

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE**

**LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**UNIDAD DEPARTAMENTAL DE POSGRADO**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA DEL ENFERMO**

**ADULTO EN ESTADO CRITICO**

**DINITRATO DE ISOSORBIDE EN NEBULIZADOR PARA EL TRATAMIENTO  
FARMACOLOGICO DEL SINDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA  
AGUDA.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA**

**PRESENTADO POR:**

**DR GUILLERMO DAVID HERNÁNDEZ LÓPEZ**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO ADULTO EN ESTADO  
CRITICO**

**ASESOR DE TESIS: DR. ASISCLO DE JESUS VILLAGOMEZ ORTIZ**

*Guillermo David  
Hernández López  
19/06/2016*





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

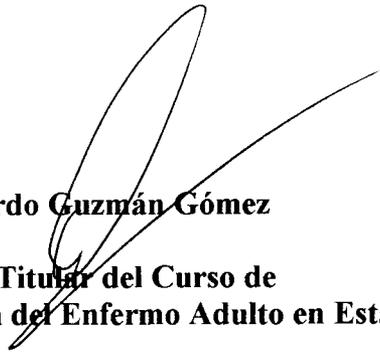


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

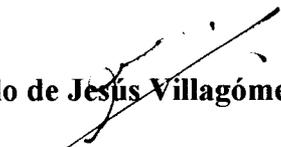
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

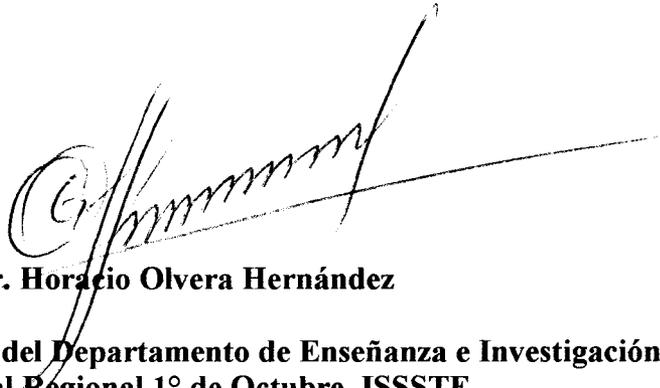
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Dr. Ricardo Guzmán Gómez**  
**Profesor Titular del Curso de**  
**Especialización en Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico**



**Dr. Asiselo de Jesús Villagómez Ortiz**  
**Coordinador del Servicio de Terapia Intensiva**  
**Hospital Regional 1° de Octubre**  
**Asesor de Tesis**



**Dr. Horacio Olvera Hernández**  
**Coordinador del Departamento de Enseñanza e Investigación**  
**Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.**



007

**INDICE**

Resumen.....	4
Summary.....	6
Antecedentes.....	7
Introducción.....	10
Resultados.....	18
Discusión.....	19
Conclusión.....	22
Anexos.....	23
Bibliografía.....	25

## RESUMEN

El Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva Aguda ( SIRPA) es caracterizado por hipoxia, secundaria a alteraciones en la ventilación/perfusión e hipertensión pulmonar . Teóricamente la oxigenación puede ser mejorada al incrementar el flujo sanguíneo hacia las áreas del pulmón además de mejorar la perfusión de áreas pobremente ventiladas. A diferencia de los agentes administrados sistémicamente, un vasodilatador liberado por inhalación puede tener la potencial ventaja de liberarse solo en las unidades de pulmón bien ventiladas lo cual dará como resultado mejoría en la ventilación/perfusión mejorando así la oxigenación.

**Objetivo.** Evaluar las modificaciones en el intercambio de gases así como en los parámetros hemodinámicos en pacientes con SIRPA tratados con dinitrato de isosorbide (presentación solución) en nebulizador.

**Material y métodos.** Es un estudio abierto comparativo que se llevó a cabo en 23 pacientes ingresados a la UCI del Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, que cursaron y/o desarrollaron SIRPA durante su estancia. Se realizó monitoreo de sus parámetros hemodinámicos y de intercambio de gases, basales y posteriores a la administración del fármaco. El dinitrato de isosorbide (presentación solución) se administró a dosis de 5 mg por hora durante 4 horas mediante nebulizadores contenidos en los ventiladores de volumen empleados en cada paciente, por un período de dos días. Se formaron dos grupos en forma aleatoria, el grupo A recibió el tratamiento habitual para el SIRPA y, el grupo B el tratamiento habitual más dinitrato de isosorbide en nebulizador. La prueba estadística empleada fue la t de Student y ANOVA.

**Resultados.** Se estudiaron 23 pacientes, 7 mujeres y 16 hombres, con edad promedio de 54.4 años.

Se incluyeron 10 pacientes en el grupo B y 13 en el grupo A. Se observó en los pacientes tratados con dinitrato de isosorbide en nebulizador una mejoría en la  $paO_2$  con un incremento

del 58% en promedio posterior a la administración del fármaco respecto al valor basal; observando un incremento de la  $paO_2$  estadísticamente significativa al final del período de estudio respecto a los valores basales al ser comparados ambos grupos. Asimismo se observó disminución de los cortos circuitos en promedio del 32 % en el grupo B vs 4% en el grupo A mostrando una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ). No se observaron modificaciones significativas en los parámetros hemodinámicos de ambos grupos durante el período de estudio. Sin embargo el tiempo de ventilación mecánica fue menor en el grupo tratado con dinitrato de isosorbide en nebulizador al ser comparado con el grupo A ( 13.4 días vs 17.2 días )  $p < 0.05$ . Los pacientes del grupo B no requirieron de manejo en decúbito prono así como tampoco de empleo de ventilación con relación inversa durante el período de estudio. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad de ambos grupos (40% en el grupo B vs 46% en el grupo A).

**Conclusiones.** Se observó una mejoría de la oxigenación en los pacientes tratados con dinitrato de isosorbide en nebulizador que pudiera traducir mejoría de la relación ventilación perfusión, así como disminución del tiempo de ventilación mecánica, sin observar efecto adverso alguno que contraindique su empleo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas sobre la mortalidad de ambos grupos. El dinitrato de isosorbide constituye una alternativa terapéutica para el manejo farmacológico del SIRPA, observando mejoría en la  $paO_2$  así como disminución de los cortocircuitos intrapulmonares sin observar repercusión sobre los parámetros hemodinámicos de los pacientes.

