor. Es una amplificación, una reducción, o una reflexión, dependiendo del factor homotético.

Se estudiaron 31 sujetos fumadores, 22 con EPOC y 9 sin EPOC. Las dimensiones de la vía aérea fueron obtenidas a través de TC utilizando un software de análisis diseñado al efecto. La resistencia de la vía aérea se midió con pletismografía corporal.

Los resultados muestran que la resistencia inspiratoria de la vía aérea correlacionó con el área de luz de la sexta generación bronquial del pulmón derecho, mientras que el pico de flujo espiratorio

correlacionó con el área de luz de la tercera generación bronquial ( $p=0.0009$ ,  $R=0.57$ ). Se halló una relación significativa entre el factor homotético y la resistencia de la vía aérea ( $p=0.036$ ;  $R^2=0.14$ ). Una aproximación a un modelo de las vías aéreas centrales hasta la quinta generación describe esta última relación.

Las conclusiones del presente trabajo son que un factor homotético constante puede ser descripto por análisis de TC, lo que explicaría parcialmente el incremento de la resistencia inspiratoria de la vía aérea. Una segunda conclusión es que la resistencia de la vía aérea está relacionada con el área de luz de vías aéreas menos proximales de lo que comúnmente se admite.

El último artículo, y el más antiguo de la selección, es el de Michael Grocott y cols., incluido el Caudwell Xtreme Everest Research Group, publicado en The New England journal of medicine 2009.

## Gases en sangre arterial y Contenido de Oxígeno en escaladores en el Monte Everest

### Arterial Blood Gases and Oxygen Content in Climbers on Mount Everest

**Autores:** Michael P.W. Grocott, M.B., B.S., Daniel S. Martin, M.B., Ch.B., Denny Z.H. Levett, B.M., B.Ch., Roger McMorro, M.B., B.Ch., Jeremy Windsor, M.B., Ch.B., and Hugh E. Montgomery, M.B., B.S., M.D., for the Caudwell Xtreme Everest Research Group. (N Engl J Med 2009;360:140-9)

**Comentado por:** Orlando López Jové

Este artículo nos introduce a un ambiente, el de la cima del Monte Everest, donde el nivel de hipoxia hipobárica es cercano al límite de la tolerancia para el hombre. Se realizó la extracción de muestras de Sangre de 10 escaladores durante el ascenso y descenso de la cima del Monte Everest (8848 msnm) y se midió la presión parcial arterial de  $O_2$  ( $PaO_2$ ) y  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ), Hemoglobina y Lactato. Se estimó la saturación de la hemoglobina ( $SaO_2$ ),  $HCO_3^-$ , exceso de bases (EB), y la diferencia alvéolo - arterial de  $O_2$  ( $D(A-a)O_2$ ).

En los resultados vemos que la  $PaO_2$  cayó con el incremento de la altura, mientras que la  $SaO_2$  se mantuvo relativamente estable. La concentración de Hb aumentó, con lo que el contenido de  $O_2$  de la sangre arterial se mantuvo igual o por encima de los valores del nivel del mar hasta los 7100msnm. A 8400msnm (272mmHg, 4 muestras) la  $PaO_2$  fue

de 24.6Torr (19.1-29.5), y la  $PaCO_2$  media fue de 13.3Torr (10.3-15.7). El contenido arterial de  $O_2$  fue 26% menor que a 7100msnm (145.8 vs 197.1ml/L). La diferencia alvéolo-arterial  $O_2$  media estimada fue de 5.4Torr.

Las conclusiones de este trabajo son que la elevada diferencia alvéolo-arterial que se ve en sujetos que están en condiciones de extrema hipoxia podría representar un grado de edema pulmonar de gran altura subclínico o una limitación funcional en la difusión pulmonar.

Los cuestionamientos a esta investigación son que:

- El potencial uso de medicación no fue aclarado, aunque en una publicación posterior se declara como no significativo.
- En el cálculo de la  $D(A-a)O_2$  no se tomó en cuenta la temperatura corporal de los sujetos (no fue medida), que en caso de hipotermia

podría sobreestimar la  $\text{PaO}_2$  y subestimar la  $\text{D(A-a)O}_2$ . Lo inverso puede ocurrir con el Mal de Montaña Agudo leve, que habitualmente se acompaña de un incremento de la temperatura corporal de unos  $0,4^\circ\text{C}$ , llevando a sobreestimar la  $\text{D(A-a)O}_2$ .

- No consta la  $\text{D(A-a)O}_2$  a nivel del mar de los sujetos estudiados.

Grocott señala que la  $\text{D(A-a)O}_2$  en la altura debería ser menor de 2 mm Hg. Esto es derivado de la ecuación de predicción obtenida con técnica de eliminación de múltiples gases inertes (MIGET) que permite cuantificar el intercambio gaseoso en unidades de diferente relación  $\text{V}'/\text{Q}'$ , incluyendo shunt. Esta ecuación: - Mide el volumen minuto cardíaco, ventilación pulmonar, hemoglobina, Hto, temperatura corporal, EB,  $\text{PiO}_2$ ,  $\text{PiCO}_2$  y PB. Grocott midió la hemoglobina extraída a 5300

metros; la temperatura corporal, como ya dijimos, no fue medida.

- Asume un valor normal de P50 de 26.8 mm Hg, el cual es válido para estudios a nivel del mar.
- Mide distribución de la relación  $\text{V}'/\text{Q}'$  obtenidos en cámara hipobárica en sujetos sentados; en el trabajo de Grocott los sujetos estaban acostados. Es sabido que el cambio de posición modifica la relación  $\text{V}'/\text{Q}'$ .

Los sujetos usaban oxígeno suplementario, que fue suspendido sólo 20 min antes de extraer la sangre. Esto puede provocar hiperventilación, generando inestabilidad de los depósitos de  $\text{CO}_2$  y afectando el cociente respiratorio (R).

Parte de estas observaciones fueron publicadas como cartas al Editor en ediciones posteriores de la misma revista, y por Santiago C. Arce y Eduardo De Vito en *MEDICINA* (Buenos Aires) 2010; 70: 91-95.