

# Óxido nítrico inhalado en el síndrome de distrés respiratorio experimental del adulto

Irene Rovira Canudas

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD  
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía y Especialidades Quirúrgicas

***OXIDO NITRICO INHALADO EN EL  
SINDROME DE DISTRES  
RESPIRATORIO EXPERIMENTAL  
DEL ADULTO***

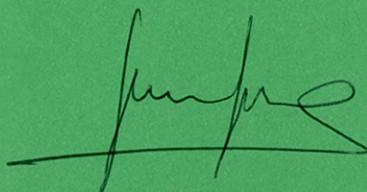
Trabajo realizado para optar al Grado de Doctor en Medicina y  
Cirugía por:

**IRENE ROVIRA CANUDAS**

Directora: **Prof. Carmen Gomar Sancho**  
Departamento de Cirugía y Especialidades  
Quirúrgicas. Facultad de Medicina.  
Universidad de Barcelona.

Co-Director: **Prof. Warren M. Zapol**  
Anaesthesia Department, Massachusetts  
General Hospital. Harvard Medical School

*Barcelona, mayo 1994*



## **5. RESULTADOS**



## 5.1 ESTUDIO PRELIMINAR (n=12)

### 5.1.1 SUBGRUPO 1. ESTABILIDAD DEL LAVADO PULMONAR

En el subgrupo 1 se estudiaron cuatro animales. Se evaluaron los efectos del lavado pulmonar sobre cuatro variables:  $PaO_2$ ,  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$ , Pimax y PAP.

En las tablas 11 y 12 se presentan los resultados sobre la oxigenación,  $PaO_2$  y  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  respectivamente, en condiciones basales, inmediatamente tras el lavado pulmonar y cada 30 minutos hasta cuatro horas después del lavado pulmonar. El lavado pulmonar bilateral produjo una drástica reducción de la  $PaO_2$ , de  $335 \pm 43$  mmHg a  $41 \pm 3$  mmHg ( $p < 0,05$ ), respirando una  $FiO_2$  de 0,6. La  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  aumentó seis veces tras el lavado pulmonar, de un  $8 \pm 2\%$  a un  $60 \pm 4\%$  ( $p < 0,05$ ). Tanto la  $PaO_2$  como la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  permanecieron estables y sin cambios significativos durante las cuatro horas de estudio.

Los efectos del lavado sobre la mecánica pulmonar, valorada mediante la Pimax, se presentan en la tabla 13, y en la tabla 14 se presentan los efectos sobre la circulación pulmonar, PAP. Con el lavado pulmonar la Pimax pasó de  $18 \pm 0,9$  cmH<sub>2</sub>O a  $32 \pm 0,6$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ) y se mantuvo sin cambios hasta el final del período de estudio. La PAP aumentó significativamente a los 30 min post-lavado pulmonar de  $19 \pm 2$  mmHg a  $23 \pm 2$  mmHg ( $p < 0,05$ ). También se mantuvo estable hasta las 4 horas en que aumentó significativamente respecto al post-lavado inmediato ( $p < 0,05$ ).

En la figura 14 se muestran los efectos del lavado pulmonar sobre la  $PaO_2$ ,  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$ , PAP y Pimax durante todo el período de estudio.

### 5.1.2 SUBGRUPO 2. CURVA DE DOSIS-RESPUESTA AL NO INHALADO

En el subgrupo 2, en el cual se incluyeron 4 animales, se estudió la inhalación de dosis crecientes de NO desde 10 ppm hasta 180 ppm. Los efectos sobre la PAP y la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  se presentan en las tablas 15 y 16 respectivamente.

La inhalación de 10-180 ppm de NO produjo una reducción de ambos PAP y  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$ . La máxima reducción en la PAP se consiguió inhalando 30-60 ppm de NO. La inhalación de concentraciones superiores (120-180 ppm) de NO no disminuyeron más la PAP. La máxima reducción en el  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  se consiguió con la inhalación de 60-120 ppm de NO. No hubo correlación entre el grado de reducción de la PAP y de la  $Q_{VA}/Q_T$ .

La figura 15 muestra el tanto por ciento de reducción máxima en la PAP y en la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  durante la inhalación de 10 a 180 ppm de NO. El % de reducción máxima en la PAP se calculó para cada concentración de NO como:  $PAP_{max} = 100 \times (PAP_C - PAP_{NO}) / (PAP_C - PAP_{BAS})$ , donde  $PAP_{max}$  es el % de cambio en la PAP producido por la inhalación de cada concentración de NO,  $PAP_C$  es la PAP control, previa a la inhalación de NO,  $PAP_{NO}$  es la PAP tras cada inhalación de NO y la  $PAP_{BAS}$  es el valor

de la PAP en situación basal antes del lavado pulmonar. El % de reducción para la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  se calculó como:  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T \text{max} = 100 \times (Q_{VA}/Q_{TC} - Q_{VA}/Q_{TNO}) / (Q_{VA}/Q_{TC} - Q_{VA}/Q_{TBL})$ , donde  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T \text{max}$  es el % de cambio en la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  producido por la inhalación de cada concentración de NO,  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_{TC}$  es la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  control antes de iniciar la inhalación de NO,  $Q_{VA}/Q_{TNO}$  es el valor de la  $Q_{VA}/Q_T$  tras la inhalación de cada concentración de NO y la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_{TBL}$  es el valor de la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  basal, antes del lavado pulmonar.

### **5.1.3. SUBGRUPO 3: EFECTOS DE LA INFUSIÓN DE N<sup>G</sup>-NITRO-L-ARGININA**

En cuatro animales incluidos en el subgrupo 3 se estudiaron los efectos de la infusión de 30 mg/kg de LNAME después del lavado pulmonar bilateral.

Los efectos sobre la hemodinámica sistémica de la infusión de LNAME se presentan en las tablas 17, 18, 19 y 20. El GC disminuyó de  $4,4 \pm 0,4$  l/min a  $2,6 \pm 0,2$  l/min ( $p < 0,05$ ). La FC disminuyó y la PAM y RVS aumentaron aunque de manera no significativa.

En las tablas 21, 22, 23 y 24 se muestran los efectos del LNAME sobre la hemodinámica pulmonar y presiones de llenado. La infusión de LNAME aumentó la PAP de  $22 \pm 1$  mmHg a  $29 \pm 2$  mmHg y las RVP de  $3,65 \pm 0,6$  mmHg/l min a  $7,86 \pm 4,0$  mmHg/l min (ambos  $p < 0,05$ ). Las presiones de llenado PCP y PVC no se modificaron.

Los efectos del LNAME sobre el intercambio de gases y equilibrio ácido-base se presenta en las tablas 23, 24, 25 y 26. En este grupo de estudio la infusión de LNAME redujo la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  de  $48 \pm 8$  % a  $29 \pm 10$  % y la  $PvO_2$  de  $38,4 \pm 2$  mmHg a  $31 \pm 9 + 3$  mmHg (ambos  $p < 0,05$ ). El pH no se modificó y la  $PaO_2$  aumentó aunque no significativamente.

Una hora después de la infusión de LNAME, el GC, la  $PvO_2$  y la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  retornaron a los valores basales previos a la administración de LNAME; solo la PAP y las RVP permanecieron significativamente elevadas a las dos horas.

La figura 16 muestra el porcentaje de cambio de todas las variables estudiadas, producido por la infusión de LNAME, en este subgrupo 3.

Por último la dosis de LNAME administrada (30 mg/kg) disminuyó en un 50% la hipotensión sistémica inducida por Ach (figura 17).

Tabla 11. Presión parcial de oxígeno (mmHg) del estudio preliminar, subgrupo 1: estabilidad del lavado pulmonar.

N° Oveja	Basal	Lavado	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	210 min	240 min
1	249	36	36	51	56	40	37	38	37	37
2	410	42	39	35	30	30	33	34	36	37
3	272	-	-	46	53	52	54	51	48	41
4	411	46	-	67	-	73	74	-	73	-
MEDIA ± E.E.	335 ±43	41 ±3	37 ±1	49 ±7	46 ±8	49 ±9	49 ±9	41 ±5	48 ±9	38 ±1

Media ± error estándar

Tabla 12. Mezcla venosa o *shunt* (%) del estudio preliminar, subgrupo 1: estabilidad del lavado pulmonar.

N° Oveja	Basal	Lavado	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	210 min	240 min
1	13	54	64	67	64	63	61	64	64	68
2	5	72	67	67	68	68	79	76	81	75
3	12	66	-	62	62	-	53	68	63	62
4	2	51	-	45	-	40	37	-	42	-
MEDIA ± E.E.	8 ±3	61 ±5	66 ±1	60 ±5	65 ±2	57 ±8	57 ±9	69 ±4	62 ±8	68 ±4

Media ± error estándar

Tabla 13. Presión inspiratoria máxima vía aérea (cm H<sub>2</sub>O) del estudio preliminar, subgrupo 1: estabilidad del lavado pulmonar.

N° Oveja	Basal	Lavado	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	210 min	240 min
1	16	31	33	33	31	33	33	31	33	34
2	19	33	33	35	34	39	40	39	40	40
3	20	-	-	33	33	34	33	33	34	37
4	20	33	-	33	-	26	-	-	27	-
<b>MEDIA</b>	<b>18</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>33</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>35</b>	<b>34</b>	<b>33</b>	<b>37</b>
<b>±E.E.</b>	<b>±0,9</b>	<b>±0,6</b>	<b>±0,0</b>	<b>±0,5</b>	<b>±0,8</b>	<b>±2,6</b>	<b>±2,3</b>	<b>±2,4</b>	<b>±2,6</b>	<b>±1,7</b>

Media ± error estandar

Tabla 14. Presión arteria pulmonar media (mmHg) del estudio preliminar, subgrupo 1: estabilidad del lavado pulmonar.

N° Oveja	Basal	Lavado	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	210 min	240 min
1	21	25	25	26	28	28	27	27	27	29
2	21	23	21	21	21	21	23	25	25	27
3	24	-	-	26	22	25	24	26	26	29
4	13	14	-	20	-	18	19	20	20	-
<b>MEDIA</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>24</b>	<b>28</b>
<b>±E.E.</b>	<b>±2</b>	<b>±3</b>	<b>±2</b>	<b>±5</b>	<b>±2</b>	<b>±2</b>	<b>±1</b>	<b>±1</b>	<b>±1</b>	<b>±1</b>

Media ± error estandar

Tabla 15. Presión media arteria pulmonar (mmHg) del estudio preliminar, subgrupo 2: curva de dosis-respuesta a la inhalación de NO.

N° Oveja	Lavado	10 ppm	Control	30 ppm	Control	60 ppm	Control	120 ppm	Control	180 ppm
1	22	20	22	19	22	20	22	19	22	20
2	29	22	29	20	21	19	22	20	24	21
3	16	16	17	15	19	16	18	16	16	16
4	19	18	22	19	22	18	22	18	22	18
MEDIA ±E.E.	±3	±1	±2	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1

Media ± error estándar

Tabla 16 Mezcla venosa o *shunt* (%) del estudio preliminar, subgrupo 2: curva de dosis-respuesta a la inhalación de NO.

N° Oveja	Lavado	10 ppm	Control	30 ppm	Control	60 ppm	Control	120 ppm	Control	180 ppm
1	63	60	67	62	75	66	70	64	73	69
2	50	48	48	54	56	53	54	48	58	50
3	53	45	38	45	55	51	58	51	44	36
4	42	37	44	47	44	42	44	33	33	33
MEDIA ±E.E.	±4	±4	±6	±3	±6	±5	±5	±6	±8	±8

Media ± error estándar

**Resultados**

**Tabla 17. Frecuencia cardíaca (latidos/min) del estudio preliminar, subgrupo 3: efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME).**

N° Oveja	Control	LNAME	30 min	60 min	90 min	120 min
1	102	78	78	174	66	186
2	108	90	84	72	84	84
3	138	138	138	144	136	144
4	144	120	126	132	150	168
<b>MEDIA</b> <b>±E.E.</b>	<b>123</b> <b>±10</b>	<b>106</b> <b>±13</b>	<b>106</b> <b>±14</b>	<b>130</b> <b>±21</b>	<b>109</b> <b>±20</b>	<b>145</b> <b>±22</b>

Media ± error estándar

**Tabla 18. Presión arterial media (mmHg) del estudio preliminar, subgrupo 3: efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME).**

N° Oveja	Control	LNAM E	30 min	60 min	90 min	120 min
1	112	150	167	105	126	126
2	105	126	131	131	133	126
3	136	131	136	140	144	131
4	117	126	126	126	122	124
<b>MEDIA</b> <b>±E.E.</b>	<b>117</b> <b>±7</b>	<b>133</b> <b>±6</b>	<b>140</b> <b>±9</b>	<b>125</b> <b>±7</b>	<b>131</b> <b>±5</b>	<b>126</b> <b>±2</b>

Media ± error estándar

Resultados

**Tabla 19. Gasto cardíaco (l/min) del estudio preliminar, subgrupo 3: efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME).**

N° Oveja	Control	LNAME	30 min	60 min	90 min	120 min
1	5,23	2,72	2,59	2,65	2,30	3,12
2	4,49	2,43	2,31	3,25	2,80	2,52
3	3,00	2,40	2,91	2,99	2,52	3,82
4	4,91	2,91	3,02	-	-	3,64
<b>MEDIA</b> <b>±E.E.</b>	<b>4,40</b> <b>±0,49</b>	<b>2,61</b> <b>±0,12</b>	<b>2,70</b> <b>±0,16</b>	<b>2,96</b> <b>±0,17</b>	<b>2,54</b> <b>±0,14</b>	<b>3,27</b> <b>±0,29</b>

Media ± error estándar

**Tabla 20. Resistencias vasculares sistémicas (mmHg/ml.min) del estudio preliminar, subgrupo 3: efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME).**

N° Oveja	Control	LNAME	30 min	60 min	90 min	120 min
1	19,88	51,83	61,38	36,60	51,13	28,83
2	20,92	46,50	51,07	36,91	43,16	45,62
3	41,66	50,00	42,95	42,46	51,97	31,92
4	22,60	40,37	38,40	31,55	28,42	31,31
<b>MEDIA</b> <b>±E.E.</b>	<b>26,26</b> <b>±5,1</b>	<b>47,17</b> <b>±2,5</b>	<b>48,45</b> <b>±5,0</b>	<b>36,88</b> <b>±2,2</b>	<b>43,67</b> <b>±5,4</b>	<b>34,42</b> <b>±3,7</b>

Media ± error estándar

Resultados

**Tabla 21. Presión media arteria pulmonar (mmHg) del estudio preliminar, subgrupo 3: efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME).**

N° Oveja	Control	LNAME	30 min	60 min	90 min	120 min
1	20	25	29	26	23	24
2	23	31	29	31	31	27
3	26	30	34	35	36	30
4	22	33	33	34	35	35
<b>MEDIA</b> <b>±E.E.</b>	<b>23</b> <b>±1</b>	<b>30</b> <b>±2</b>	<b>31</b> <b>±1</b>	<b>32</b> <b>±2</b>	<b>31</b> <b>±3</b>	<b>29</b> <b>±2</b>

Media ± error estándar

**Tabla 22. Presión capilar pulmonar (mmHg) del estudio preliminar, subgrupo 3: efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME).**

N° Oveja	Control	LNAM E	30 min	60 min	90 min	120 min
1	4	6	11	-	3	-
2	11	13	14	13	13	11
3	9	8	8	10	7	6
4	9	10	11	9	9	11
<b>MEDIA</b> <b>±E.E.</b>	<b>8</b> <b>±1</b>	<b>9</b> <b>±1</b>	<b>11</b> <b>±1</b>	<b>8</b> <b>±3</b>	<b>8</b> <b>±2</b>	<b>7</b> <b>±3</b>

Media ± error estándar

**Tabla 23. Presión venosa central (mmHg) del estudio preliminar, subgrupo 3: efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME).**

N° Oveja	Control	LNAME	30 min	60 min	90 min	120 min
1	8	9	8	8	8	11
2	11	13	13	11	12	11
3	11	11	11	13	13	9
4	6	9	10	8	8	10
<b>MEDIA ±E.E.</b>	<b>9 ±1</b>	<b>11 ±1</b>	<b>11 ±1</b>	<b>10 ±1</b>	<b>10 ±1</b>	<b>10 ±1</b>