El dinitrato de isosorbide al ser un donador extrínseco de óxido nítrico pudiera constituir una alternativa para el manejo farmacológico del SIRPA, debido a su efecto de vasodilatación selectiva sin alteración de las resistencias vasculares sistémicas, así como por poseer actividad antioxidante actuando como barredor de radicales libres que son producidos por células inflamatorias activadas así como por células endoteliales durante el SIRPA. Se requieren mayores estudios al respecto.

## Summary

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an acute syndrome that occurs within 72 hours following a myriad of predisposing events. These conditions can be classified as either directly causing lung injury or mediating their effects indirectly through a host of inflammatory mediators. Isosorbide dinitrate is a nitric oxide donor. When it is given in aerosol form its effect takes place within minutes. Nitric oxide inhalation produced increases in arterial oxygenation and reductions in pulmonary arterial pressure and cause selective dilation of the pulmonary vasculature in well-ventilated lung regions and improve ventilation/perfusion matching. The aim of this study was to evaluate whether isosorbide dinitrate administered through nebulizers is as effective as treatment for the management of ARDS. Methods: Twenty three patients with ARDS were randomly divided in two groups. Group A (thirteen patients) received the traditional management to ARDS. Group B (ten patients) received moreover isosorbide dinitrate 5mg by hour through nebulizers during four hours for two days. Results: The intrapulmonary shunts in the group B patients decreased from 42.9% to 19.6% ( $p < 0.05$ ), the reduction beginning 60 minutes after receiving the medication. We observed improve in the  $paO_2$  from 53.1mmHg to 90.1mmHg ( $p < 0.05$ ) in this group. No significant statistical differences were found in the hemodynamic parameters in both groups. No adverse effects were found in group B.

Conclusions: Our results indicate that isosorbide dinitrate administered through nebulizers produced significant increases in arterial oxygenation and improved ventilation/perfusion matching without affecting the systemic vasculature. These selective pulmonary vasodilator properties suggested that inhaled isosorbide dinitrate would be a useful adjunctive therapy for patients with ARDS.

## 1.-ANTECEDENTES

Furchgott y Zawadzki<sup>1</sup> fueron los primeros en identificar la existencia de un factor relajante derivado del endotelio (FRDE), que permitía la relajación o vasodilatación de la aorta torácica del conejo previamente vasoconstrañida con fenilefrina, al instalar acetilcolina, siempre y cuando la íntima no se afectara en la disección de la misma. Esto implicaba que debía existir un factor en el endotelio que favorecía dicha relajación. No fue hasta 1987 cuando Ignarro y Moncada<sup>2</sup>, de forma independiente, consiguieron identificar que dicho factor era el óxido nítrico (ON). Desde entonces, el ON se ha relacionado con muy diversos procesos fisiológicos como la relajación de las fibras musculares lisas de la pared vascular, regulando la presión arterial y el flujo sanguíneo<sup>3</sup>, la inhibición de la adhesión y de la agregación plaquetaria<sup>4</sup>, la interacción leucocitaria con la pared vascular de músculo liso, intervención en mecanismos de defensa inmunológicos no específicos<sup>5-6</sup>.

En 1988, Higgenbottam administró ON inhalado por primera vez a pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria<sup>7</sup>. En 1991, Rossaint lo administró a pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SIRPA), objetivando una mejoría en la oxigenación gracias a la redistribución vascular pulmonar sin efectos a nivel sistémico<sup>8</sup>.

El aminoácido L-arginina es el precursor del ON. La reacción la cataliza la ON sintetasa constitutiva (c-ONS), la cual se encarga de efectuar una hidroxilación del nitrógeno situado en el grupo guanidino de la L-arginina mediante el ciclo de la urea a través de la incorporación de un nitrógeno mediante un NH<sub>3</sub>, por otro, genera ON, una vez formado en la célula endotelial pasa a la célula muscular lisa por difusión simple.

El ON administrado por vía inhalatoria se distribuye de forma homogénea por todas aquellas unidades alveolares bien ventiladas, pudiendo así realizar su función vasodilatadora. Aquellos alvéolos colapsados o llenos de secreciones no recibirán el ON y, por lo tanto, en sus capilares no se podrá ejercer la función vasodilatadora. Todo ello conduce a un robo de flujo sanguíneo desde los capilares de los alvéolos colapsados o mal ventilados hacia los capilares de aquellos alvéolos bien ventilados. El resultado es una disminución del corto circuito intrapulmonar sin que se produzcan cambios a nivel sistémico y, por tanto, sin cambios en el gasto cardíaco. Todo ello se traduce en una mejoría de la oxigenación<sup>9</sup>.

El ON es un gas y ello permite que su administración pueda realizarse de dos formas diferentes:

- a) A la entrada del respirador, mediante prototipos de respirador o un mezclador.
- b) Entre el respirador y el tubo endotraqueal: en este caso, la administración del ON se realiza después del respirador, habitualmente en la "Y", aunque también es posible administrarlo directamente en la rama inspiratoria. Ello hace que la dosis administrada no sea tan homogénea como en el caso anterior, pero tiene la ventaja de la sencillez de la administración y un menor contacto del ON con el O<sub>2</sub>, evitando de este modo una concentración excesiva de ON.

La insuficiencia respiratoria aguda grave, y en especial el SIRPA, se caracteriza por una intensa hipoxemia e infiltrados alveolares bilaterales difusos en la radiografía de tórax, sin evidencia de fracaso ventricular izquierdo<sup>10</sup>. El tratamiento de soporte habitual de estos pacientes consiste en ventilación artificial con fracciones inspiradas de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) elevadas y presión positiva espiratoria final (PEEP)<sup>11</sup>, con el objetivo de corregir la hipoxemia arterial. A pesar de estas medidas de soporte, un porcentaje no despreciable de pacientes con SIRPA no mejoran lo suficiente como para permitir una disminución tanto de la FiO<sub>2</sub> como de la PEEP<sup>12</sup>.