Media ± error estándar

**Tabla 24. Resistencias vasculares pulmonares (mmHg/ml.min) del estudio preliminar, subgrupo 3: efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME).**

N° Oveja	Control	LNAME	30 min	60 min	90 min	120 min
1	3,05	6,98	6,95	6,78	8,68	8,32
2	2,67	7,40	6,48	5,53	6,42	6,35
3	5,66	9,16	8,92	8,35	11,50	6,27
4	3,25	7,90	7,61	6,95	6,72	6,86
<b>MEDIA ±E.E.</b>	<b>3,65 ±0,6</b>	<b>7,86 ±0,4</b>	<b>7,49 ±0,5</b>	<b>6,90 ±0,5</b>	<b>8,33 ±1,1</b>	<b>6,95 ±0,4</b>

Media ± error estándar

**Tabla 25. pH arterial del estudio preliminar, subgrupo 3: efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME).**

N° Oveja	Control	LNAME	30 min	60 min	90 min	120 min
1	7,40	7,37	7,36	7,34	7,34	7,32
2	7,50	7,51	7,53	7,50	7,50	7,55
3	7,43	7,44	7,44	7,38	7,37	7,44
4	7,34	7,35	7,35	7,31	7,32	7,32
<b>MEDIA</b> <b>±E.E.</b>	<b>7,41</b> <b>±0,03</b>	<b>7,41</b> <b>±0,03</b>	<b>7,42</b> <b>±0,04</b>	<b>7,38</b> <b>±0,04</b>	<b>7,38</b> <b>±0,04</b>	<b>7,40</b> <b>±0,05</b>

Media ± error estándar

**Tabla 26. Presión parcial de oxígeno arterial (mmHg) del estudio preliminar, subgrupo 3: efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME).**

N° Oveja	Control	LNAME	30 min	60 min	90 min	120 min
1	73	134	132	141	196	152
2	72	176	173	154	179	211
3	58	64	62	62	53	64
4	41	41	42	45	44	47
<b>MEDIA</b> <b>±E.E.</b>	<b>61,8</b> <b>±7,5</b>	<b>103,6</b> <b>±31,2</b>	<b>102,4</b> <b>±30,4</b>	<b>100,4</b> <b>±27,4</b>	<b>117,9</b> <b>±40,2</b>	<b>118,5</b> <b>±38,4</b>

Media ± error estándar

**Tabla 27. Presión parcial de oxígeno en sangre venosa mixta (mmHg) del estudio preliminar, subgrupo 3: efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME).**

N° Oveja	Control	LNAME	30 min	60 min	90 min	120 min
1	44	40	44	47	48	49
2	40	35	30	38	38	37
3	38	28	34	36	29	38
4	32	25	26	29	32	33
<b>MEDIA ±E.E.</b>	<b>38,4 ±2,5</b>	<b>31,9 ±3,3</b>	<b>33,5 ±3,9</b>	<b>37,6 ±3,5</b>	<b>36,5 ±4,1</b>	<b>39,2 ±3,4</b>

Media ± error estándar

**Tabla 28. Mezcla venosa o *shunt* (%) del estudio preliminar, subgrupo 3: efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME).**

N° Oveja	Control	LNAM E	30 min	60 min	90 min	120 min
1	42,4	17,4	20,9	21,9	17,6	22,8
2	34,8	11,7	10,5	15,8	12,2	9,9
3	44,8	26,7	35,3	39,6	40,4	37,8
4	72,5	57,7	55,8	-	-	60,4
<b>MEDIA ±E.E.</b>	<b>48,6 ±8,2</b>	<b>28,3 ±10,2</b>	<b>30,6 ±9,8</b>	<b>25,7 ±7,1</b>	<b>23,4 ±8,6</b>	<b>32,7 ±10,8</b>

Media ± error estándar

Resultados

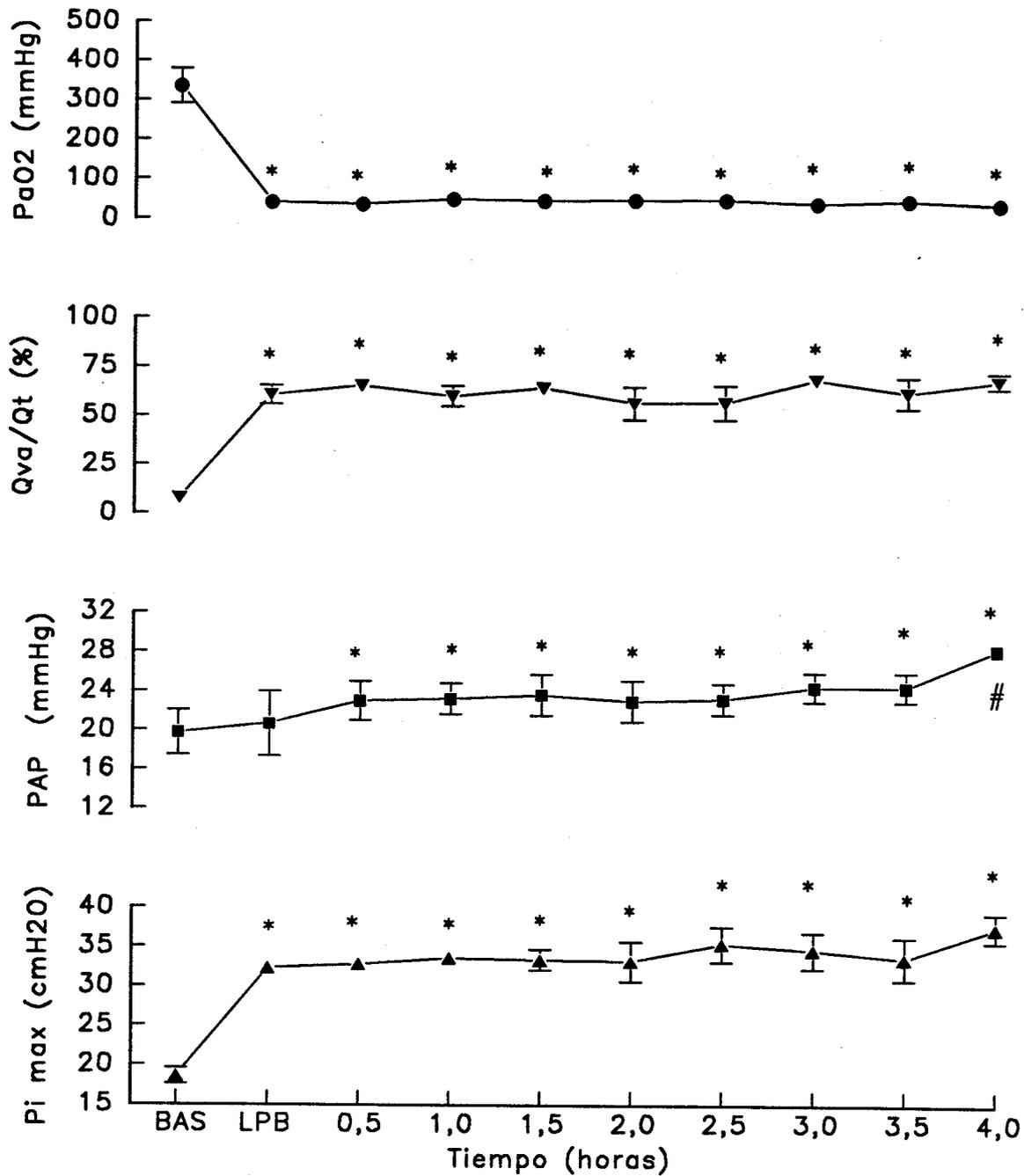
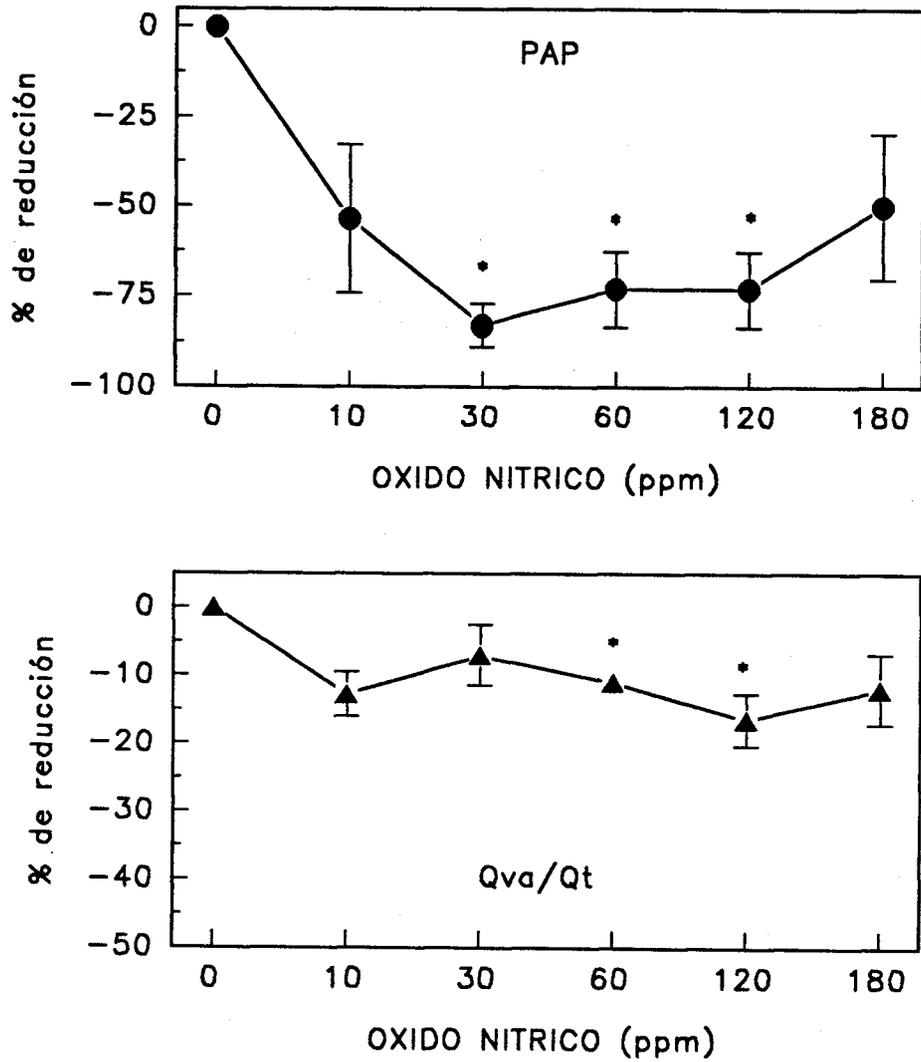


Figura 14. Efectos del lavado pulmonar sobre la presión parcial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>), mezcla venosa (Q<sub>va</sub>/Q<sub>t</sub>), presión media arteria pulmonar (PAP) y presión inspiratoria máxima vía aérea (Pi max) durante un período de 4 horas. BAS (basal), LPB (lavado pulmonar bilateral). Datos expresados como media ± error estándar, n=4, \* p < 0,05 versus BAS, # p < 0,05 versus LPB.



**Figura 15.** Curva dosis-respuesta a la inhalación de concentraciones crecientes de NO (10 ppm - 180 ppm), expresado como el tanto por ciento de cambio máximo en la presión media arteria pulmonar (PAP) y en la mezcla venosa ( $Q_{VA}/Q_T$ ) tras la inhalación de cada concentración de NO respecto al valor basal antes de la inhalación. \*  $p < 0,05$  respecto al valor basal,  $n=4$ , media  $\pm$  error estándar.

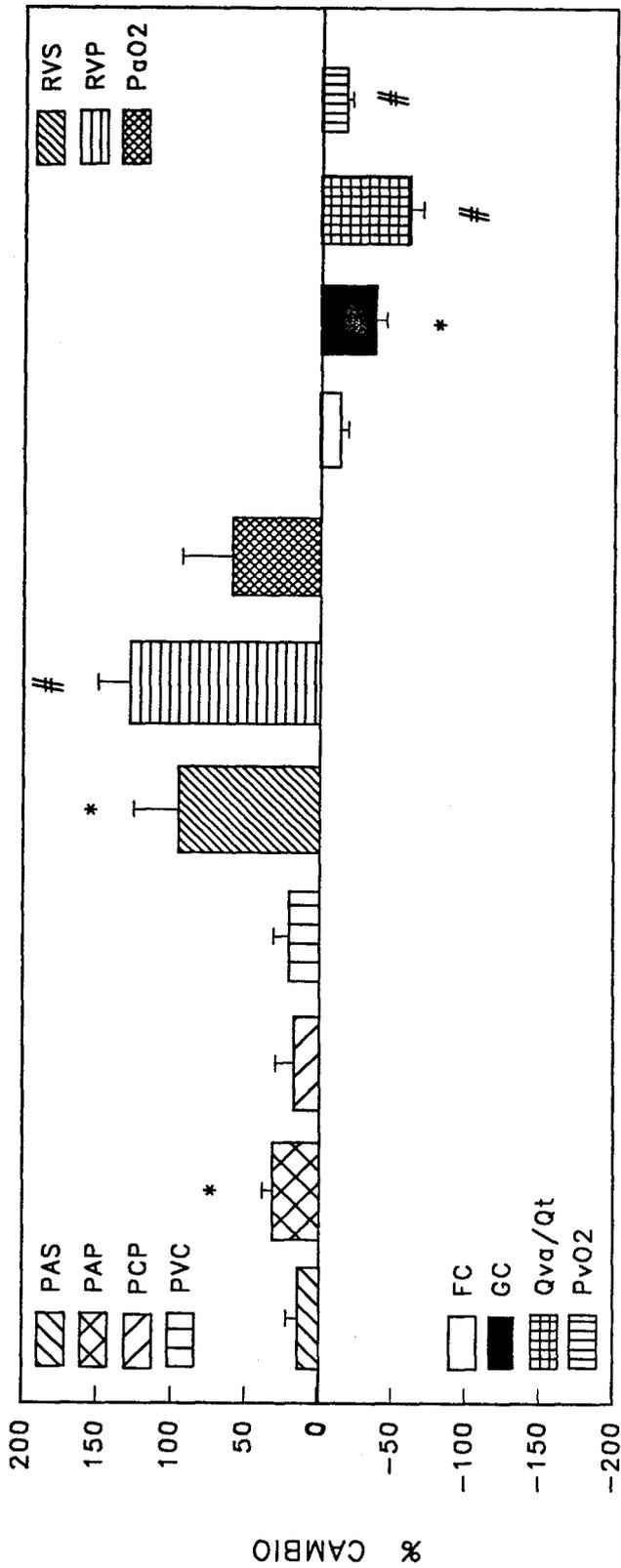
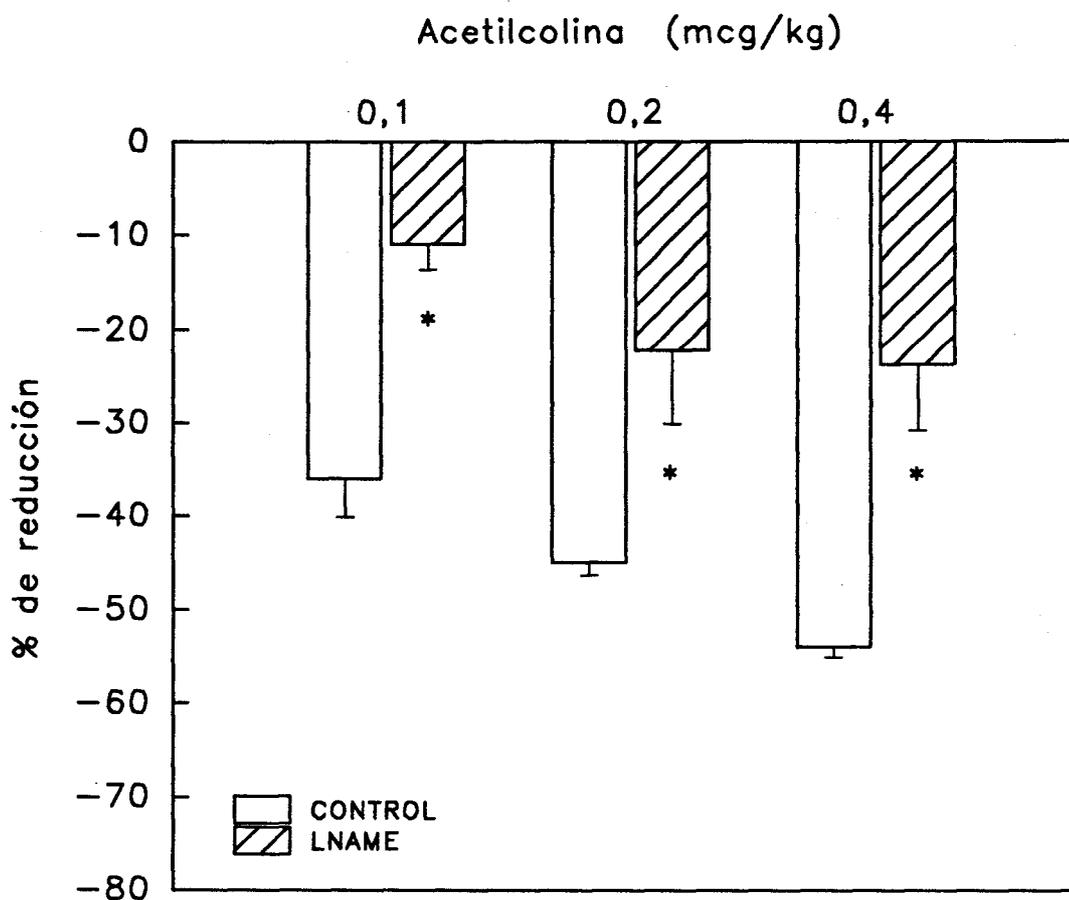


Figura 16. Cambios hemodinámicos y gasométricos producidos por la administración de 30 mg/kg de N<sup>o</sup>-nitro-L-arginina (LNAME) en el subgrupo 3, expresado como el porcentaje de variación respecto al valor previo a la infusión de LNAME. Datos expresados como media ± error estándar, n=4, \* p<0,05, #p<0,01 respecto al valor basal.



**Figura 17.** *Porcentaje de reducción de la presión arterial sistémica inducida por dosis crecientes de acetilcolina. La administración de 30 mg/kg de N<sup>o</sup>-nitro-L-arginina (LNAME) produjo una reducción aproximadamente del 50% de la hipotensión inducida por acetilcolina. Media ± error estándar, n=2, \* p<0,05.*

## **5.2. ESTUDIO EXPERIMENTAL (n=9)**

Se presentan los resultados del estudio experimental en nueve animales.

Las características físicas de los animales estudiados en el protocolo experimental, así como los valores de los parámetros de inclusión se presentan en la tabla 29. La tabla 30 muestra las características del lavado pulmonar y la duración del estudio.

Los resultados de las mediciones hemodinámicas se presentan en todos los tiempos estudiados y a tres niveles de gasto cardíaco en las siguientes tablas:

Las tablas 31, 32 y 33 muestran los resultados de la hemodinámica sistémica FC, PAM y GC respectivamente.

Las tablas 34, 35, 36 y 37 muestran los resultados de la hemodinámica pulmonar y presiones de llenado, PAP, PCP, PVC y PAI respectivamente.

Los parámetros hemodinámicos calculados de IC, RVS, RVP, VS e IVS se presentan en las tablas 38, 39, 40, 41 y 42. El ITSVI (tabla 43) e ITSVD (tabla 44) fueron calculados a un solo nivel de gasto cardíaco.

La temperatura central (tabla 45), la  $FiO_2$  (tabla 46) y la Pimax (tabla 47) solo se obtuvieron a un nivel de gasto cardíaco.

Los resultados del análisis de los gases en sangre arterial y venosa mixta (pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $HCO_3$ , EB y saturación) en todos los tiempos estudiados y a tres niveles de gasto cardíaco se presentan desde la tabla 48 a la tabla 59.

Los parámetros del intercambio gaseoso calculados,  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$ ,  $CaO_2$ ,  $CvO_2$ ,  $D_{Ca-v}O_2$ ,  $P_{AO_2}$ ,  $D_{A-a}O_2$ ,  $PaO_2/FiO_2$  y  $PaO_2/P_{AO_2}$ , se muestran en las tablas 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66 y 67 respectivamente. Todos los parámetros excepto la  $Q_{VA}/Q_T$ , se calcularon a un solo nivel de gasto cardíaco.

Las tablas 68, 69, 70 muestran los valores de transporte, consumo y extracción de  $O_2$  a tres niveles de gasto cardíaco.

Las concentraciones plasmáticas de hemoglobina se midieron en los siguientes períodos: después de la anestesia e instrumentación, después del lavado pulmonar y después de la infusión de LNAME. Los valores plasmáticos obtenidos se muestran en la tabla 71. No se observaron cambios significativos en la concentraciones plasmáticas de hemoglobina en los períodos estudiados.

La figura 18 muestra el registro de presiones (PAS, PAP, PAI y Pimax) tras la anestesia e instrumentación (BAS 1).

### **5.2.1 Efectos del lavado pulmonar bilateral**

#### **5.2.1.1. Efectos hemodinámicos**

Los efectos hemodinámicos sistémicos del lavado pulmonar fueron un aumento de la FC de  $139 \pm 11$  lat/min a  $163 \pm 13$  lat/min y del GC de  $2,6 \pm 0,3$  a  $3,6 \pm 0,2$  l/min·m<sup>2</sup>, (ambos  $p < 0,05$ ), mientras que la PAM no se modificó (figura 19). Las RVS disminuyeron tras el lavado pulmonar (figura 20) y el ITSVD aumentó (figura 21).

Tras el lavado pulmonar la PAP aumentó moderadamente, aunque de manera estadísticamente significativa, de  $17 \pm 0,5$  a  $20 \pm 0,7$  mmHg ( $p < 0,01$ ), sin embargo las RVP disminuyeron (figura 20).

Las presiones de llenado, PCP, PVC y PAI no variaron con el lavado pulmonar (figura 22).

En la figura 23 se muestra el registro de presiones (PAS, PAP, PAI y Pimax) después del lavado pulmonar bilateral.

**5.2.1.2. Efectos sobre el intercambio de gases**

El lavado pulmonar bilateral indujo una lesión alveolar aguda caracterizada por hipoxemia severa, con una disminución de la  $\text{PaO}_2$  de  $484 \pm 19$  mmHg a  $68 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,05$ ) y un aumento en cinco veces de la  $\dot{Q}_{vA}/\dot{Q}_T$  de  $10 \pm 1\%$  a  $51 \pm 3\%$  ( $p < 0,05$ ) (figura 24).

El pH arterial y la  $\text{PvO}_2$  disminuyeron, mientras que la  $\text{PaCO}_2$  aumentó (figuras 24 y 25). La  $\text{FiO}_2$ , la saturación de  $\text{O}_2$  arterial y venosa se muestra en la figura 26 y la  $\text{DA-aO}_2$  e índices  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  y  $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$  en la figura 27.

El lavado pulmonar no provocó ningún cambio en el transporte, consumo ni en la extracción de  $\text{O}_2$  (figura 28).

La figura 29 muestra la  $\text{Pimax}$  que aumentó significativamente ( $p < 0,05$ ) tras el lavado pulmonar.

La figura 30 muestra la imagen radiográfica de los pulmones antes y después del lavado pulmonar bilateral.

## 5.2.2 Efectos de la inhalación de NO

### 5.2.2.1. Efectos hemodinámicos

Después del lavado pulmonar la inhalación de 60 ppm de NO durante 10 minutos produjo una disminución de la PAP ( $p < 0,05$ ) hasta los valores basales antes del lavado pulmonar y una disminución concomitante de las RVP ( $p < 0,01$ ) (figura 20).

No se observaron cambios en la hemodinámica sistémica FC, GC, PAS, RVS, (figuras 19 y 20), ni en las presiones de llenado PVC, PCP y PAI (figura 22) durante la inhalación de NO.

En la figura 31 se muestra un registro de presiones (PAS, PAP, PAI y Pimax) durante la inhalación de NO después del lavado pulmonar.

### 5.2.2.2. Efectos sobre el intercambio de gases

La inhalación de NO mejoró de manera significativa el intercambio de gases, aumentando la  $PaO_2$  desde  $68 \pm 5$  mmHg hasta  $115 \pm 12$  mmHg ( $p < 0,01$ ) y disminuyendo la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  del  $51 \pm 3\%$  al  $34 \pm 2\%$  ( $p < 0,05$ ) (figura 24).

Además durante la inhalación de NO el pH arterial aumentó, la  $PaCO_2$  disminuyó, mientras que la  $PvO_2$  no varió (figura 25).

Los parámetros de transporte, consumo y extracción de O<sub>2</sub> permanecieron sin cambios durante la inhalación de NO (figura 28).

### **5.2.3. Efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME)**

#### **5.2.3.1. Efectos hemodinámicos**

La infusión de 30 mg/kg de LNAME produjo una vasoconstricción sistémica y pulmonar.

Los cambios hemodinámicos sistémicos producidos por la infusión de LNAME fueron una disminución de la FC de  $146 \pm 13$  a  $128 \pm 6$  lat/min y del GC de  $2,8 \pm 0,2$  a  $1,9 \pm 0,1$  l/min.m<sup>2</sup>, junto a un aumento de la PAS de  $101 \pm 7$  a  $128 \pm 6$  mmHg (figura 19). Las RVS aumentaron significativamente de  $28 \pm 3$  a  $44 \pm 4$  mmHg/l·min (figura 20). El ITSVD aumento de manera marcada (figura 21).

Las mediciones de la hemodinámica pulmonar mostraron un aumento en la PAP de  $20 \pm 0,7$  a  $30 \pm 1,5$  mmHg y en las RVP de  $3,8 \pm 0,6$  a  $8,5 \pm 0,7$  mmHg/.min ( $p < 0,001$  ambos) (figura 20). Las presiones de llenado PCP, PVC y PAI permanecieron inalteradas (figura 22).

En la figura 32 se muestra el registro de presiones (PAS, PAP, PAI y Pimax) durante la infusión de LNAME.

### **5.2.3.2. Efectos sobre el intercambio de gases**

El intercambio de gases no se modificó de manera significativa tras la administración de LNAME. Solo la  $PvO_2$  disminuyó de  $43 \pm 3$  a  $36 \pm 2$  mmHg ( $p < 0,01$ ) (figuras 24, 25 y 26).

El transporte de  $O_2$  disminuyó tras la administración de LNAME, mientras que el  $VO_2$  y la  $ERO_2$  no variaron (figura 28).

### **5.2.4. Efectos de la inhalación de NO después de la infusión de $N^G$ -nitro-L-arginina**

La inhalación de 60 ppm durante 10 minutos a los 30 minutos de la infusión de 30 mg/kg de LNAME produjo los mismos cambios hemodinámicos y del intercambio de gases que inhalando NO tras el lavado pulmonar.

#### **5.2.4.1. Efectos hemodinámicos**

La inhalación de NO después de la infusión de L-NAME produjo una rápida disminución de la PAP y de las RVP ( $p < 0,01$  ambos) (figura 20) y del ITSVD ( $p < 0,05$ ) (figura 21), sin ningún cambio hemodinámico sistémico (FC, GC, PAS, RVS) (figuras 19 y 20).

La figura 33 muestra el registro de presiones (PAS, PAP, PAI y Pimax) durante la inhalación de NO después de la infusión de LNAME.

#### **5.2.4.2. Efectos sobre el intercambio de gases**

La PaO<sub>2</sub> aumentó de 109±21 mmHg hasta 194±28 mmHg (p<0,05) y la Q<sub>VA</sub>/Q<sub>T</sub> disminuyó de un 35±4% hasta un 27%±2 (p<0,05) (figura 24).

El VO<sub>2</sub> y la ERO<sub>2</sub> permanecieron constantes durante la inhalación de NO, mientras que el DO<sub>2</sub> que había disminuido con el LNAME aumentó de nuevo al iniciar la inhalación de NO (figura 28).

#### **5.2.5 Efectos de la administración de L-arginina**

##### **5.2.5.1. Efectos hemodinámicos**

La administración intravenosa de 1 g/kg de L-arginina revirtió la mayoría de los efectos hemodinámicos sistémicos producidos por el L-NAME.

La infusión de L-arginina aumentó el GC y disminuyó la PAS de manera significativa (figura 19). Las RVS también disminuyeron significativamente (figura 20).

Sin embargo la L-arginina no revirtió de manera completa los efectos pulmonares del L-NAME. La PAP no disminuyó tras la administración de L-arginina, pero si que las RVP volvieron al valor previo a la administración de LNAME (figura 20). La PVC, PCP y PAI no se modificaron (figura 22).

La figura 34 muestra el registro de presiones (PAS, PAP, PAI y Pimax) durante la administración de L-arginina.

#### ***5.1.5.2. Efectos sobre el intercambio de gases***

El  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  aumentó y la  $PaO_2$  disminuyó aunque de no de manera significativa con la administración de L-arginina (figura 24).

#### **5.2.6 Efectos de los cambios del gasto cardíaco**

Todas las mediciones hemodinámicas y gasométricas se obtubieron a tres niveles diferentes de GC (tablas 32 a 38 y 49 a 61), excepto la temperatura y la Pimax que no variaron con los cambios de GC.

Se han evaluado los efectos de los cambios de flujo (índice cardíaco) sobre la PAP, las RVP, la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  y la  $PvO_2$ , en situación basal y después del lavado pulmonar y se han estudiado los efectos sobre estas variables de la inhalación de NO, la infusión de LNAME y de nuevo la inhalación de NO después de la administración de LNAME.

##### ***5.2.6.1 Relación presión transpulmonar-flujo***

La relación entre la PAP y el IC fue lineal para cada animal en todos los tiempos estudiados ( $r=0,91$  a  $0,97$ ).

Se han evaluado los cambios de la presión transpulmonar medida como la PAP-PAI en función del IC. En la figura 35 se muestra la PAP-PAI versus el GC para los diferentes tiempos del estudio. La PAP-PAI fue extrapolada a partir de la ecuación de regresión para cada animal a intervalos de 1 l/min/m<sup>2</sup> de índice cardíaco y expresado como media ± error estándar.

La pendiente o resistencia vascular pulmonar incremental así, como la intersección a flujo cero o presión de cierre de la vasculatura pulmonar de las relaciones PAP/IC se muestran en la tabla 72.

No se produjeron cambios significativos de la resistencia vascular pulmonar incremental tras el lavado pulmonar ni tras la inhalación de NO. En cambio, la infusión de LNAME aumentó el doble la resistencia vascular pulmonar incremental (tabla 72). El lavado pulmonar y la inhalación de NO no variaron tampoco el valor de la intersección o presión de cierre de los vasos pulmonares, mientras que dicha presión de cierre aumentó también casi el doble tras la administración de L-NAME. Tanto la resistencia vascular pulmonar incremental como la presión de cierre de los vasos pulmonares disminuyeron con la subsiguiente inhalación de NO, aún que solo la presión de cierre lo hizo de manera significativa (tabla 72).

#### ***5.2.6.2 Relación resistencias vasculares pulmonares-flujo***

Las resistencias vasculares pulmonares fueron extrapoladas a partir de la ecuación de

regresión de cada animal a intervalos de 1 l/min.m<sup>2</sup> de índice cardíaco y expresadas como media ± error estándar. Todos los animales mostraron unas RVP inversamente proporcionales al flujo ( $r = -0,60$  a  $-0,99$ ), excepto uno que presentó una  $r = -0,40$  y otro una  $r = 0,60$  ambos durante la inhalación de NO.

En la figura 36 se muestran la relación resistencias vasculares pulmonares-flujo en todos los tiempos estudiados. Solo la infusión de LNAME desplazó hacia la izquierda las relaciones resistencias-flujo a todos los niveles de flujo. La inhalación de NO después del LNAME disminuyó las RVP a todos los niveles de flujo, indicando un efecto vasodilatador puro.

### **5.2.6.3 Relación mezcla venosa-flujo**

Siete de los nueve animales estudiados mostraron también una relación lineal entre la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  y el IC ( $r = 0,89$  a  $0,95$ ) en todos los períodos estudiados. Un animal mostró una relación no lineal y otro una relación lineal inversa tras el lavado pulmonar.

Con el lavado pulmonar se produjo un desplazamiento hacia la izquierda de la relación  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$ -IC ( $p < 0,001$ ) pero no se modificó la pendiente de dicha relación. La inhalación de NO no cambió la pendiente de dicha relación, pero desplazó significativamente hacia la derecha dicha relación, es decir disminuyó el valor de la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  para cada nivel de flujo (figura 37).