Se ha descrito que el uso de ON inhalado da lugar a una mejoría del intercambio gaseoso en pacientes con SIRPA<sup>13-14-15</sup>

Las vías de eliminación del ON se ponen en marcha a los pocos segundos de su inhalación; por una parte, uniéndose a la hemoglobina, para la cual presenta una gran afinidad, para formar metahemoglobina y, por otra, uniéndose al oxígeno para formar  $\text{NO}_2$  y  $\text{NO}_3$ .

El abordaje terapéutico del SIRPA en los últimos años no se limita única y exclusivamente a la aplicación de  $\text{FiO}_2$  elevadas y PEEP, sino que tratamientos como los cambios de posición de decúbito supino a decúbito prono o la inhalación de ON son ya tratamientos de soporte habituales en muchos centros.

## 2.-INTRODUCCION

En 1967 Ashbaugh y colaboradores reportaron una serie de 12 pacientes con inicio agudo de taquipnea, hipoxemia, disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio, e infiltrados difusos en la radiografía de tórax. Cuatro años después, esta constelación de signos y síntomas fue oficialmente llamada el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA)<sup>6</sup>. Desde entonces, las características que definen al SIRPA han evolucionado, sin existir una definición aceptada de manera uniforme. Originalmente la mayoría de las definiciones requería de tres criterios clínicos básicos:

- a) hipoxemia ( de severidad variable),
- b) disminución de la distensibilidad respiratoria, y
- c) anormalidades en la radiografía de tórax.

Con la disponibilidad y utilización de la cateterización de la arteria pulmonar en las unidades de cuidados intensivos, el SIRPA fue subsecuentemente identificado como un edema pulmonar “no cardiogénico”, caracterizado por aumento en la permeabilidad de la membrana alveolocapilar. En la década de los 80s el entendimiento del SIRPA aumento cuando se identificaron condiciones clínicas específicas que predisponían al paciente al desarrollo de SDRA<sup>9</sup>. El SIRPA es un proceso de lesión inflamatoria aguda del pulmón que afecta a una gran diversidad de pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos. La incidencia de dicha patología en Estados Unidos (EU) es de 150,00 casos/año, con una mortalidad del 40-60%. La más reciente definición así como los criterios para el SIRPA fueron resumidos en el American-European Consensus Conference on ARDS en 1994. Este grupo dividió la enfermedad en 2 entidades relacionadas con la severidad; en primer lugar la lesión pulmonar aguda (ALI) como un “síndrome de inflamación y permeabilidad incrementada asociado con una constelación de alteraciones clínicas, radiológicas y fisiológicas que no pueden ser explicadas por, pero que

pueden coexistir con, hipertensión auricular izquierda o pulmonar capilar.” Este grupo describió al SIRPA como la forma más severa de ALI en el cual existen los siguientes criterios índice de Kirby  $<200\text{mmHg}$  independientemente de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) empleada en el ventilador, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, presión capilar pulmonar  $<18\text{mmHg}$  sin evidencia clínica de incremento en la presión auricular izquierda. Los factores de riesgo clínicos asociados con SIRPA incluyen lesión pulmonar directa tal como aspiración, infección pulmonar, ahogamiento, inhalación de tóxicos y lesión pulmonar indirecta como resultado de una respuesta inflamatoria sistémica aumentada. Los factores asociados con lesión pulmonar indirecta incluyen sepsis, pancreatitis, transfusión masiva, trauma multisistémico, y embolismo graso.

La fisiopatología del SIRPA generalmente es atribuida a fuga capilar masiva, resultado de una excesiva respuesta inflamatoria del huésped. La progresión del SIRPA puede ser dividida en estadios iniciando con una fase exudativa caracterizado por la infiltración y activación de las células inflamatorias, ocasionando lesión endotelial, disrupción capilar, y edema pulmonar. Esta fase progresa a la fase proliferativa en donde ocurre infiltración de fibroblastos y estas células inician la remodelación del sitio de inflamación. Finalmente, la fase de fibrosis inicia resultando en consolidación y fibrosis del parénquima pulmonar. Sin embargo la evolución es considerablemente variable en cada paciente. La fase exudativa usualmente incluye las primeras 24-48 horas, seguida por la fase fibroproliferativa, días 2 a 7, y la fase de fibrosis después del día 7. La fase exudativa es comúnmente referida como SIRPA temprano, y la fase de fibrosis es designada SIRPA tardío.

Se desarrolla edema intersticial y alveolar a las 24 h de la lesión inicial. Las células inflamatorias y los eritrocitos se introducen al intersticio y los alvéolos. Las células alveolares tipo I son sensibles a este tipo de lesión por lo que son tempranamente destruidas, llevando a denudamiento de la membrana basal. Se ha observado que en esta fase es más importante el daño del epitelio alveolar que el del endotelio capilar. Inicialmente el líquido es drenado por los

linfáticos pulmonares pero al excederse su capacidad el líquido de edema se acumula alrededor de los bronquiolos terminales y vasos largos. Si el proceso continua el líquido se acumula en el espacio intersticial adyacente al alveolo y subsecuentemente entra a éste. En este estadio la membrana alveolo capilar se encuentra rígida. Inicia la formación temprana de membrana hialina, secundario a la disminución de surfactante así como a la presencia de líquido proteináceo a nivel alveolar.

Las células alveolares tipo II son resistentes a la lesión en etapas tempranas de daño alveolar agudo.

Posterior a dicho periodo inicia la proliferación de células alveolares tipo II, cubriendo la previamente denudada membrana basal. En este momento los agregados de proteínas plasmáticas, detritus celulares, fibrina, y remanentes de surfactante se condensan y adhieren a la superficie alveolar denudada, formando membrana hialina, la cual característicamente se observa revistiendo el interior de conductos alveolares y bronquiolos. Los tabiques alveolares se engruesan marcadamente del tercer al décimo día al ser infiltrados por fibroblastos en proliferación, células plasmáticas, leucocitos e histiocitos. La lesión capilar es aparente ya. Hay organización de las membranas hialinas y formación de microatelectasias. Los cambios fibróticos se desarrollan al final de la primera semana y ocurre primero en los tabiques alveolares y en las membranas hialinas.

La fase proliferativa tardía inicia a partir del séptimo al décimo día y se caracteriza por la presencia de fibrosis de la membrana hialina así como fibrosis de los tabiques alveolares.

En estudios postmortem de pacientes con SIRPA los pulmones habitualmente pesan más de 1 kg (peso normal:700g), el peso mayor es debido a incremento del agua extravascular pulmonar el cual es secundario a la alteración en la permeabilidad de la membrana alveolocapilar<sup>10</sup>.

Las primeras investigaciones sobre la fisiopatología del SIRPA aportaron evidencias de que durante el proceso patológico se activaban múltiples cascadas inflamatorias; estas evidencias

permitieron plantear la hipótesis de que la inflamación constituía una causa y no una consecuencia del SIRPA.

De los elementos desencadenantes que al parecer intervienen en el inicio del SIRPA, los más estudiados han sido las endotoxinas. Un mecanismo importante por el cual una endotoxina activa las cascadas inflamatorias es su unión con una proteína portadora llamada proteína ligadora de lipopolisacárido (LBP). Los complejos de endotoxina/LBP interactúan con CD14, receptor en la superficie de los macrófagos. La unión con CD14 activa diversos procesos mediados por los macrófagos, que culminan en la liberación de mediadores de la inflamación. La endotoxina a pesar de tener una enorme importancia en el SIRPA, no basta para desencadenar el síndrome.

La participación de los neutrófilos se obtuvo de los estudios histológicos de tejido pulmonar obtenido de sujetos que fallecían de SIRPA. Los neutrófilos poseen muy diversos elementos que destruyen microorganismo invasores. Sin embargo, los mismos medios que son tan eficaces para destruir elementos invasores extraños, también pueden lesionar los tejidos normales vecinos. Los neutrófilos poseen una enzima, la oxidasa del NADPH, que al ser activada transfiere un electrón del NADPH al oxígeno dando lugar a la formación de anión superóxido. Los radicales libres de oxígeno alteran proteínas estructurales e incrementan su susceptibilidad a la degradación proteolítica.

EL síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA) se caracteriza por edema pulmonar no hidrostático e hipoxemia asociados a una variedad de etiologías que causan alteraciones directas e indirectas a los pulmones. Los criterios diagnósticos actualmente aceptados incluyen: hipoxemia refractaria a incrementos de la fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ), índice de Kirby (IK) menor de 200 y presión capilar pulmonar menor de 18, independientemente del valor de la presión positiva al final de la inspiración (PEEP) empleada<sup>11-12</sup>. Constituye una respuesta localizada a un proceso sistémico. Se desarrolla entre las primeras 24 a 72 horas de iniciado el evento precipitante, es comúnmente asociado con el

síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la disfunción orgánica múltiple. Dentro de su fisiopatología se han identificado tres fases: fase exudativa, fase proliferativa temprana y fase proliferativa tardía . Se ha observado que los neutrófilos juegan un papel fundamental para el desarrollo del SIRPA. La hipoxemia es causada por cortocircuitos (CC) intrapulmonares que ocurren por el inundamiento alveolar<sup>13</sup>.

La disminución de la capacidad residual funcional y de la compliance son distintivos del SIRPA.

Algunos de los eventos precipitantes identificados son: trauma, embolismo graso, pancreatitis, neumonía, broncoaspiración, ingestión de drogas. Sin embargo, se han identificado también factores de riesgo definitivos tales como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), contusión pulmonar, inhalación de sustancias tóxicas, ahogamiento, fracturas de huesos largos, entre otros<sup>14</sup>. Asimismo se han identificado factores de riesgo asociados a mayores probabilidades de desarrollo con el SIRPA, entre los que figuran la pancreatitis severa, neumonía difusa, transfusiones múltiples, se ha observado que la presencia de un factor de riesgo se asocia con un 25% de incidencia de desarrollar SIRPA, dos factores de riesgo con 42% y, tres factores de riesgo hasta con un 85 %.

Las células del endotelio pulmonar producen prostaglandinas, metabolizan aminas vasoactivas, convierten la angiotensina I en II, y producen Factor VIII de la coagulación.

Los agentes sintetizados regulan en parte la relación ventilación/perfusión.

Se desarrolla edema intersticial y alveolar a las 24 h de la lesión inicial. Las células inflamatorias y los eritrocitos se introducen al intersticio y los alvéolos. Las células alveolares tipo I son sensibles a este tipo de lesión por lo que son tempranamente destruidas, llevando a denudamiento de la membrana basal. Se ha observado que en esta fase es más importante el daño del epitelio alveolar que el del endotelio capilar. Inicialmente el líquido es drenado por los linfáticos pulmonares pero al excederse su capacidad el líquido de edema se acumula alrededor de los bronquiolos terminales y vasos largos. Si el proceso continua el líquido se acumula en el

espacio intersticial adyacente al alvéolo y subsecuentemente entra a éste. En este estadio la membrana alveolo capilar se encuentra rígida. Inicia la formación temprana de membrana hialina, secundario a la disminución de surfactante así como a la presencia de líquido proteináceo a nivel alveolar<sup>15</sup>.

Las células alveolares tipo II son resistentes a la lesión en etapas tempranas de daño alveolar agudo.

Posterior a dicho periodo inicia la proliferación de células alveolares tipo II, cubriendo la previamente denudada membrana basal. En este momento los agregados de proteínas plasmáticas, detritus celulares, fibrina, y remanentes de surfactante se condensan y adhieren a la superficie alveolar denudada, formando membrana hialina, la cual característicamente se observa revistiendo el interior de conductos alveolares y bronquiolos. Los tabiques alveolares se engruesan marcadamente del tercer al décimo día al ser infiltrados por fibroblastos en proliferación, células plasmáticas, leucocitos e histiocitos. La lesión capilar es aparente ya. Hay organización de las membranas hialinas y formación de microatelectasias. Los cambios fibróticos se desarrollan al final de la primera semana y ocurre primero en los tabiques alveolares y en las membranas hialinas.

La fase proliferativa tardía inicia a partir del séptimo al décimo día y se caracteriza por la presencia de fibrosis de la membrana hialina así como fibrosis de los tabiques alveolares.

El SIRPA temprano está caracterizado por un aumento marcado (>70%) de neutrófilos en el lavado broncoalveolar. El porcentaje de neutrófilos se correlaciona con la severidad en el intercambio de gases, grado de permeabilidad a las proteínas y concentración de IL-8 en el lavado broncoalveolar. El incremento persistente de neutrófilos en el lavado broncoalveolar está asociado con mal pronóstico. La resolución del SIRPA, por el contrario, está asociado con un dramático descenso en los neutrófilos y un aumento en el número de macrófagos.