La infusión de LNAME aumentó significativamente la pendiente de la relación  $Q_{VA}/Q_T$ -IC, es decir disminuyó el valor de la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  para IC bajos y lo aumentó para IC altos. La subsiguiente inhalación de NO después del LNAME produjo un desplazamiento de nuevo hacia la derecha, es decir disminuyó la  $Q_{VA}/Q_T$  para todos los valores de flujo (figura 37).

#### ***5.2.6.4. Relación presión parcial de $O_2$ venosa mixta-flujo.***

La presión parcial de  $O_2$  en sangre venosa mixta también fue extrapolada a partir de la ecuación de regresión individual de cada animal y promediada a intervalos de 1 l/min/m<sup>2</sup> de índice cardíaco. Todos los animales en todos los tiempos estudiados presentaron una  $PvO_2$  directamente proporcional al índice cardíaco ( $r=0,72$  a  $0,99$ ).

A flujos bajos (1-2 l/min.m<sup>2</sup>) no hubo diferencias entre los tiempos estudiados, pero a flujos altos (3-4 l/min.m<sup>2</sup>) la infusión de LNAME disminuyó la  $PvO_2$  y la subsiguiente inhalación de NO la aumentó de nuevo (figura 38).

#### ***5.2.6.5 Relaciones consumo y extracción/transporte de $O_2$ .***

El transporte de  $O_2$ , consumo de  $O_2$  y extracción de  $O_2$  del estudio experimental a tres niveles de gasto cardíaco se presenta en las tablas, 68, 69 y 70 respectivamente.

En la figura 39 se muestra la relación consumo/transporte de  $O_2$  para cada animal en cada uno de los períodos estudiados. En la mayoría de animales el consumo de  $O_2$  fue

independiente del transporte, tanto en situación basal como después del lavado pulmonar. La inhalación de NO, la infusión de LNAME y la subsiguiente inhalación de NO, no modificaron en ningún caso las relaciones  $\dot{V}O_2/\dot{D}O_2$ .

La relación entre coeficiente de extracción de  $O_2$  y transporte de  $O_2$ , para todos los animales en cada período estudiado se presenta en la figura 40. En todos los períodos se observa que el  $EO_2$  es inversamente dependiente del  $\dot{D}O_2$ .

#### **5.2.7. Niveles plasmáticos de GMPc**

Los valores plasmáticos de GMPc en aorta y en arteria pulmonar de seis animales de los 9 estudiados en el grupo experimental se presentan en las tablas 73 y 74 respectivamente.

En condiciones normales de GC (condición A) los niveles plasmáticos de GMPc en sangre arterial y venosa mixta fueron de  $17 \pm 5$  pmol/ml y  $16 \pm 4$  pmol/ml respectivamente. Tras el lavado pulmonar bilateral no se produjo ningún cambio en dichos niveles.

Un minuto tras iniciar la inhalación de 60 ppm de NO los niveles plasmáticos de GMPc aumentaron hasta  $42 \pm 11$  pmol/ml en aorta y hasta  $35 \pm 6$  pmol/ml en arteria pulmonar ( $p < 0,05$  para ambos). Dichos niveles siguieron aumentando de manera significativa ( $p < 0,05$ ) a los 5 y 10 minutos de iniciar la inhalación NO (figura 41).

A los 10 min de cesar la inhalación de NO los niveles de GMPc descendieron aunque no significativamente, y pero permanecieron todavía elevados con respecto a los valores basales (figura 41).

Tras un minuto de la infusión de LNAME los niveles de GMPc en plasma disminuyeron aunque de manera no estadísticamente significativa, permaneciendo invariables a los 5 y 10 minutos de la infusión. Con la subsiguiente inhalación de NO después de la administración de LNAME se volvió a producir un aumento en los niveles plasmáticos de GMPc en aorta y arteria pulmonar que fue significativo ( $p < 0,05$ ) a los 5 y 10 minutos (figura 43).

Al cesar de nuevo la inhalación de NO los niveles plasmáticos de GMPc en aorta disminuyeron rápida y significativamente en aorta ( $p < 0,05$ ). Después de administrar L-arginina el GMPc en plasma siguió disminuyendo aunque de manera no estadísticamente significativa (figura 44).

La tabla 75 muestra la diferencia arterio-venosa de GMPc. No hubo ninguna diferencia entre los niveles de GMPc en aorta y arteria pulmonar en condiciones basales, tras el lavado pulmonar ni con la administración de LNAME. Durante la inhalación de NO se midió una diferencia arterio-venosa de GMPc, tanto antes como después de la administración LNAME, sin embargo dicha diferencia solo alcanzó significancia estadística a los 5 y 10 minutos de inhalar NO tras la LNAME (figura 42).

Mediante la aplicación del principio de Fick, se ha calculado la tasa de producción o liberación por el pulmón de GMPc para cada período estudiado (tabla 76). Por ejemplo, tras la administrar LNAME, con un IC de  $2,88 \pm 0,2$  l/min/m<sup>2</sup> y con una diferencia arterio-venosa de GMPc de  $33 \pm 6$  pmol/ml, la producción de GMPc por el pulmón y su liberación a la circulación sistémica a los 10 minutos de inhalar NO fue de  $11,2 \pm 2$  micromol/min. Al cesar la inhalación de NO la producción y liberación de GMPc por el pulmón a nivel sistémico paró por completo (figura 43).

Tabla 29. Características físicas y parámetros de inclusión de los animales estudiados en el grupo experimental.

Oveja (número)	Peso (kg)	Superficie (m <sup>2</sup> )	Temperatura (°C)	Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	PAP (mmHg)	Q <sub>v</sub> /Q <sub>r</sub> (%)
1	32	1,22	37,5	6146	17	17
2	31	1,19	37,6	6970	18	8
3	32	1,22	37,0	7027	18	17
4	29	1,14	37,6	8523	20	5
5	30	1,17	37,6	3500	16	14
6	32	1,22	37,5	6901	17	10
7	30	1,17	37,0	3160	14	13
8	33	1,24	37,5	8700	18	15
9	34	1,27	38,3	4500	18	12

Tabla 30. Características del lavado pulmonar y duración del estudio del grupo experimental.

Oveja (número)	Vol. lavado (ml)	Vol. drenado (ml)	Vol. residual (ml)	Líquidos e.v. (litros)	Duración (horas)
1	1600	1200	400	6	6
2	1650	1025	625	6	7
3	900	650	250	7	6
4	1700	1200	500	6	8
5	1750	900	850	4	6
6	1900	1200	700	7	8
7	1900	1300	600	5	6
8	1800	1000	800	6	6
9	1800	1250	550	6	7

Tabla 31. Frecuencia cardiaca (latidos/min) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardiaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA+EE
BASAL 1	A	222	114	126	132	114	120	150	120	139±11
	B	198	132	114	120	120	150	138	156	140±8
	C	234	132	132	114	108	108	120	120	131±13
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	222	150	174	120	132	108	186	210	163±13
	B	198	144	114	102	150	120	198	162	152±11
	C	258	144	174	96	180	102	156	138	151±16
INHALACION DE NO	A	186	120	210	90	144	114	162	162	150±12
	B	198	126	246	102	210	120	186	168	170±15
	C	132	108	156	90	228	108	174	102	140±14
BASAL 2	A	114	114	180	96	132	108	156	204	146±13
	B	144	108	138	108	114	102	156	150	128±6
	C	144	114	174	108	144	114	204	168	145±12
INFUSION DE LNAME	A	144	126	156	-	114	126	186	156	148±9
	B	210	126	192	120	126	108	138	156	146±11
	C	192	144	216	126	132	102	180	156	156±11
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	132	114	-	108	210	102	162	180	145±13
	B	156	150	210	126	150	102	150	198	155±11
	C	210	114	246	90	168	102	186	186	164±17
L-ARGININA	A	210	114	246	90	168	102	186	174	164±17

Tabla 32. Presión arterial media (mmHg) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA±EE
BASAL 1	A	122	113	128	107	113	127	116	113	117±2
	B	124	114	133	792	131	112	116	112	115±5
	C	113	105	98	86	96	86	82	97	93±4
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	109	113	111	96	122	109	127	120	115±3
	B	124	113	120	88	116	90	124	112	114±5
	C	109	120	56	64	97	60	83	53	82±8
INHALACION DE NO	A	105	94	118	95	118	88	124	120	109±4
	B	113	101	120	71	105	94	116	112	105±5
	C	79	69	49	60	64	45	83	56	67±5
BASAL 2	A	-	98	120	68	113	88	124	90	101±6
	A	128	109	140	112	126	120	127	124	126±4
	B	-	113	181	101	124	114	120	120	125±8
LNAME MAS INHALACION DE NO	C	128	105	98	-	126	84	97	109	108±5
	A	128	109	113	124	118	120	120	120	120±2
	B	135	126	133	118	120	109	112	118	122±3
BASAL 3	C	109	98	-	82	53	90	120	75	93±8
	A	116	120	96	105	116	122	127	124	117±3
	A	116	94	56	58	109	56	120	90	91±9

Tabla 33. Gasto cardíaco (l/min) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE
BASAL 1	A	5,52	4,19	2,03	3,22	2,38	2,64	2,80	3,02	3,13 ± 0,4
	B	8,80	8,55	5,55	5,07	4,72	4,56	6,19	4,75	6,04 ± 0,5
	C	2,19	2,23	1,58	1,50	1,70	1,00	1,38	1,25	1,56 ± 0,1
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	5,50	3,70	3,52	3,84	3,56	3,85	3,83	4,36	4,34 ± 0,4
	B	8,03	6,34	5,45	5,09	5,60	5,02	6,56	4,86	6,20 ± 0,5
	C	2,74	2,24	1,50	2,11	1,95	1,67	1,96	1,69	1,96 ± 0,1
INHALACION DE NO	A	3,66	3,57	3,66	3,10	3,99	3,75	3,00	4,75	3,88 ± 0,3
	B	4,98	4,58	6,10	4,66	7,26	4,47	5,91	5,43	5,64 ± 0,4
	C	2,68	2,22	1,68	2,51	2,04	2,05	2,55	1,95	2,31 ± 0,2
BASAL 2	A	-	3,07	3,79	3,23	3,07	3,61	3,35	2,06	3,43 ± 0,3
	B	2,55	2,12	2,49	1,92	3,07	2,24	2,06	1,73	2,54 ± 0,2
	C	4,06	3,21	4,84	3,11	4,44	3,58	4,06	2,30	3,89 ± 0,3
INFUSION DE LNAME	A	-	1,89	1,30	-	1,88	1,49	1,34	1,39	1,66 ± 0,1
	B	4,38	3,21	1,86	2,86	2,62	3,36	2,00	2,76	2,76 ± 0,2
	C	6,16	4,11	3,65	3,50	4,39	3,72	4,23	3,03	4,30 ± 0,3
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	2,40	1,87	-	1,86	1,40	1,76	1,68	1,88	1,90 ± 0,1
	B	2,22	3,16	2,83	2,40	3,09	2,85	2,14	2,36	2,74 ± 0,2
	C	4,73	3,79	3,11	3,28	3,86	3,18	3,59	2,58	3,80 ± 0,3

Tabla 34. Presión media arteria pulmonar (mmHg) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE
BASAL 1	A	18	17	20	16	16	15	18	18	17 ± 0,5
	B	19	22	23	22	22	20	18	25	21 ± 0,7
	C	12	14	13	13	14	13	10	12	12 ± 0,4
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	17	22	18	20	21	17	19	24	20 ± 0,7
	B	18	25	21	22	25	26	21	25	22 ± 0,9
	C	17	18	13	13	17	14	11	12	14 ± 0,8
INHALACION DE NO	A	15	19	15	14	18	17	15	17	16 ± 0,6
	B	18	20	20	21	25	18	18	19	20 ± 0,7
	C	14	15	12	15	16	13	11	15	14 ± 0,5
BASAL 2	A	-	21	17	23	21	18	19	19	20 ± 0,7
	B	25	28	25	30	38	23	33	34	29 ± 1,6
	C	30	37	34	33	39	28	55	45	37 ± 2,8
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	23	24	22	24	25	18	18	20	22 ± 0,8
	B	24	31	29	25	30	19	24	23	25 ± 1,3
	C	17	26	-	18	21	15	14	14	17 ± 1,9
BASAL 3	A	23	38	34	30	40	24	26	26	30 ± 2,0
	A	23	34	34	29	39	19	33	24	28 ± 2,0

**Tabla 35. Presión capilar pulmonar (mmHg) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardiaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.**

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE	
BASAL 1	A	7,5	7,0	7,0	6,0	10,0	10,0	10,0	11,5	8,4 ± 0,6	
	B	8,5	9,0	13,0	8,0	12,0	11,0	13,0	11,0	10,8 ± 0,6	
	C	5,0	6,0	6,0	5,5	7,5	9,0	6,0	8,0	7,0	6,6 ± 0,4
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	6,0	11,0	12,0	11,0	9,0	12,0	7,5	8,0	9,0	9,5 ± 0,7
	B	8,0	14,0	10,0	13,0	14,0	12,0	15,0	11,0	13,0	12,0 ± 0,4
	C	5,0	8,0	5,0	6,0	6,0	9,0	5,0	8,0	7,0	6,5 ± 0,5
INHALACION DE NO	A	7,0	15,0	6,0	8,0	9,0	11,0	8,0	11,0	7,5	9,1 ± 0,9
	B	8,0	15,0	7,0	14,0	11,0	12,0	12,0	11,0	8,5	11,0 ± 0,8
	C	8,0	12,0	6,0	8,0	10,0	8,0	7,5	8,0	7,0	8,2 ± 0,5
BASAL 2	A	-	12,0	8,0	10,0	10,5	11,0	10,0	10,0	10,0	10,0 ± 0,4
	B	-	17,0	16,0	15,0	14,0	12,5	15,0	12,0	8,0	13,6 ± 1,0
	C	7,0	11,0	9,0	-	14,0	10,0	10,0	6,0	7,0	9,2 ± 0,9
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	8,0	15,0	11,0	14,0	12,0	13,5	12,5	9,0	8,0	11,3 ± 0,8
	B	8,0	17,5	15,0	13,5	12,0	11,5	13,0	9,0	9,0	12,0 ± 1,0
	C	9,0	18,0	-	8,0	10,0	10,0	7,5	7,0	6,5	9,5 ± 1,2
BASAL 3	A	8,0	23,0	15,0	10,0	10,0	10,0	12,0	8,0	8,0	11,5 ± 1,6
	A	8,0	15,0	17,0	11,0	12,0	10,0	11,0	11,0	9,0	11,5 ± 0,9

Tabla 36. Presión venosa central (mmHg) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE
BASAL 1	A	14,0	9,0	6,0	7,0	8,0	7,0	6,0	10,0	8,0 ± 0,8
	B	13,0	10,0	10,0	7,5	11,5	10,0	14,0	9,5	10,6 ± 0,6
	C	13,5	9,0	8,0	5,0	8,0	9,5	6,0	5,0	7,8 ± 0,8
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	15,0	8,0	12,0	8,0	9,0	10,0	4,0	5,0	9,0 ± 1,1
	B	13,0	10,0	11,0	11,0	9,0	11,0	6,0	8,0	10,3 ± 0,8
	C	12,5	10,0	8,0	6,0	8,0	9,0	4,0	6,0	8,0 ± 0,8
INHALACION DE NO	A	17,0	10,0	8,0	7,0	8,5	13,0	4,0	7,0	9,4 ± 1,2
	B	18,0	9,5	6,0	14,0	11,5	12,0	6,0	8,5	10,6 ± 1,2
	C	13,0	7,0	6,0	9,0	10,0	8,0	4,0	6,0	8,0 ± 0,8
BASAL 2	A	-	9,0	8,0	15,0	8,0	5,0	10,0	11,0	9,6 ± 1,0
INFUSION DE LNAME	A	10,0	10,0	7,0	8,0	11,5	11,0	6,5	12,0	9,1 ± 0,7
	B	-	17,0	10,0	12,0	12,5	10,5	12,5	9,0	11,4 ± 0,9
	C	10,0	11,0	9,0	-	11,5	9,5	6,0	9,0	9,2 ± 0,6
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	10,0	10,0	10,0	9,0	10,0	10,0	6,0	6,0	8,8 ± 0,5
	B	11,0	12,0	16,0	9,0	10,0	10,0	7,0	13,0	10,7 ± 0,8
	C	11,0	12,0	-	8,0	6,5	10,0	4,5	4,0	7,6 ± 1,0
BASAL 3	A	11,0	15,0	14,0	11,0	12,5	14,0	6,0	6,0	11,0 ± 1,0
L-ARGININA	A	11,0	15,0	20,0	15,0	10,0	9,50	6,0	6,0	11,5 ± 1,5