En estudios postmortem de pacientes con SIRPA los pulmones habitualmente pesan más de 1 kg (peso normal: 700 g), el peso mayor es debido a incremento del agua extravascular

pulmonar el cual es secundario a la alteración en la permeabilidad de la membrana alveolocapilar.

El papel fundamental de los neutrófilos en la fisiopatología del SIRPA radica en que liberan al menos tres grupos de sustancias que pueden destruir el tejido pulmonar y alterar la función pulmonar:

a) Sustancias granulares: los gránulos de neutrófilos contienen proteasas, elastasa, colagenasa, catepsinas, proteínas catiónicas, lisosima, lactoferrina y mieloperoxidasa; sin embargo resultan de mayor importancia la presencia de elastasa y colagenasa, las cuales destruyen la membrana basal, el tejido elástico de las paredes arteriales y el tejido pulmonar. Las proteínas estructurales activan el complemento así como el factor Hageman.

b) Productos del metabolismo del ácido araquidónico: prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos con efectos fundamentalmente sobre la permeabilidad vascular, tono vascular y reactividad de la vía aérea.

c) Radicales libres de oxígeno: inactivan alfa-1-antitripsina. Alteran los lípidos de las membranas, fibroblastos pulmonares, células del parénquima y endoteliales.

Los mediadores inflamatorios liberados dentro de la circulación sistémica y dentro del microambiente alveolar son los mediadores de una compleja cascada de eventos que llevan a la lesión pulmonar aguda. Las citoquinas son mediadores proteínicos solubles secretados por células efectoras específicas. Las citoquinas inflamatorias incluyen al factor de necrosis tumoral (FNT) e interleucinas (IL) 1, 6 y 8.

Desde hace más de 25 años la excesiva fibroproliferación en el SIRPA se ha relacionado con un incremento persistente de las citoquinas inflamatorias en el pulmón y la circulación sistémica. Tal estímulo inflamatorio persistente establece una respuesta inflamatoria inespecífica, crónica que está caracterizada histológicamente por infiltración de células mononucleares, proliferación de fibroblastos, y fibrosis<sup>16</sup>.

No existen medidas específicas para corregir la anormalidad de la permeabilidad o la reacción inflamatoria dañina en el SIRPA, por lo cual el tratamiento clínico abarca fundamentalmente medidas de apoyo orientadas a conservar las funciones celulares y fisiológicas, mientras se resuelve el daño pulmonar agudo. Estas medidas pueden ser divididas en terapia no farmacológica y terapia farmacológica, la primera incluye la ventilación mecánica, el apoyo respiratorio extracorpóreo, los cambios de posición del paciente, entre otros. Los objetivos del tratamiento con ventilación mecánica incluyen en primer lugar conservar la saturación de oxígeno arterial ( $\text{SaO}_2 >90\%$ ) así como evitar complicaciones por el incremento de las presiones de vías respiratorias (es decir, presión máxima de la vía aérea  $<40\text{-}45\text{cmH}_2\text{O}$ , presiones transalveolares  $<35\text{cmH}_2\text{O}$ ). Algunos autores conciben lo anterior como una estrategia de protección del pulmón (Protective Ventilation).

Los elementos fundamentales de dicha estrategia son:

- 1) reclutar el mayor número posible de unidades pulmonares funcionales,
- 2) conservar el libre tránsito de dichas unidades en todo el ciclo respiratorio, y
- 3) evitar la sobredistensión alveolar.

En la actualidad la mayoría de los autores concuerdan con la tendencia de usar volúmenes ventilatorios menores (6-10 ml/Kg). Dicha estrategia tiene como finalidad llevar al mínimo daño pulmonar secundario causado por atelectasia o sobredistensión alveolar. La estrategia de protección pulmonar es la primera en brindar una reducción substancial de la mortalidad en la historia del SIRPA.

En el tratamiento farmacológico con agentes inhalados resalta el ON, un vasodilatador endógeno que se liga en forma rápida a la hemoglobina y se inactiva in vivo. Dado por inhalación a una concentración de 20 partículas por millón (ppm) puede mejorar en forma significativa la oxigenación arterial por dilatación de los vasos en unidades alveolares ventiladas y disminuir los cortocircuitos así como la resistencia vascular pulmonar<sup>-17-18</sup>.

**RESULTADOS.** Se estudiaron 23 pacientes; 7 mujeres y 16 hombres, con edad promedio de 54.4 años. Se incluyeron 10 pacientes en el grupo B y 13 en el grupo A en forma aleatoria. Se observó en los pacientes tratados con dinitrato de isosorbide en nebulizador una mejoría en la PaO<sub>2</sub> (Ver tabla 1 y 2) con un incremento del 58% en promedio posterior a la administración del fármaco respecto al valor basal; observando un incremento de la PaO<sub>2</sub> estadísticamente significativa al final del periodo de estudio respecto a los valores basales al ser comparados ambos grupos. Asimismo se observó disminución de los corto circuitos en promedio del 32 % en el grupo B vs 4% en el grupo A (Ver tabla 3 y 4) mostrando una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ). No se observaron modificaciones significativas en los parámetros hemodinámicos de ambos grupos durante el período de estudio. Sin embargo el tiempo de ventilación mecánica fue menor en el grupo tratado con dinitrato de isosorbide en nebulizador al ser comparado con el grupo A ( 13.4 días vs 17.2 días )  $p < 0.05$ . Los pacientes del grupo B no requirieron de manejo en decúbito prono así como tampoco de empleo de ventilación con relación inversa durante el período de estudio. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad de ambos grupos (40% en el grupo B vs 46% en el grupo A). Ver gráficas.