Tabla 37. Presión aurícula izquierda (mmHg) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE
BASAL 1	A	7,5	6,0	5,0	6,0	8,0	9,0	7,0	6,0	7,0 ± 0,4
	B	8,0	7,0	12,0	6,0	8,0	11,0	10,0	7,0	8,6 ± 0,6
	C	8,0	5,0	4,0	4,0	7,0	5,5	5,5	5,0	5,6 ± 0,4
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	5,0	9,0	6,0	8,5	9,0	7,0	6,5	7,5	8,0 ± 0,5
	B	6,0	11,5	6,0	11,0	9,0	10,0	12,5	9,0	9,0 ± 0,7
	C	7,5	5,0	3,0	5,0	3,0	8,0	4,0	6,0	5,0 ± 0,5
INHALACION DE NO	A	8,5	12,5	4,0	7,0	5,0	7,0	8,0	6,0	7,0 ± 0,8
	B	8,5	12,5	5,0	11,0	5,0	10,0	8,5	7,0	8,5 ± 0,8
	C	7,5	7,0	5,0	5,0	5,0	7,0	3,0	5,5	5,6 ± 0,4
BASAL 2	A	-	11,0	7,0	7,0	4,0	9,0	7,0	6,5	8,0 ± 0,8
INFUSION DE LNAME	A	6,0	10,0	6,0	7,0	6,0	9,5	9,0	6,0	8,0 ± 0,7
	B	6,0	12,5	13,0	9,0	9,0	8,5	8,0	6,0	9,1 ± 0,8
	C	-	4,0	7,0	-	6,0	6,0	4,5	4,0	4,5 ± 0,7
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	7,0	12,0	8,0	10,0	6,0	7,5	7,0	6,5	8,0 ± 0,7
	B	7,0	14,0	11,0	10,0	6,0	11,0	7,0	7,0	9,0 ± 0,8
	C	7,0	12,5	-	5,0	6,0	7,0	5,5	5,0	6,6 ± 0,8
BASAL 3	A	6,5	12,0	12,0	6,0	7,0	8,0	5,5	6,5	8,5 ± 0,9
L-ARGININA	A	7,0	11,5	15,0	8,0	6,0	8,5	7,0	7,5	9,0 ± 0,9

Tabla 38. Índice cardíaco (l/min.m<sup>2</sup>) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE	
BASAL 1	A	4,52	3,52	1,66	2,82	2,03	1,95	2,30	2,34	2,38	2,66 ± 0,3
	B	7,21	7,18	4,55	4,46	4,03	3,74	5,29	3,83	4,91	5,02 ± 0,4
	C	1,79	1,87	1,29	1,32	1,45	0,82	1,18	1,00	0,98	1,30 ± 0,1
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	4,50	3,11	2,88	3,37	3,04	3,15	3,30	3,52	5,46	3,59 ± 0,3
	B	6,58	5,33	4,47	4,46	4,77	4,11	5,60	3,92	7,02	5,14 ± 0,4
	C	2,25	1,88	1,23	1,85	1,67	1,37	1,67	1,36	1,44	1,63 ± 0,1
INHALACION DE NO	A	3,00	3,00	3,00	2,72	3,41	3,07	2,56	3,83	4,32	3,20 ± 0,2
	B	4,08	5,33	5,00	4,09	6,20	3,66	5,05	4,38	5,85	4,84 ± 0,3
	C	2,20	1,86	1,38	2,20	1,74	1,68	2,18	1,57	2,51	1,92 ± 0,1
BASAL 2	A	-	2,58	3,11	2,83	2,62	2,96	2,86	1,66	4,18	2,85 ± 0,2
	B	2,09	1,78	2,04	1,68	2,62	1,84	1,76	1,39	2,52	1,96 ± 0,1
	C	3,33	2,70	3,97	2,72	3,79	2,93	3,47	1,85	4,26	3,22 ± 0,2
INFUSION DE LNAME	A	-	1,59	1,06	-	1,60	1,22	1,14	1,12	1,84	1,36 ± 0,1
	B	3,59	2,62	1,52	2,51	2,24	2,75	1,71	2,22	2,56	2,41 ± 0,2
	C	5,05	3,45	2,99	3,07	3,75	3,05	3,61	2,44	4,66	3,56 ± 0,3
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	1,97	1,57	-	1,63	1,20	1,44	1,44	1,52	1,90	1,58 ± 0,1
	B	1,82	2,66	2,32	2,10	2,64	2,34	1,83	1,90	2,86	2,27 ± 0,1
	C	3,88	3,18	2,55	2,88	3,33	2,60	3,07	2,08	4,79	3,14 ± 0,3

**Tabla 39. Resistencias vasculares sistémicas (mmHg/ml/min) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.**

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA±EE	
BASAL 1	A	19,74	37,87	60,59	25,17	47,05	44,32	44,79	39,28	33,94	39,2±4,0
	B	12,61	12,16	22,16	14,10	25,31	22,47	17,12	21,47	16,50	18,2±1,6
	C	45,66	43,04	56,89	54,66	53,21	76,50	55,43	74,00	54,40	57,1±3,7
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	17,27	38,20	28,40	23,07	32,02	26,20	31,91	26,37	16,81	26,7±2,3
	B	13,82	16,24	20,00	15,12	19,10	15,73	17,98	21,50	13,90	17,0±0,9
	C	29,74	49,10	32,00	27,81	45,89	30,53	40,3	27,81	49,72	36,9±3,0
INHALACION DE NO	A	24,59	38,84	30,32	16,77	27,56	20,53	39,33	23,78	19,21	26,8±2,7
	B	19,07	19,97	18,68	12,23	12,87	18,34	18,61	19,15	13,79	16,9±1,0
	C	24,62	27,92	25,59	20,31	26,47	18,04	30,98	25,64	27,74	25,2±1,3
BASAL 2	A	-	28,99	29,55	16,25	33,22	22,16	35,52	38,83	18,42	27,8±2,8
	B	32,01	37,90	53,41	29,00	36,80	49,10	58,98	64,73	43,43	40,0±4,5
	C	31,77	29,90	35,33	28,61	25,11	28,91	26,48	48,26	22,73	30,8±2,5
INFUSION DE LNAME	A	-	49,73	68,46	-	60,90	50,00	68,28	71,94	47,86	52,1±8,1
	B	27,16	37,75	55,91	40,45	41,60	33,33	57,00	41,39	33,66	40,9±3,3
	C	20,12	27,73	32,05	31,14	25,05	26,61	24,94	34,65	19,98	26,9±1,7
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	40,83	45,98	-	40,05	33,21	47,15	68,75	37,76	45,85	44,9±3,7
	B	47,29	33,22	28,97	39,16	33,49	37,89	56,77	50,00	32,09	39,9±3,1
	C	22,83	36,30	13,18	13,44	25,64	15,09	31,75	32,55	17,92	23,2±2,9

Tabla 40. Resistencias vasculares pulmonares (mmHg/ml/min) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ±EE	
BASAL 1	A	1,44	2,37	4,92	3,77	4,20	2,10	2,23	3,92	3,97	3,21±0,4
	B	1,25	1,75	1,98	3,15	2,96	2,19	1,45	1,68	2,88	2,14±0,2
	C	1,82	4,03	5,69	6,00	4,11	6,00	3,26	5,20	5,60	4,63±0,5
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	2,00	2,51	3,12	2,60	2,80	1,55	2,58	2,86	2,38	2,48±0,1
	B	1,49	2,12	2,75	2,16	2,85	1,99	2,05	2,46	1,79	2,18±0,1
	C	3,46	5,08	6,66	3,79	7,17	3,59	3,57	3,55	4,91	4,64±0,5
INHALACION DE NO	A	1,63	1,96	2,73	1,93	2,75	1,33	2,66	2,10	2,10	2,12±0,2
	B	1,90	1,63	2,45	2,14	2,75	2,01	1,69	1,74	1,61	1,99±0,1
	C	2,42	3,60	4,16	3,98	5,39	2,92	3,13	3,07	2,97	3,51±0,3
BASAL 2	A	-	3,25	2,63	4,95	5,55	2,21	2,98	6,79	2,34	3,83±0,6
	B	5,90	8,73	7,63	7,71	8,79	5,80	11,40	11,56	8,75	8,47±0,7
	C	7,45	7,63	4,33	7,71	6,75	5,02	11,45	10,00	7,20	7,50±0,7
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	-	16,4	13,07	-	14,09	10,40	19,40	11,51	9,82	11,8±2,0
	B	2,59	3,73	7,53	5,24	7,25	1,48	5,25	5,07	3,40	4,61±0,7
	C	2,75	4,13	4,93	4,28	5,46	2,15	3,07	5,28	2,69	3,86±0,4
BASAL 3	A	4,16	7,21	-	6,98	10,71	4,54	5,05	5,05	3,73	5,92±0,8
	B	7,43	8,22	7,77	10,00	10,67	3,85	8,41	10,80	5,37	8,05±0,8
	C	3,38	5,80	2,56	6,40	7,25	2,51	6,82	6,68	2,71	4,90±0,7

Tabla 41. Volumen sistólico (ml/latido) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

Nº oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE	
BASAL 1	A	30	37	13	26	18	21	22	19	25	23 ± 2,3
	B	40	65	49	38	39	38	41	34	40	43 ± 3,0
	C	9	17	12	13	16	9	12	10	12	12 ± 0,9
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	30	25	20	32	27	36	21	21	41	28 ± 2,4
	B	40	44	27	42	37	42	33	30	50	38 ± 2,4
	C	10	16	10	22	11	16	13	12	16	14 ± 1,3
INHALACION DE NO	A	20	30	17	34	28	33	19	29	33	27 ± 2,1
	B	25	36	25	46	35	37	32	32	41	34 ± 2,2
	C	20	21	11	28	9	19	15	19	20	18 ± 1,8
BASAL 2	A	-	27	21	34	23	33	21	10	30	25 ± 2,7
INFUSION DE LNAME	A	18	20	18	18	21	22	13	11	24	18 ± 1,3
	B	28	28	28	29	31	31	20	14	39	27 ± 2,3
	C	-	15	8	-	16	12	7	9	13	11 ± 1,3
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	21	25	10	24	21	31	15	18	23	21 ± 2,0
	B	32	29	17	28	33	36	24	19	38	28 ± 2,4
	C	18	16	-	17	7	17	10	10	15	14 ± 1,4
BASAL 3	A	14	21	14	19	21	28	14	12	23	18 ± 1,7
L-ARGININA	A	23	33	13	36	23	31	19	14	35	25 ± 2,9

Tabla 42. Índice de volumen sistólico (ml/lat.m<sup>2</sup>) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA+EE	
BASAL 1	A	25	31	11	23	15	16	19	15	20	22±1,8
	B	33	55	40	33	33	31	35	27	31	35±2,6
	C	7	14	10	11	14	7	10	8	9	12±0,9
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	25	---	16	28	23	30	18	17	32	24±2,1
	B	40	44	27	42	37	42	33	30	50	38±2,4
	C	8	13	8	19	9	13	11	10	13	14±1,3
INHALACION DE NO	A	16	25	14	30	24	27	16	23	26	22±1,8
	B	20	30	20	40	30	30	27	26	32	34±2,2
	C	16	18	9	25	8	16	13	15	16	18±1,8
BASAL 2	A	-	23	17	30	20	27	18	8	24	25±2,7
	A	15	17	15	16	18	18	11	9	19	18±1,3
	B	23	23	23	25	26	25	17	11	31	27±2,3
LNAME MAS INHALACION DE NO	C	-	13	7	-	14	10	6	7	10	11±1,3
	A	17	21	8	21	18	25	13	14	18	17±1,6
	B	26	24	14	25	28	29	20	15	30	28±2,4
BASAL 3	C	15	13	-	15	6	14	8	8	12	14±1,4
	A	12	18	12	17	18	23	12	10	18	15±1,4
	A	19	28	10	32	20	25	16	11	28	21±2,5

**Tabla 43. Índice de trabajo sistólico ventrículo izquierdo (gr.min/m<sup>2</sup>/latido) del grupo experimental en los diferentes tiempos estudiados, con gasto cardíaco normal.**

N° OVEJA	BAS 1	LPB	NO	BAS 2	LNAME	LNAME + NO	BAS 3	LARG
1	39	35	22	-	28	28	17	28
2	45	30	37	31	23	33	33	39
3	18	23	22	26	27	12	13	6
4	31	33	21	25	23	33	22	21
5	24	36	45	34	28	27	26	28
6	23	40	29	29	27	38	34	17
7	30	29	26	28	19	20	20	25
8	23	26	36	9	14	22	16	13
9	29	52	39	33	36	30	30	42
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>29 ± 2,8</b>	<b>34 ± 2,8</b>	<b>31 ± 2,9</b>	<b>27 ± 2,7</b>	<b>25 ± 2,0</b>	<b>27 ± 2,6</b>	<b>23 ± 2,5</b>	<b>24 ± 3,8</b>

Media ± desviación estándar

**BAS 1:** basal tras anestesia e instrumentación; **LPB:** después del lavado pulmonar bilateral; **NO:** durante la inhalación de NO. **BAS 2:** después de suspender la inhalación de NO; **LNAME:** después de administrar N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina; **LNAME + NO:** durante la inhalación de NO tras LNAME; **BAS 3:** después de suspender la inhalación de NO; **LARG:** después de administrar L-arginina.

**Resultados**

**Tabla 44. Índice de trabajo sistólico ventrículo derecho (gr.min/m<sub>2</sub>/latido) del grupo experimental en los diferentes tiempos estudiados, con gasto cardíaco normal.**

N° OVEJA	BAS 1	LPB	NO	BAS 2	LNAME	LNAME +NO	BAS 3	LARG
1	2	1	-	-	3	3	2	4
2	4	4	3	4	4	4	3	7
3	2	2	2	2	4	2	2	2
4	4	5	3	4	5	4	4	6
5	2	4	3	2	6	4	7	8
6	2	4	2	4	3	3	3	3
7	2	3	3	4	4	2	3	6
8	3	3	4	2	2	3	4	3
9	2	6	3	3	7	3	4	5
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>2,55 ± 0,29</b>	<b>3,55 ± 0,50</b>	<b>2,87 ± 0,22</b>	<b>3,12 ± 0,35</b>	<b>4,22 ± 0,52</b>	<b>3,11 ± 0,26</b>	<b>3,55 ± 0,50</b>	<b>4,88 ± 0,67</b>

Media ± error estándar

**BAS 1:** basal tras anestesia e instrumentación; **LPB:** después del lavado pulmonar bilateral; **NO:** durante la inhalación de NO; **BAS 2:** después de suspender la inhalación de NO; **LNAME:** después de administrar N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina; **LNAME + NO:** durante la inhalación de NO tras LNAME; **BAS 3:** después de suspender la inhalación de NO; **LARG:** después de administrar L-arginina.

**Resultados**

**Tabla 45. Temperatura (°C) del grupo experimental en los diferentes tiempos estudiados, con gasto cardíaco normal.**

N° OVEJA	BAS 1	LBP	NO	BAS 2	LNAME	LNAME +NO	BAS 3	LARG
1	36,7	39,0	39,0	-	37,6	38,4	-	38,6
2	37,8	38,4	38,4	37,6	37,9	37,7	37,0	37,0
3	38,9	39,0	38,6	37,9	38,4	38,3	37,9	38,4
4	38,5	38,9	37,8	38,5	37,9	37,0	37,4	37,3
5	37,2	38,5	37,8	38,7	39,0	38,9	38,2	37,7
6	38,2	37,9	39,0	38,0	37,8	38,1	37,3	37,0
7	37,0	38,0	37,7	37,5	37,8	37,9	37,9	37,2
8	38,2	37,6	37,4	38,7	38,2	37,4	37,9	38,0
9	37,8	37,4	38,0	37,9	37,8	37,8	37,0	37,0
<b>MEDIA ±E.E.</b>	<b>37,8 ±0,24</b>	<b>38,3 ±0,20</b>	<b>38,1 ±0,19</b>	<b>38,1 ±0,16</b>	<b>38,0 ±0,14</b>	<b>37,9 ±0,18</b>	<b>37,5 ±0,14</b>	<b>37,5 ±0,20</b>

Media ± error estándar

**BAS 1:** basal tras anestesia e instrumentación; **LBP:** después del lavado pulmonar bilateral; **NO:** durante la inhalación de NO; **BAS 2:** después de suspender la inhalación de NO; **LNAME:** después de administrar N<sup>6</sup>-nitro-L-arginina; **LNAME +NO:** durante la inhalación de NO tras LNAME; **BAS 3:** después de suspender la inhalación de NO; **LARG:** después de administrar L-arginina.

**Tabla 46. Fracción inspiratoria de oxígeno (%) del grupo experimental en los diferentes tiempos estudiados.**

N° OVEJA	BAS 1	LPB	NO	BAS 2	LNAME	LNAME +NO	BAS 3	LARG
1	90	90	87	-	88	87	87	87
2	90	90	85	85	89	90	85	89
3	90	86	86	89	90	85	89	88
4	89	89	85	86	84	84	89	90
5	89	85	85	87	87	87	86	86
6	90	90	87	90	90	85	90	87
7	90	90	85	89	90	85	88	88
8	90	90	85	89	89	85	87	87
9	90	90	85	86	87	85	88	88
<b>MEDIA ±E.E.</b>	<b>89 ±0,001</b>	<b>88 ±0,006</b>	<b>85 ±0,002</b>	<b>87 ±0,006</b>	<b>88 ±0,006</b>	<b>85 ±0,003</b>	<b>87 ±0,004</b>	<b>87 ±0,004</b>

Media ± error estándar

**BAS 1:** basal tras anestesia e instrumentación; **LPB:** después del lavado pulmonar bilateral; **NO:** durante la inhalación de NO; **BAS 2:** después de suspender la inhalación de NO; **LNAME:** después de administrar N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina; **LNAME + NO:** durante la inhalación de NO tras LNAME; **BAS 3:** después de suspender la inhalación de NO; **LARG:** después de administrar L-arginina.

**Resultados**

**Tabla 47. Presión inspiratoria máxima vía aérea (cmH<sub>2</sub>O) del grupo experimental en los diferentes tiempos estudiados, con gasto cardíaco normal.**

Nº OVEJA	BAS 1	LPB	NO	BAS 2	LNAME	LNAME +NO	BAS 3	LARG
1	21	32	30	-	37	36	35	34
2	17	27	30	35	35	35	37	37
3	23	27	30	32	42	39	50	50
4	20	27	27	34	31	32	32	34
5	25	32	32	34	35	37	37	37
6	24	31	29	29	32	31	32	35
7	16	27	31	29	29	33	31	30
8	19	26	29	28	30	38	32	29
9	22	27	31	31	31	36	34	35
<b>MEDIA ±E.E.</b>	<b>21 ±1,0</b>	<b>29 ±0,8</b>	<b>30 ±0,5</b>	<b>31 ±0,9</b>	<b>34 ±1,4</b>	<b>35 ±0,8</b>	<b>36 ± 1,9</b>	<b>36 ±2.0</b>

Media ± error estándar

**BAS 1:** basal tras anestesia e instrumentación; **LPB:** después del lavado pulmonar bilateral; **NO:** durante la inhalación de NO; **BAS 2:** después de suspender la inhalación de NO; **LNAME:** después de administrar N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina; **LNAME+NO:** durante la inhalación de NO tras LNAME; **BAS 3:** después de suspender la inhalación de NO; **LARG:** después de administrar L-arginina.

Tabla 48. pH arterial del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE	
BASAL 1	A	7,38	7,48	7,49	7,45	7,54	7,47	7,53	7,49	7,47	7,47 ± 0,01
	B	7,40	7,41	7,42	7,47	7,54	7,50	7,50	7,50	7,45	7,46 ± 0,01
	C	7,35	7,48	7,46	7,53	7,49	7,52	7,53	7,54	7,50	7,48 ± 0,01
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	7,28	7,29	7,20	7,36	7,38	7,34	7,41	7,44	7,38	7,34 ± 0,02
	B	7,30	7,31	7,21	7,37	7,41	7,30	7,40	7,44	7,38	7,34 ± 0,02
	C	7,31	7,31	7,31	7,42	7,41	7,35	7,40	7,52	7,43	7,38 ± 0,02
INHALACION DE NO	A	7,37	7,33	7,33	7,41	7,39	7,31	7,44	7,46	7,42	7,38 ± 0,01
	B	7,38	7,36	7,33	7,37	7,38	7,33	7,43	7,46	7,40	7,38 ± 0,01
	C	7,36	7,36	7,38	7,40	7,40	7,31	7,44	7,50	7,44	7,39 ± 0,01
BASAL 2	A	-	7,32	7,32	7,33	7,38	7,25	7,35	7,42	7,40	7,34 ± 0,02
INFUSION DE LNAME	A	7,31	7,34	7,34	7,34	7,31	7,30	7,33	7,38	7,40	7,33 ± 0,01
	B	-	7,24	7,24	7,28	7,32	7,31	7,32	7,35	7,37	7,30 ± 0,01
	C	7,36	7,20	7,31	-	7,36	7,34	7,35	7,39	7,37	7,33 ± 0,02
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	7,33	7,29	7,26	7,28	7,33	7,32	7,37	7,40	7,34	7,32 ± 0,01
	B	7,34	7,27	7,24	7,33	7,33	7,30	7,41	7,43	7,33	7,33 ± 0,02
	C	7,36	7,29	-	7,36	7,32	7,32	7,39	7,47	7,31	7,35 ± 0,02
BASAL 3	A	-	7,26	7,18	7,35	7,30	7,30	7,33	7,27	7,28 ± 0,01	
L-ARGININA	A	7,31	7,26	7,17	7,27	7,24	7,26	7,32	7,26	7,26 ± 0,19	

Tabla 49. pH en sangre venosa mixta del grupo experimental a tres niveles de gasto cardiaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE	
BASAL 1	A	7,35	7,44	7,44	7,41	7,48	7,42	7,49	7,45	7,43	7,43 ± 0,01
	B	7,36	7,40	7,42	7,43	7,49	7,45	7,49	7,46	7,42	7,43 ± 0,01
	C	7,30	7,41	7,42	7,45	7,42	7,43	7,43	7,46	7,40	7,41 ± 0,01
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	7,26	7,21	7,18	7,33	7,34	7,33	7,38	7,40	7,35	7,30 ± 0,02
	B	7,26	7,40	7,20	7,35	7,38	7,30	7,39	7,41	7,36	7,33 ± 0,02
	C	7,27	7,25	7,23	7,39	7,37	7,33	7,36	7,41	7,38	7,33 ± 0,02
INHALACION DE NO	A	7,33	7,28	7,28	7,39	7,35	7,25	7,37	7,42	7,39	7,34 ± 0,01
	B	7,35	7,32	7,30	7,34	7,34	7,30	7,41	7,41	7,39	7,35 ± 0,01
	C	7,30	7,33	7,31	7,35	7,34	7,25	7,38	7,44	7,40	7,34 ± 0,01
BASAL 2	A	-	7,29	7,24	7,30	7,33	7,23	7,34	7,40	7,38	7,31 ± 0,02
INFUSION DE LNAME	A	7,29	7,21	7,29	7,30	7,28	7,25	7,29	7,35	7,36	7,29 ± 0,01
	B	-	7,21	7,26	7,26	7,29	7,27	7,30	7,33	7,35	7,28 ± 0,01
	C	7,32	7,15	7,25	-	7,31	7,25	7,27	7,36	7,19	7,26 ± 0,02
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	7,29	7,24	7,21	7,28	7,30	7,27	7,32	7,35	7,30	7,30 ± 0,01
	B	7,32	7,29	7,21	7,30	7,30	7,26	7,37	7,40	7,30	7,30 ± 0,01
	C	7,32	7,25	-	7,31	7,25	7,26	7,32	7,42	7,28	7,30 ± 0,01
BASAL 3	A	-	7,23	7,13	7,31	7,27	7,26	7,32	7,25	7,25 ± 0,02	
L-ARGININA	A	7,29	7,24	7,09	7,24	7,22	7,23	7,21	7,30	7,25	7,23 ± 0,02

Tabla 50. Presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial (mmHg) a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE	
BASAL 1	A	32,8	29,4	35,8	40,2	28,9	32,3	23,6	37,1	31,6	32,4 ± 1,6
	B	31,2	33,9	33,5	37,9	26,4	30,4	27,5	34,7	34,4	32,2 ± 1,2
	C	34,2	28,6	31,3	29,4	26,8	27,7	27,8	29,4	28,5	29,3 ± 0,7
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	39,3	43,8	51,1	39,0	34,9	38,3	32,4	38,6	39,1	39,6 ± 1,7
	B	40,5	36,4	51,7	40,2	33,2	46,5	32,4	38,4	39,4	39,8 ± 2,0
	C	39,3	39,1	37,4	35,0	31,8	40,5	29,2	29,0	32,8	34,9 ± 1,4
INHALACION DE NO	A	29,4	29,2	34,9	36,3	35,0	42,5	26,8	34,6	33,3	33,5 ± 1,5
	B	32,7	28,2	32,7	37,7	32,7	42,5	27,8	34,3	31,8	33,3 ± 1,5
	C	32,3	27,0	32,7	34,8	30,6	45,5	26,5	32,4	29,7	32,3 ± 1,8
BASAL 2	A	-	35,2	37,9	43,8	34,0	50,8	33,0	40,5	36,8	39,0 ± 2,0
	B	35,4	38,8	35,5	41,0	39,4	47,1	33,2	43,1	38,6	39,1 ± 1,4
	C	-	38,8	36,6	37,9	36,0	44,9	34,7	46,2	41,9	39,6 ± 1,5
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	30,0	45,8	36,6	-	33,5	40,6	31,9	42,1	38,2	37,3 ± 1,9
	B	33,3	28,9	37,6	40,1	35,3	43,0	28,4	39,2	43,2	36,5 ± 1,8
	C	28,7	32,2	39,2	37,3	35,4	43,2	27,0	35,5	43,0	35,7 ± 1,9
BASAL 3	A	-	30,8	-	31,9	33,9	42,4	27,4	34,2	45,7	34,6 ± 2,2
	B	36,2	36,2	46,2	36,4	39,2	45,6	36,0	51,9	54,6	43,2 ± 2,6
	C	36,8	36,8	53,6	43,4	43,3	49,0	39,7	49,9	51,2	44,7 ± 2,1

**Tabla 51. Presión parcial de anhídrido carbónico en sangre venosa mixta (mmHg) a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.**

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE	
BASAL 1	A	34,9	33,2	44,1	46,9	33,7	38,6	34,2	40,9	38,4	38,3 ± 1,6
	B	35,6	37,8	39,4	40,6	31,0	33,4	32,0	34,3	39,6	35,9 ± 1,1
	C	41,8	35,7	41,3	38,4	32,3	35,5	39,5	35,4	40,7	37,8 ± 1,0
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	50,6	47,3	50,9	45,6	39,4	42,9	36,5	38,6	43,8	43,9 ± 1,7
	B	48,0	38,1	53,3	42,6	35,8	47,7	34,3	37,1	40,2	35,9 ± 1,1
	C	48,0	46,6	49,0	41,4	38,5	45,0	36,3	36,8	42,0	42,6 ± 1,5
INHALACION DE NO	A	36,3	38,3	43,7	39,8	36,6	56,3	33,8	37,4	41,1	40,3 ± 2,2
	B	35,0	31,4	40,9	40,6	37,1	50,4	28,5	43,4	37,8	37,3 ± 2,1
	C	39,7	34,6	41,3	41,6	39,8	56,3	35,2	36,3	38,3	40,3 ± 2,1
BASAL 2	A	-	38,4	41,4	49,7	39,7	58,5	37,6	39,8	41,2	43,2 ± 2,5
	A	39,4	42,3	45,6	46,9	44,5	57,6	41,0	44,9	45,7	45,3 ± 1,7
	B	-	42,3	42,3	44,1	41,3	50,3	37,9	46,3	44,2	43,5 ± 1,2
C	37,7	53,6	45,8	-	41,5	55,8	43,1	41,8	45,0	45,5 ± 2,1	
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	37,6	36,8	47,6	41,9	41,9	50,3	37,8	45,5	51,9	43,4 ± 1,8
	B	37,8	40,2	44,9	42,1	40,6	51,7	31,7	36,6	49,8	41,7 ± 2,1
	C	39,3	35,9	-	39,7	46,6	50,3	37,5	35,5	53,6	42,3 ± 2,4
BASAL 3	A	-	40,4	54,3	43,7	43,2	48,7	44,9	46,8	61,5	47,9 ± 2,4
	A	39,8	39,5	69,4	50,2	46,8	55,0	46,8	50,1	59,3	50,7 ± 3,1

**Tabla 52. Presión parcial de oxígeno en sangre arterial (mmHg) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardiaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.**

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA±EE	
BASAL 1	A	468	518	482	534	471	444	521	455	462	484±11
	B	451	498	449	541	459	441	476	416	447	464±12
	C	357	527	413	471	421	436	526	381	458	443±19
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	39	61	61	75	74	74	78	53	93	68±5
	B	74	64	72	88	95	78	119	98	110	89±6
	C	74	50	71	96	86	57	100	57	80	75±6
INHALACION DE NO	A	191	105	81	107	122	108	159	74	90	115±13
	B	125	88	88	129	139	89	160	67	108	110±10
	C	161	65	87	189	123	116	170	50	107	119±15
BASAL 2	A	-	50	80	66	108	129	239	65	138	109±22
	B	67	65	76	121	67	132	214	48	192	109±20
	C	70	51	52	73	87	90	162	48	107	82±12
INFUSION DE LNAME	A	-	47	50	-	94	127	102	46	97	70±14
	B	188	296	76	251	244	282	221	77	118	195±28
	C	226	223	743	213	213	296	289	97	123	195±26
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	233	212	-	297	139	315	188	89	87	195±30
	B	-	57	53	201	97	264	239	46	66	128±32
	C	137	45	45	86	80	143	179	52	84	95±16

Tabla 53. Presión parcial de oxígeno en sangre venosa mixta (mmHg) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE	
BASAL 1	A	67	54	42	65	49	43	48	45	50	51 ± 3
	B	73	74	73	69	57	49	64	51	70	65 ± 3
	C	43	37	38	33	31	30	36	26	31	34 ± 2
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	35	40	44	42	43	40	43	37	55	42 ± 2
	B	49	44	55	49	52	46	56	42	60	50 ± 2
	C	34	33	33	40	36	23	29	20	33	31 ± 2
INHALACION DE NO	A	48	41	48	43	46	42	43	39	49	44 ± 1
	B	50	45	57	49	63	44	56	36	54	50 ± 2
	C	43	24	25	42	29	28	28	25	41	32 ± 2
BASAL 2	A	-	30	49	42	37	42	45	43	56	43 ± 3
	B	38	24	36	39	35	36	38	29	49	36 ± 2
	C	31	40	38	45	41	45	58	34	53	43 ± 3
INFUSION DE LNAME	A	-	18	20	-	28	24	25	24	37	22 ± 3
	B	53	50	31	57	49	45	34	36	47	45 ± 3
	C	50	56	50	59	69	52	56	41	57	54 ± 2
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	34	42	-	44	28	33	26	33	37	34 ± 2
	B	-	31	38	48	46	44	40	30	42	40 ± 2
	C	50	31	19	48	46	46	57	37	54	43 ± 4