**DISCUSION.** El dinitrato de isosorbide administrado mediante nebulizador es una alternativa terapéutica útil en el enfermo con SIRPA que cursa con alteración significativa de la relación ventilación/perfusión, ya que al ser un donador extrínseco de óxido nítrico reduce la presión arterial pulmonar, mejora la perfusión en áreas ventiladas, reduce los cortocircuitos intrapulmonares e incrementa la oxemia además de poseer actividad antioxidante, actuando como barrador de radicales libres que son producidos por células inflamatorias activadas así como por células endoteliales dicha patología. Se observó una mejoría de la ventilación/perfusión y concomitantemente mejoría de la oxigenación en los pacientes tratados con dinitrato de isosorbide en nebulizador, así como disminución del tiempo de ventilación mecánica, sin observar efecto adverso alguno que contraindique su empleo.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas sobre la mortalidad de ambos grupos.

La insuficiencia respiratoria aguda grave, y en especial el SIRPA, se caracteriza por una intensa hipoxemia e infiltrados alveolares bilaterales difusos en la radiografía de tórax, sin evidencia de insuficiencia ventricular izquierda. El tratamiento de soporte habitual de estos pacientes consiste en ventilación mecánica modalidad presión control con bajos volúmenes tidales,  $FiO_2$  elevadas y PEEP, con el objeto de corregir la hipoxemia arterial<sup>19-22</sup>. La aplicación de PEEP en el paciente con SIRPA puede mejorar la hipoxemia arterial, bien por aumento de la capacidad residual funcional con reclutamiento alveolar y descenso de los shunts intrapulmonares, o bien por un mecanismo hemodinámico disminuyendo el gasto cardíaco y secundariamente reduciendo los shunts. A pesar de estas medidas, un porcentaje no despreciable de pacientes con SIRPA no mejoran lo suficiente como para permitir una disminución tanto de la  $FiO_2$  como de la PEEP. En años recientes se ha descrito que el uso del óxido nítrico inhalado da lugar a una mejoría del intercambio gaseoso en pacientes con SIRPA<sup>23</sup>, debido a que administrado por vía inhalatoria

provoca una vasodilatación selectiva de los capilares alveolares de zonas ventiladas. Ello da lugar a una disminución de los cortocircuitos intrapulmonares y a una redistribución del flujo sanguíneo desde zonas ventiladas hacia otras mejor ventiladas, mejorando así las relaciones globales de ventilación-perfusión<sup>24</sup>. Sin embargo la mejoría del intercambio gaseoso tras la administración de ON inhalado no se observa uniformemente en todos los pacientes que padecen SIRPA, ello depende al parecer, de que existan o no patologías pulmonares previas<sup>25-26-27</sup>.

El dinitrato de isosorbide es un donador extrínseco de ON, un efecto importante de esta molécula es la vasodilatación, la cual está mediada por la activación de la guanilato ciclasa e incremento del guanosin 3,5-monofosfato cíclico, este compuesto inhibe la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico y bloquea los receptores de canales de calcio, lo cual induce relajación del músculo liso y vasodilatación.

El efecto vasodilatador selectivo pulmonar durante la inhalación de dinitrato de isosorbide se fundamenta en su efecto como donador extrínseco de moléculas de ON, el cual se inactiva al llegar al torrente sanguíneo, lo cual explica la carencia de efectos sistémicos.

El efecto vasodilatador selectivo pulmonar durante la inhalación de ON, mejora la perfusión en áreas ventiladas del pulmón, lo cual disminuye los cortocircuitos intrapulmonares y mejora la oxemia además de reducir la presión arterial pulmonar, con la consecuente disminución de la poscarga ventricular derecha.

En nuestro grupo de estudio tratado con dinitrato de isosorbide en nebulizador se observó una mejoría progresiva, logrando disminuir los cortos circuitos intrapulmonares, la presión pulmonar media, con un incremento considerable de la SaO<sub>2</sub> y la PaO<sub>2</sub>. Durante el período de administración no se observaron datos de toxicidad o taquifilaxia.

En el grupo de estudio que recibió el fármaco un paciente no presentó incremento de la oxemia ni disminución de los cortocircuitos durante las primeras horas del tratamiento, lo cual

puede ser atribuido a una concentración inefectiva del fármaco por una mezcla inadecuada en el circuito del ventilador así como por un retardo en el inicio del tratamiento.

Sin embargo se observó que la respuesta al fármaco fue mayor entre menor era el tiempo de evolución del SIRPA al momento de inicio del tratamiento.

**CONCLUSIONES.**

El dinitrato de isosorbide constituye una alternativa terapéutica para el manejo farmacológico del SIRPA, observando mejoría significativa en la  $PaO_2$  así como disminución de los cortocircuitos intrapulmonares, sin observar repercusión sobre los parámetros hemodinámicos de los pacientes.

Este es el primer reporte clínico de SIRPA manejado con dinitrato de isosorbide en nebulizador en nuestro país.

Se requieren estudios controlados para validar esta promisorio alternativa terapéutica.

TABLA 1

MODIFICACIONES EN LA PaO<sub>2</sub>

## Grupo B

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
DIA 1	56	58.1	55.6	34	53.7	57.8	57	51	59	53	INICIAL
	53.9	61.1	114.4	57.6	65	64	102.4	81.8	100	75	FINAL
DIA 2	53	65	114.4	57.6	65	64	102.4	81.8	100	75	INICIAL
	96	90.3	138.9	82.1	75.2	68	70.5	77.7	93	110	FINAL

**Fuente: Expediente clínico**

TABLA 2

## MODIFICACIONES EN LOS CORTOCIRCUITOS INTRAPULMONARES (%)

## Grupo B

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
DIA 1	15.6	24	29	60	56	35	32	52	37	49	INICIAL
	14.8	23	12	19	37	31	5.5	24	19	11	FINAL
DIA 2	14.8	24	7	19	37	31	5.5	24	16	15	INICIAL
	16.8	9	11	18	12	32	21	11	13	8	FINAL

**Fuente: Expediente clínico**

TABLA 3

MODIFICACIONES EN LA PaO<sub>2</sub>

## Grupo A

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
DIA 1	57.9	52	53	49.7	57	50.7	57	59	58.3	58	54	53	59	INICIAL
	65.1	109	77.1	63	75	70.3	106.6	88.2	66.5	90.1	70.8	75	72	FINAL
DIA 2	65.1	109	77.1	63	75	70.3	106.6	88.2	66.5	90.1	70.8	74	72	INICIAL
	118	51	88	61	63	70	99.5	71.1	64	80	66.4	96	79.9	FINAL