Resultados

Tabla 54. Bicarbonato arterial (m.mol/L) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardiaco: normal (A), elevado (B) y reducido (C).											
N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ±EE	
BASAL 1	A	19,5	22,0	22,4	27,7	24,8	23,5	20,7	28,5	23,3	23,6 ± 0,9
	B	19,2	21,4	21,9	27,5	22,5	23,6	21,6	27,3	24,1	23,2 ± 0,9
	C	18,6	21,3	22,2	24,6	20,3	22,6	23,7	25,3	22,2	22,3 ± 0,7
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	22,3	17,7	19,7	22,2	20,4	20,7	20,6	26,2	23,1	21,4 ± 0,8
	B	19,7	17,7	20,7	23,2	20,9	22,9	20,2	26,5	23,5	21,7 ± 0,8
	C	19,6	17,2	18,6	22,9	20,2	22,5	17,7	26,4	21,7	20,7 ± 0,9
INHALACION DE NO	A	17,2	15,6	18,2	23,1	21,3	23,0	18,4	24,7	21,4	20,3 ± 1,0
	B	19,6	15,8	20,1	21,8	19,4	22,5	18,2	24,8	20,0	20,2 ± 0,8
	C	18,2	16,0	19,4	21,4	19,0	23,0	18,1	25,1	20,3	20,0 ± 0,9
BASAL 2	A	-	18,2	19,6	23,1	19,9	22,3	18,4	26,4	23,0	21,3 ± 1,0
INFUSION DE LNAME	A	17,9	16,8	19,3	21,9	19,6	22,8	17,6	26,1	23,7	20,6 ± 1,0
	B	-	16,9	18,3	17,8	18,7	22,5	18,3	25,9	24,5	20,3 ± 1,2
	C	17,2	17,8	18,3	-	18,9	21,7	17,6	25,9	22,5	19,9 ± 1,0
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	17,9	15,4	16,3	18,7	18,7	21,9	16,4	24,7	23,3	19,2 ± 1,1
	B	15,5	14,8	16,9	19,5	18,4	21,2	17,1	23,5	23,5	18,9 ± 1,0
	C	17,6	15,0	-	18,0	17,3	21,4	16,9	25,0	23,5	19,3 ± 1,2
BASAL 3	A	-	16,2	17,0	19,8	19,2	22,6	17,9	27,4	25,3	20,6 ± 1,4
L-ARGININA	A	18,1	17,0	19,6	20,1	18,4	21,1	17,9	26,1	23,2	20,1 ± 0,9

**Tabla 55. Bicarbonato en sangre venosa mixta (m.mol/L) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardiaco. A: normal, B: elevado y C: reducido.**

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE	
BASAL 1	A	20,4	22,2	29,6	29,5	24,9	25,2	25,9	28,9	25,8	25,8 ± 1,0
	B	20,0	23,4	25,6	26,6	23,7	23,0	25,0	24,7	25,9	21,9 ± 0,7
	C	20,5	22,7	25,5	26,5	20,7	23,7	26,6	25,2	25,5	24,1 ± 0,7
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	22,8	19,0	18,9	24,1	21,2	22,5	21,6	23,7	24,5	22,0 ± 0,6
	B	21,7	17,9	20,7	23,5	21,3	23,3	20,8	25,6	23,1	21,9 ± 0,7
	C	22,2	20,3	20,5	24,7	22,4	23,4	20,6	23,5	25,1	22,5 ± 0,6
INHALACION DE NO	A	19,4	18,1	20,5	24,1	20,3	25,2	19,9	24,3	25,0	21,8 ± 0,9
	B	19,3	16,2	20,4	21,8	20,1	24,8	18,3	21,8	23,3	20,6 ± 0,8
	C	19,7	18,2	20,6	22,9	21,5	25,2	20,8	24,5	23,8	21,9 ± 0,7
BASAL 2	A	-	18,7	19,8	24,6	20,7	24,6	20,3	25,0	24,4	22,2 ± 0,9
	B	-	16,9	18,8	19,7	19,7	23,2	18,9	24,9	25,7	20,9 ± 1,1
	C	19,4	18,5	20,0	-	21,0	24,5	19,8	26,0	23,9	21,6 ± 0,9
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	18,4	15,6	18,5	19,9	20,7	23,3	19,6	25,2	23,6	20,5 ± 1,0
	B	19,5	16,7	18,0	20,5	19,7	23,2	18,3	22,8	24,8	20,3 ± 0,8
	C	20,2	16,9	-	19,9	20,5	22,6	19,6	23,0	25,2	20,9 ± 0,8
BASAL 3	A	-	18,6	18,2	21,8	19,8	22,4	20,4	24,1	27,1	21,5 ± 1,0
	L-ARGININA	A	19,2	17,0	20,9	21,6	19,1	22,1	19,0	25,1	21,1 ± 0,9

Tabla 56. Exceso de base arterial (m.mol/L) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardiaco: normal (A), elevado (B) y reducido (C).

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE	
BASAL 1	A	-4,7	0,6	5,2	4,2	4,5	1,6	2,0	6,1	1,5	2,3 ± 1,0
	B	-3,9	-1,8	-1,0	4,6	2,6	2,4	0,8	5,4	1,5	1,1 ± 1,0
	C	-5,7	0,1	0,3	4,0	-0,5	2,1	3,5	4,9	1,3	1,1 ± 1,0
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	-4,7	-9,9	-8,9	-1,4	-3,5	-4,2	-2,4	2,8	-1,2	-3,7 ± 1,3
	B	-6,2	-6,8	-7,6	-1,4	-2,2	-3,5	-3,0	3,3	-0,8	-3,1 ± 1,1
	C	-6,0	-9,3	-6,8	-0,2	-2,7	-2,5	-5,1	2,8	-1,0	-3,4 ± 1,2
INHALACION DE NO	A	-6,0	-8,3	-6,6	-0,4	-2,4	-3,2	-3,3	2,3	-1,5	-3,2 ± 1,0
	B	-3,9	-7,6	-5,0	-2,6	-4,2	-3,0	-3,7	2,4	-2,9	-3,3 ± 0,8
	C	-5,7	-6,8	-4,2	-2,2	-3,9	-3,2	-3,4	3,5	-1,7	-3,0 ± 0,9
BASAL 2	-	-6,6	-5,6	-2,5	-3,9	-5,3	-5,6	2,5	-0,6	-3,4 ± 1,0	
INFUSION DE LNAME	A	-7,2	-9,7	-5,2	-3,4	-6,0	-3,7	-6,9	1,4	-0,4	-4,5 ± 1,1
	B	-	-9,7	-7,3	-8,1	-4,2	-3,7	-6,4	0,4	-0,3	-4,9 ± 1,2
	C	-6,3	-10,0	-7,0	-	-5,1	-3,5	-6,5	1,5	-1,8	-4,8 ± 1,2
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	-6,5	-10,8	-9,5	-7,5	-5,6	-4,0	-6,8	0,8	-2,2	-5,8 ± 1,1
	B	-8,2	-10,6	-9,8	-5,5	-6,4	-4,9	-5,1	0,3	-2,1	-5,8 ± 1,0
	C	-5,9	-10,0	-	-5,8	-7,5	-4,5	-5,6	2,7	-2,6	-4,9 ± 1,3
BASAL 3	-	-10,0	-11,5	-4,8	-6,6	-3,7	-7,4	0,8	-2,3	-5,6 ± 1,4	
L-ARGININA	-7,5	-8,8	-9,6	-6,5	-8,8	-6,4	-8,5	-0,3	-4,3	-6,7 ± 0,9	

Tabla 57. Exceso de base en sangre venosa mixta (m.mol/L) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardiaco: normal (A), elevado (B) y reducido (C).

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA±EE
BASAL 1	A	-4,1	-0,5	5,4	4,5	1,6	3,9	5,4	2,4	2,5±1,0
	B	-4,2	-0,4	1,8	2,7	0,5	3,3	2,3	2,1	1,1±0,7
	C	-5,5	-0,7	1,1	3,3	-2,1	0,6	3,1	2,6	0,4±0,9
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	-4,6	-8,9	-9,9	-1,7	-3,9	-3,1	-2,3	-0,3	-3,9±1,1
	B	-5,5	-8,0	-8,0	-1,7	-2,6	-3,3	-2,7	0,1	-3,7±0,9
	C	-5,0	-7,1	-7,3	0,2	-1,9	-2,5	-3,7	-0,1	-3,0±1,0
INHALACION DE NO	A	-5,4	-7,8	-6,0	-0,1	-4,2	-2,8	-3,8	0,8	-3,1±1,0
	B	-5,0	-8,2	-5,3	-3,3	-4,6	-2,1	-4,1	-1,5	-3,8±0,7
	C	-6,0	-6,5	-5,2	-2,2	-3,6	-2,8	-3,0	1,4	-3,1±0,8
BASAL 2	A	-	-7,0	-6,3	-2,1	-4,6	-4,0	-4,4	0,9	-3,4±1,0
	B	-6,7	-10,7	-4,4	-3,6	-5,8	-3,2	-6,1	-0,6	-4,5±1,1
	C	-5,8	-11,1	-7,3	-	-4,8	-3,6	-6,8	-1,4	-5,3±1,1
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	-7,1	-11,0	-9,7	-6,3	-5,3	-3,9	-5,6	-0,3	-5,6±1,1
	B	-5,7	-0,46	-9,8	-5,5	-6,2	-4,4	-5,3	-0,8	-4,4±1,0
	C	-5,2	-9,0	-	-5,7	-6,7	-4,8	-5,4	-0,2	-4,9±0,9
BASAL 3	A	-	-10,4	-11,7	-4,2	-6,9	-4,7	-6,6	-2,1	-6,0±1,2
	A	-6,7	-9,4	-9,6	-6,1	-8,7	-6,6	-8,8	-1,6	-6,6±0,9

Tabla 58. Saturación arterial de oxígeno (%) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco: normal (A), elevado (B) y reducido (C).

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE
BASAL 1	A	99,8	99,9	99,8	99,9	99,8	99,99	99,8	99,8	99,8 ± 0,01
	B	99,8	99,8	99,8	99,9	99,8	99,9	99,8	99,8	99,8 ± 0,01
	C	99,7	99,9	99,8	99,8	99,8	99,9	99,9	99,8	99,8 ± 0,02
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	59,0	85,9	80,0	92,9	93,4	93,1	95,1	87,4	87,0 ± 3,9
	B	91,4	88,4	87,5	95,5	96,5	93,6	98,0	97,4	93,9 ± 1,3
	C	91,4	74,5	90,5	96,9	95,9	87,6	97,3	92,1	91,3 ± 2,3
INHALACION DE NO	A	91,1	97,0	94,0	97,6	98,1	96,6	99,0	95,5	96,1 ± 0,8
	B	98,0	96,4	95,2	98,3	98,5	95,0	99,0	93,4	96,8 ± 0,6
	C	98,6	92,2	96,0	99,1	98,1	97,2	99,2	88,6	96,3 ± 1,2
BASAL 2	A	-	81,1	94,3	89,5	97,3	97,7	99,5	91,3	93,6 ± 2,1
INFUSION DE LNAME	A	89,8	90,8	93,3	97,8	88,6	98,0	99,3	79,1	92,8 ± 2,2
	B	-	77,3	81,6	91,9	94,9	96,0	98,8	79,0	89,6 ± 3,1
	C	93,5	70,0	77,3	-	96,6	98,1	97,0	78,0	88,4 ± 4,0
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	99,1	99,6	86,5	99,5	99,4	99,5	99,4	95,2	97,3 ± 1,4
	B	99,4	99,3	91,6	99,3	99,2	99,6	99,6	97,4	98,1 ± 0,8
	C	99,4	99,2	-	99,7	98,2	99,6	99,2	97,1	98,4 ± 0,5
BASAL 3	A	-	85,3	75,4	99,3	96,1	99,5	99,4	74,5	90,0 ± 3,7
L-ARGININA	A	98,1	74,6	62,8	95,1	93,2	98,3	99,0	80,1	88,4 ± 4,2

**Tabla 59. Saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (%) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco: normal (A), elevado (B) y reducido (C).**

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE	
BASAL 1	A	92,8	87,9	73,3	88,3	87,5	75,4	80,8	78,0	84,4	83,1 ± 2,2
	B	93,5	94,0	94,0	93,1	90,7	82,8	94,1	87,4	94,0	91,5 ± 1,3
	C	67,5	66,3	65,6	59,2	55,2	58,4	68,9	48,5	57,0	60,7 ± 2,2
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	51,2	61,5	59,9	66,4	70,6	67,0	74,0	67,8	85,7	68,5 ± 4,1
	B	50,4	69,2	74,0	77,9	81,7	73,5	87,4	75,9	88,9	75,4 ± 3,8
	C	50,4	48,3	45,7	59,9	60,9	36,1	50,6	32,8	57,8	49,1 ± 3,2
INHALACION DE NO	A	74,8	65,9	72,8	75,1	77,1	61,6	74,8	72,9	81,8	72,9 ± 1,9
	B	63,9	75,1	83,3	79,5	89,3	67,2	89,3	64,9	85,4	77,5 ± 3,4
	C	63,9	40,4	39,0	69,0	47,7	37,1	52,6	46,3	73,2	52,1 ± 4,4
BASAL 2	A	-	48,9	76,4	65,3	59,8	62,3	76,8	72,7	86,4	68,7 ± 3,6
	A	59,7	35,6	57,1	64,1	52,7	54,3	62,3	49,3	80,2	57,2 ± 4,0
	B	-	61,3	61,8	69,7	64,2	72,1	85,2	57,5	83,4	69,4 ± 3,6
INFUSION DE LNAME	C	55,6	17,5	22,4	-	44,6	33,4	36,4	39,5	55,4	38,1 ± 4,9
	A	81,0	76,9	43,5	85,8	74,1	69,8	57,3	63,4	75,2	69,6 ± 4,3
	B	54,5	85,3	74,2	87,8	89,5	77,5	87,3	75,1	83,6	79,4 ± 3,6
LNAME MAS INHALACION DE NO	C	54,5	67,6	-	74,6	38,5	50,3	41,8	62,7	59,6	56,2 ± 4,3
	A	-	49,0	51,2	77,8	71,7	72,6	65,1	49,5	68,5	63,1 ± 4,0
	A	75,8	49,4	14,7	74,1	69,9	71,2	83,2	59,6	81,3	64,3 ± 7,1

Tabla 60. Mezcla venosa o *shunt* (%) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA±EE	
BASAL 1	A	18,2	8,8	6,0	4,8	12,5	9,7	8,10	10,2	11,9	10±1
	B	21,2	13,8	18,7	5,96	15,4	12,1	17,5	17,8	20,1	16±1
	C	15,2	3,8	9,2	4,8	7,4	7,2	4,5	8,3	6,1	7±1
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	65,2	51,2	58,9	41,7	43,4	42,0	46,6	53,9	55,2	51±3
	B	49,3	54,6	60,7	46,8	47,7	47,2	55,1	35,7	57,7	51±2
	C	32,8	58,0	21,1	33,4	29,6	33,0	25,3	23,7	29,4	32±3
INHALACION DE NO	A	25,2	29,3	40,4	35,5	34,0	27,9	30,9	38,1	47,4	34±2
	B	36,3	40,2	51,9	37,0	50,1	38,8	49,5	36,0	48,5	43±2
	C	21,1	26,8	18,0	22,7	18,0	17,7	19,1	33,6	32,5	23±2
BASAL 2	A	-	48,5	44,8	47,4	25,6	32,8	26,9	49,8	44,5	40±3
	A	32,0	47,5	33,3	25,5	40,0	23,2	21,0	51,7	28,9	34±4
	B	41,7	51,5	60,7	46,0	47,4	23,2	43,9	59,8	45,8	47±4
C	-	44,4	38,6	-	23,9	17,4	20,7	46,4	23,8	27±5	
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	26,9	20,4	35,8	29,4	24,0	19,1	17,4	38,8	32,6	27±2
	B	32,0	35,7	52,6	36,2	43,9	19,1	30,0	35,2	43,2	36±3
	C	14,7	21,2	-	17,5	17,9	10,4	15,2	27,2	28,6	19±2
BASAL 3	A	-	41,5	59,8	28,0	39,5	19,7	19,9	59,1	47,7	39±6
	A	32,9	58,8	41,5	43,1	45,5	30,5	38,0	59,8	53,5	45±3

**Resultados**

**Tabla 61. Contenido arterial de oxígeno (ml/100ml) del grupo experimental en los diferentes tiempos estudiados, con gasto cardíaco normal.**

Nº OVEJA	BAS 1	LPB	NO	BAS 2	LNAME	LNAME + NO	BAS 3	LARG
1	11,51	8,18	14,13	-	12,00	12,88	-	13,31
2	13,79	11,81	13,45	11,13	12,25	14,13	11,57	10,40
3	15,52	13,59	15,99	16,05	12,62	11,68	10,17	8,47
4	17,16	12,18	12,76	11,60	13,49	14,12	13,93	13,01
5	14,32	13,10	13,93	13,76	9,93	11,67	10,87	10,62
6	15,15	12,09	12,63	12,83	11,72	12,34	12,34	11,78
7	13,95	10,95	11,64	11,94	11,98	12,00	12,07	11,83
8	14,23	13,76	15,08	14,39	11,39	12,00	12,07	11,83
9	14,95	13,39	13,35	13,77	14,69	14,25	13,06	13,70
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>14,50 ± 0,50</b>	<b>12,11 ± 0,58</b>	<b>13,66 ± 0,43</b>	<b>13,18 ± 0,57</b>	<b>12,22 ± 0,44</b>	<b>12,97 ± 0,36</b>	<b>11,82 ± 0,44</b>	<b>11,62 ± 0,54</b>

Media ± error estándar

**BAS 1:** basal tras anestesia e instrumentación; **LPB:** después del lavado pulmonar bilateral; **NO:** durante la inhalación de 60 ppm de NO; **BAS 2:** después de suspender la inhalación de NO; **LNAME:** después de administrar N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina; **LNAME + NO:** durante la inhalación de 60 ppm de NO tras LNAME; **BAS 3:** después de suspender la inhalación de NO; **LARG:** después de administrar L-arginina.