Fuente: Expediente clínico

TABLA 4

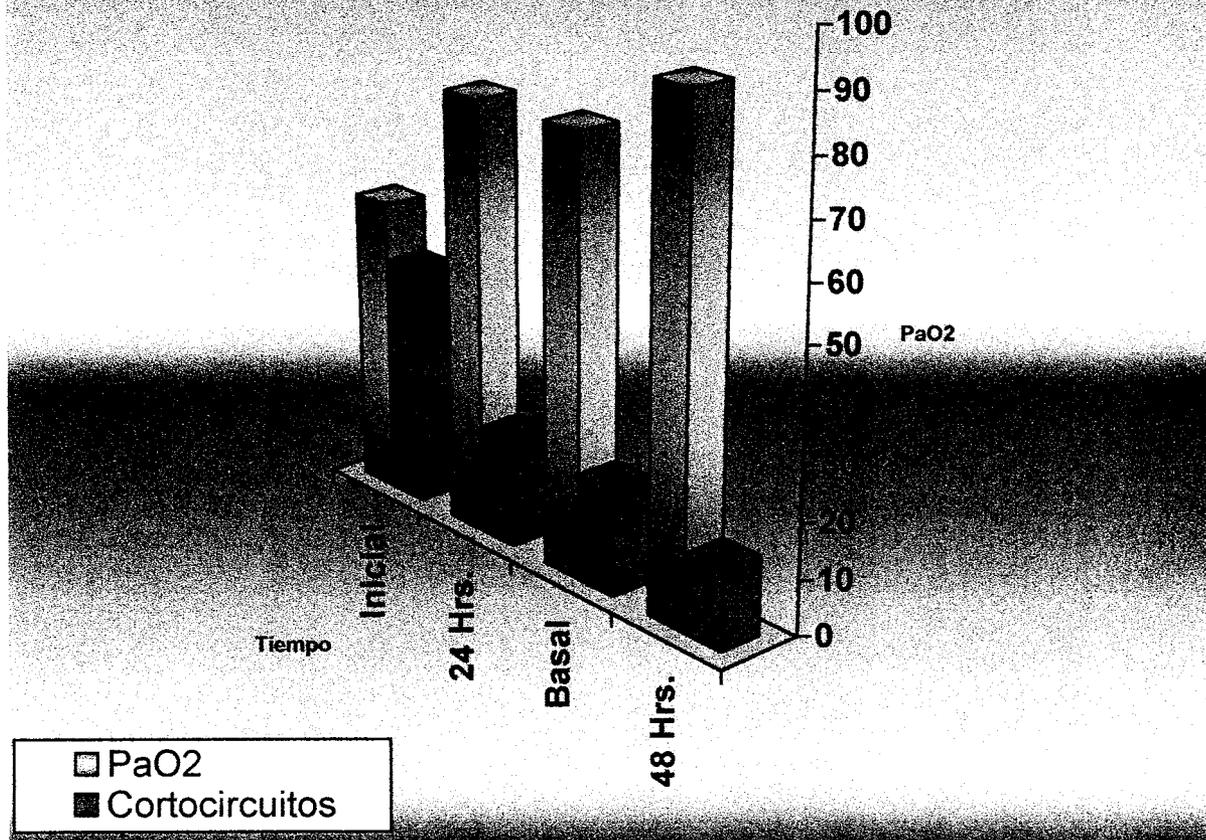
## MODIFICACIONES EN LOS SHUNTS INTRAPULMONARES (%)

## Grupo A

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
DIA 1	22	35	11.9	45	23	24	20	17	26	30	39	44	33	INICIAL
	32	17	13.6	53	25	30	10	7	17	16	29	26	10	FINAL
DIA 2	32	17	13.6	53	25	30	10	7	17	16	29	26	10	INICIAL
	22	21	20	50	31	25	22	25	13	18	29	21	24	FINAL

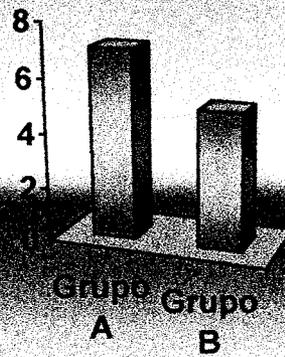
Fuente: Expediente clínico

### Modificación de la PaO2 y los cortocircuitos durante el tratamiento con dinitrato de isosorbide



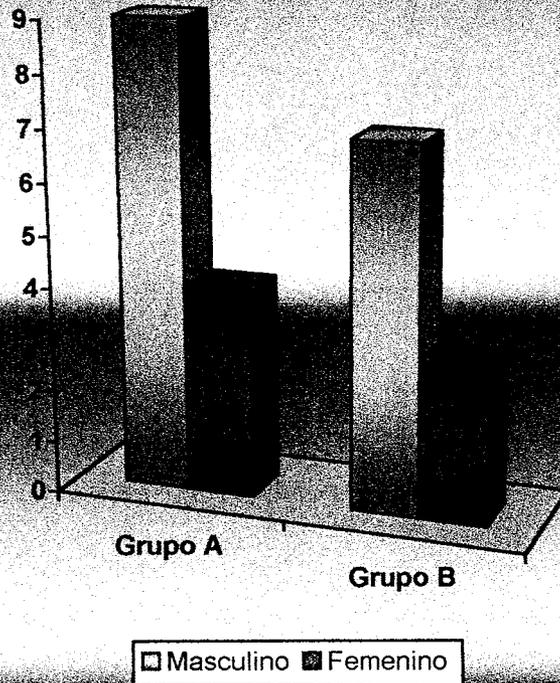
Fuente : Expediente clínico

**Dinitrato de isosorbide como tratamiento farmacológico  
del SIRPA  
Mortalidad**



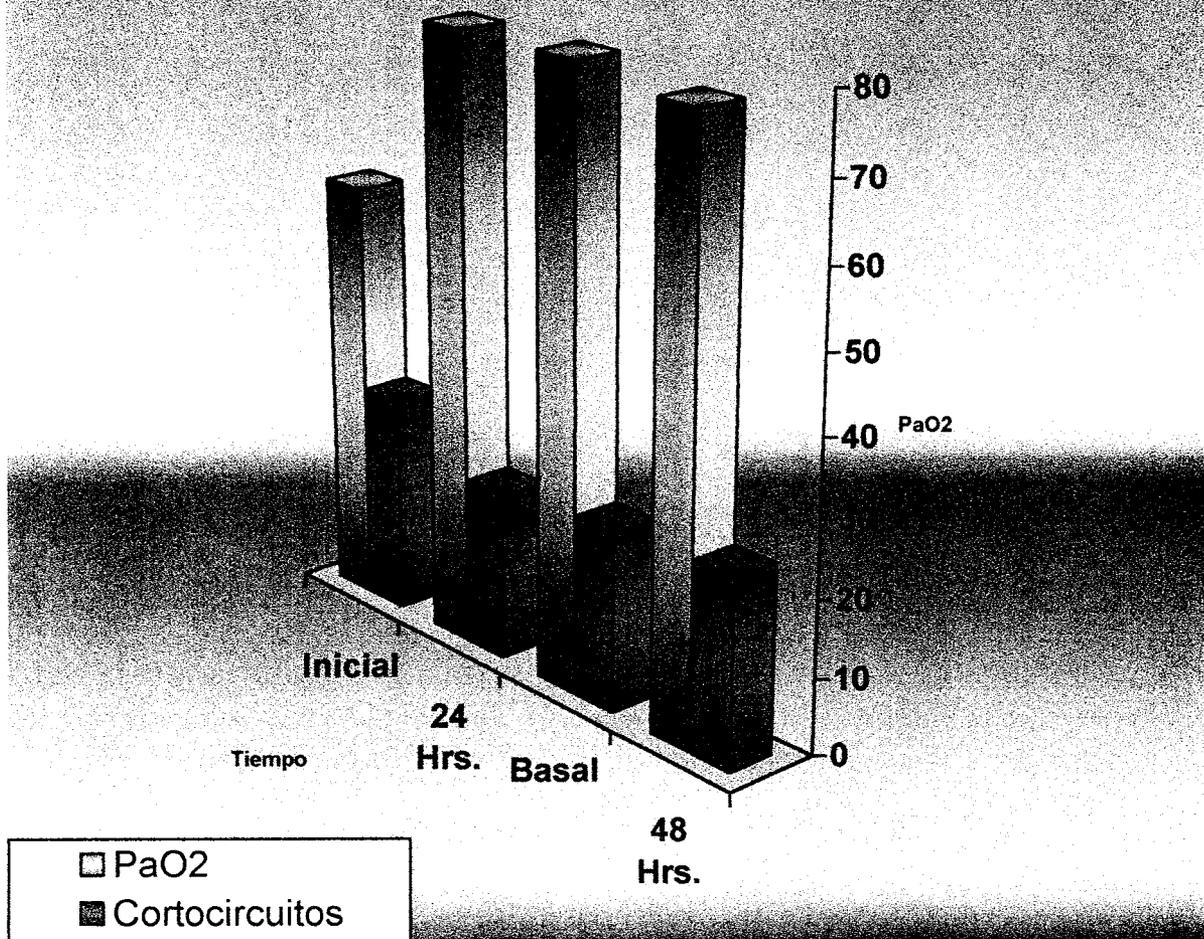
Fuente : Expediente clínico

**Dinitrato de isorbide para el tratamiento farmacológico  
del SIRPA  
Distribución por sexos**



Fuente : Expediente clínico

**Modificación de la PaO2 y los cortocircuitos en pacientes no tratados con dinitrato de isosorbide**



Fuente : Expediente clínico

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.-Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory roll of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-376
- 2.-Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S. Role of endothelium derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86:3375-3378
- 3.-Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in humn platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 5193-5197
- 4.-Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405
- 5.-John M. Luce. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:369-376
- 6.-Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 12:319-323.
- 7.-Bulger EM, Jurkovich Gregory J, Gentilello Larry M, Ronald V. Current Clinical options for the treatment and management of acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2000; 48(3):562-572
- 8.-Bernard GR,et al. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824
- 9.-Mare Moss et al. Establishing the relative accuracy of three new definitions of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1995; 23 (10): 1629-1637

- 10.-Wyncoll, Duncan et al. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 1999;354(9177):497-501.
- 11.-Sinclair DG, Braude S, et al. Pulmonary endothelial permeability in patients with severe lung injury: clinical correlations and natural history. *CHEST* 1994; 106: 535-539.
- 12.-Humphrey H, Hall J, et al. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *CHEST* 1990; 97: 1176-1180.
- 13.-Meduri GU. Late adult respiratory distress syndrome. *New Horizons* 1993; 1(4):563-574.
- 14.-Milberg JA, Davis DR, et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1993;273: 306-309.
- 15.-Abel SJ, Finney SJ, et al. Improved survival in association with ARDS. *Thorax* 1998; 53: 292-294
- 16.-Rossaint R et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ards. *CHEST* 1995;107:1107-1115
- 17.-Rossaint R, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *New England J Med* 1993;328:399-405
- 18.-Gillart T, Bazin JE, et al. Combined nitric oxide, prone positioning and almitrine infusion improve oxygenation in severe ARDS. *Can J Anaesth* 1998; 45: 402-409.
- 19.-Dellinger RP, Zimmerman JL, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomised phase II trial. *Crit Care Med* 1998; 26: 15-23.

- 20.-Cuthbertson BH, Dellinger RP, et al. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs. American-European Consensus Conference on ALI/ARDS. Intensive Care Medicine 1997, 23:1212-1218.
- 21.-Walmrath D, Schneider T, et al. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 991-996.
- 22.-Brower GR, Morris AS, Taylor TB. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342(18): 1301-1308
- 23.-Rimar S, Gillis CN: Selective pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. Circulation 1993; 88: 2884-2887
- 24.-Quezado ZM, Eichacker PQ. Inhaled nitric oxide: More than a selective pulmonary vasodilator. Critical Care Medicine 200; 28(4): 1235-1236
- 25.-Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Crit Care Med 1998; 26: 15-23.
- 26.-Wyncoll, Duncan L; Evans, Timothy W. Acute respiratory distress syndrome. Lancet 1999; 354(9177):497-501
- 27.-Hirvela ER. Advances in the management of acute respiratory distress syndrome: protective ventilation. Archives of Surgery 2000;135(2):126-135.