*Resultados*

**Tabla 62. Contenido de oxígeno en sangre venosa mixta (ml/100ml) del grupo experimental en los diferentes tiempos estudiados, con gasto cardíaco normal.**

N° OVEJA	BAS 1	LPB	NO	BAS 2	LNAME	LNAME + NO	BAS 3	LARG
1	9,53	7,11	10,37	-	7,96	10,15	-	10,11
2	10,88	8,45	8,91	6,72	12,25	10,35	6,65	6,66
3	10,44	10,17	12,35	12,95	7,68	5,86	6,91	7,01
4	13,96	8,68	9,77	8,45	8,71	11,68	10,58	10,08
5	11,41	9,87	10,79	8,37	5,90	8,29	8,03	7,91
6	10,55	8,66	7,79	8,06	6,37	8,18	8,51	8,35
7	10,31	8,47	8,56	8,79	7,22	6,64	7,54	9,66
8	10,38	10,65	11,46	11,44	7,10	6,64	7,54	9,66
9	11,64	11,77	11,22	11,87	11,55	10,83	9,87	11,71
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>11,00 ± 0,41</b>	<b>9,3 ± 0,47</b>	<b>10,12 ± 0,49</b>	<b>9,58 ± 0,77</b>	<b>7,47 ± 0,64</b>	<b>9,01 ± 0,64</b>	<b>8,14 ± 0,50</b>	<b>8,89 ± 0,54</b>

Media ± error estándar

**BAS 1:** basal tras anestesia e instrumentación; **LPB:** después del lavado pulmonar bilateral; **NO:** durante la inhalación de 60 ppm de NO; **BAS 2:** después de suspender la inhalación de NO; **LNAME:** después de administrar N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina; **LNAME + NO:** durante la inhalación de 60 ppm de NO tras LNAME; **BAS 3:** después de suspender la inhalación de NO; **LARG:** después de administrar L-arginina.

**Resultados**

**Tabla 63. Diferencia de contenido arterio-venoso de oxígeno (ml/100ml) del grupo experimental en los diferentes tiempos estudiados, con gasto cardíaco normal.**

N° OVEJA	BAS 1	LPB	NO	BAS 2	LNAME	LNAME + NO	BAS 3	LARG
1	1,98	1,07	3,76	-	4,04	2,65	-	3,20
2	2,91	3,36	4,54	4,41	7,46	3,78	4,90	3,38
3	5,08	3,43	3,64	3,10	4,94	2,44	3,35	2,93
4	3,26	3,50	3,06	3,15	4,73	2,44	3,35	2,93
5	2,91	3,24	3,14	5,39	4,03	3,38	2,84	2,71
6	4,60	3,43	4,66	4,77	5,33	4,16	3,79	3,43
7	3,64	2,48	3,08	3,15	4,76	5,36	4,53	2,17
8	3,85	3,11	3,62	2,95	4,29	4,64	3,61	2,95
9	3,31	1,62	2,13	1,90	3,14	3,42	3,19	1,99
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>3,50 ± 0,31</b>	<b>2,80 ± 0,29</b>	<b>3,51 ± 0,26</b>	<b>3,60 ± 0,40</b>	<b>4,70 ± 0,40</b>	<b>3,90 ± 0,38</b>	<b>3,70 ± 0,24</b>	<b>2,69 ± 0,22</b>

Media ± error estándar

**BAS 1:** basal tras anestesia e instrumentación; **LPB:** después del lavado pulmonar bilateral; **NO:** durante la inhalación de 60 ppm de NO; **BAS 2:** después de suspender la inhalación de NO; **LNAME:** después de administrar N<sup>6</sup>-nitro-L-arginina; **LNAME + NO:** durante la inhalación de 60 ppm de NO tras LNAME; **BAS 3:** después de suspender la inhalación de NO; **LARG:** después de administrar L-arginina.

**Resultados**

**Tabla 64. Presión alveolar de oxígeno (mmHg) del grupo experimental en los diferentes tiempos estudiados, con gasto cardíaco normal.**

N° OVEJA	BAS 1	LBP	NO	BAS 2	LNAME	LNAME + NO	BAS 3	LARG
1	608	593	591	-	592	449	-	584
2	612	604	576	571	602	577	581	583
3	606	562	578	596	606	552	588	573
4	594	595	562	569	557	558	562	598
5	605	599	571	585	580	585	573	569
6	609	603	574	591	594	563	595	571
7	618	609	579	601	608	577	591	587
8	606	603	571	594	595	566	568	570
9	610	602	572	576	581	562	572	576
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>607 ±2</b>	<b>596 ±5</b>	<b>574 ±3</b>	<b>585 ±4</b>	<b>590 ±5</b>	<b>567 ±4</b>	<b>569 ±9</b>	<b>579 ±3</b>

Media ± error estándar

**BAS 1:** basal tras anestesia e instrumentación; **LBP:** después del lavado pulmonar bilateral; **NO:** durante la inhalación de NO; **BAS 2:** después de suspender la inhalación de NO; **LNAME:** después de administrar N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina; **LNAME + NO:** durante la inhalación de NO tras LNAME; **BAS 3:** después de suspender la inhalación de NO; **LARG:** después de administrar L-arginina.

*Resultados*

**Tabla 65. Diferencia alveolo-arterial de oxígeno (mmHg) del grupo experimental en los diferentes tiempos estudiados, con gasto cardíaco normal.**

<b>N° OVEJA</b>	<b>BAS 1</b>	<b>LPB</b>	<b>NO</b>	<b>BAS 2</b>	<b>LNAME</b>	<b>LNAME + NO</b>	<b>BAS 3</b>	<b>LARG</b>
1	141	554	400	-	525	311	-	447
2	94	543	471	520	537	281	523	538
3	124	501	497	516	530	476	535	528
4	60	520	455	503	436	307	361	511
5	134	525	449	478	513	341	476	489
6	165	529	466	462	462	281	332	392
7	96	531	419	362	393	356	352	408
8	149	550	496	528	543	489	522	518
9	148	509	482	437	389	442	506	492
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>123 ± 11</b>	<b>529 ± 6</b>	<b>459 ± 11</b>	<b>475 ± 19</b>	<b>480 ± 20</b>	<b>365 ± 27</b>	<b>450 ± 30</b>	<b>480 ± 17</b>

Media ± error estándar

**BAS 1:** basal tras anestesia e instrumentación; **LPB:** después del lavado pulmonar bilateral; **NO:** durante la inhalación de NO; **BAS 2:** después de suspender la inhalación de NO; **LNAME:** después de administrar N<sup>o</sup>-nitro-L-arginina; **LNAME + NO:** durante la inhalación de NO tras LNAME; **BAS 3:** después de suspender la inhalación de NO; **LARG:** después de administrar L-arginina.

**Resultados**

**Tabla 66. Cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno del grupo experimental en los diferentes tiempos estudiados, con gasto cardíaco normal.**

<b>N° OVEJA</b>	<b>BAS 1</b>	<b>LPB</b>	<b>NO</b>	<b>BAS 2</b>	<b>LNAME</b>	<b>LNAME + NO</b>	<b>BAS 3</b>	<b>LARG</b>
<b>1</b>	<b>520</b>	<b>44</b>	<b>219</b>	<b>-</b>	<b>76</b>	<b>216</b>	<b>-</b>	<b>157</b>
<b>2</b>	<b>575</b>	<b>68</b>	<b>123</b>	<b>59</b>	<b>73</b>	<b>348</b>	<b>66</b>	<b>52</b>
<b>3</b>	<b>541</b>	<b>71</b>	<b>94</b>	<b>90</b>	<b>84</b>	<b>92</b>	<b>59</b>	<b>51</b>
<b>4</b>	<b>600</b>	<b>84</b>	<b>127</b>	<b>77</b>	<b>144</b>	<b>298</b>	<b>239</b>	<b>96</b>
<b>5</b>	<b>529</b>	<b>83</b>	<b>143</b>	<b>124</b>	<b>77</b>	<b>280</b>	<b>113</b>	<b>94</b>
<b>6</b>	<b>493</b>	<b>82</b>	<b>124</b>	<b>143</b>	<b>147</b>	<b>332</b>	<b>293</b>	<b>164</b>
<b>7</b>	<b>579</b>	<b>86</b>	<b>188</b>	<b>268</b>	<b>238</b>	<b>261</b>	<b>272</b>	<b>204</b>
<b>8</b>	<b>505</b>	<b>59</b>	<b>88</b>	<b>74</b>	<b>54</b>	<b>91</b>	<b>53</b>	<b>59</b>
<b>9</b>	<b>513</b>	<b>104</b>	<b>106</b>	<b>161</b>	<b>223</b>	<b>139</b>	<b>75</b>	<b>95</b>
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>539 ± 12</b>	<b>76 ± 6</b>	<b>135 ± 24</b>	<b>124 ± 24</b>	<b>139 ± 24</b>	<b>230 ± 37</b>	<b>147 ± 32</b>	<b>108 ± 18</b>

Media ± error estándar

**BAS 1:** basal tras anestesia e instrumentación; **LPB:** después del lavado pulmonar bilateral; **NO:** durante la inhalación de NO; **BAS 2:** después de suspender la inhalación de NO; **LNAME:** después de administrar N<sup>o</sup>-nitro-L-arginina; **LNAME + NO:** durante la inhalación de NO tras LNAME, **BAS 3:** después de suspender la inhalación de NO, **LARG:** después de administrar L-arginina.

**Tabla 67. Cociente presión arterial/presión alveolar de oxígeno del grupo experimental en los diferentes tiempos estudiados, con gasto cardíaco normal.**

N° OVEJA	BAS 1	LPB	NO	BAS 2	LNAME	LNAME + NO	BAS 3	LARG
1	0,77	0,07	0,32	-	0,11	0,38	-	0,23
2	0,85	0,10	0,18	0,09	0,10	0,51	0,10	0,08
3	0,79	0,11	0,14	0,13	0,12	0,13	0,09	0,07
4	0,90	0,12	0,19	0,11	0,21	0,45	0,35	0,14
5	0,77	0,12	0,21	0,18	0,11	0,41	0,17	0,14
6	0,73	0,12	0,19	0,21	0,22	0,50	0,44	0,31
7	0,84	0,12	0,27	0,39	0,35	0,38	0,40	0,30
8	0,75	0,08	0,13	0,11	0,08	0,13	0,08	0,09
9	0,75	0,15	0,16	0,24	0,33	0,21	0,11	0,14
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>0,79 ± 0,01</b>	<b>0,11 ± 0,00 7</b>	<b>0,20 ± 0,02</b>	<b>0,18 ± 0,03</b>	<b>0,18 ± 0,03</b>	<b>0,34 ± 0,04</b>	<b>0,21 ± 0,05</b>	<b>0,16 ± 0,03</b>

Media ± error estándar

**BAS 1:** basal tras anestesia e instrumentación; **LPB:** después del lavado pulmonar bilateral; **NO:** durante la inhalación de NO

**BAS 2:** después de suspender la inhalación de NO; **LNAME:** después de administrar N<sup>6</sup>-nitro-L-arginina; **LNAME + NO:** durante la inhalación de NO tras LNAME; **BAS 3:** después de suspender la inhalación de NO; **LARG:** después de administrar L-arginina.

Tabla 68. Transporte de oxígeno (ml/min.m<sup>2</sup>) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA+E
BASAL 1	A	520	485	258	290	487	321	340	356	372±32
	B	824	984	702	767	575	744	552	732	716±46
	C	199	258	197	224	205	168	143	146	184±14
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	368	367	391	398	410	361	384	731	432±39
	B	834	648	665	554	643	638	606	951	671±46
	C	286	192	189	234	226	205	197	190	208±12
INHALACION DE NO	A	424	403	480	477	347	298	577	577	441±32
	B	562	460	811	528	862	588	645	793	633±51
	C	307	236	256	290	242	255	219	341	262±14
BASAL 2	A	-	287	499	328	360	341	239	575	376±39
	A	251	218	257	260	227	211	158	370	240±19
	B	-	281	436	341	405	408	210	604	377±41
INFUSION DE LNAME	C	-	150	110	-	174	130	126	259	156±18
	A	459	370	177	261	354	205	305	365	315±29
	B	694	478	370	429	433	422	345	609	462±38
BASAL 3	C	271	217	-	232	135	171	214	262	210±16
	A	-	306	236	292	287	221	204	373	275±19
	A	516	319	216	375	350	363	240	656	381±45

Resultados

Tabla 69. Consumo de oxígeno (ml/min.m<sup>2</sup>) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardiaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja		1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ±EE
BASAL 1	A	90	102	84	92	59	90	84	92	79	85±4
	B	130	145	90	111	97	132	108	106	97	113±6
	C	75	105	77	101	100	57	64	78	70	81±6
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	48	104	98	118	98	108	82	109	88	94±7
	B	185	142	104	106	102	110	78	138	93	117±11
	C	129	68	94	90	83	91	91	141	76	96±8
INHALACION DE NO	A	113	136	109	83	107	143	79	139	92	111±8
	B	116	104	105	108	93	135	78	154	106	111±7
	C	122	133	134	94	126	133	124	104	89	118±6
BASAL 2	A	-	114	96	89	141	141	90	49	78	99±11
	A	84	133	101	80	105	98	90	60	78	92±7
	B	-	53	106	83	133	85	65	57	91	84±9
INFUSION DE LNAME	C	-	112	78	95	174	95	81	62	112	91±7
	A	95	99	88	61	76	114	92	103	87	90±5
	B	160	82	71	62	57	100	77	82	99	88±10
BASAL 3	C	128	74	-	68	83	94	101	77	99	90±7
	A	-	130	76	70	75	89	83	68	91	85±7
	A	124	107	37	84	89	89	67	61	95	83±8

Resultados

Tabla 70. Extracción tisular de oxígeno (%) del grupo experimental a tres niveles de gasto cardíaco, A: normal, B: elevado y C: reducido.

N° oveja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	MEDIA ± EE
BASAL 1	A	17	21	32	18	20	26	27	22	24 ± 2
	B	16	15	13	14	17	14	19	13	16 ± 1
	C	38	40	39	45	49	38	55	47	44 ± 2
LAVADO PULMONAR BILATERAL	A	13	28	25	28	24	22	22	12	22 ± 2
	B	22	22	15	19	16	12	23	10	18 ± 2
	C	45	35	49	39	37	49	64	40	46 ± 2
INHALACION DE NO	A	26	34	22	23	22	26	24	16	25 ± 2
	B	21	22	13	20	11	12	24	13	18 ± 2
	C	36	56	59	32	52	49	48	26	47 ± 4
BASAL 2	A	-	40	19	27	39	27	20	13	28 ± 3
INFUSION DE LNAME	A	33	61	39	35	40	39	37	21	39 ± 4
	B	-	21	24	24	33	16	27	15	23 ± 2
	C	-	75	71	-	54	63	49	43	60 ± 4
LNAME MAS INHALACION DE NO	A	20	27	49	17	28	44	33	24	30 ± 4
	B	23	17	29	14	13	17	24	15	20 ± 2
	C	47	34	-	29	61	59	36	38	45 ± 4
BASAL 3	A	-	43	32	24	26	37	33	24	31 ± 2
L-ARGININA	A	24	34	76	22	25	18	25	14	30 ± 6

**Resultados**

**Tabla 71. Concentración plasmática de hemoglobina (gr/dl) del grupo experimental.**

<b>N° OVEJA</b>	<b>BASAL</b>	<b>LAVADO PULMONAR</b>	<b>LNAME</b>
1	7,5	10,2	9,8
2	9,1	10,1	9,9
3	10,5	12,5	9,9
4	11,6	9,5	10,0
5	9,6	10,3	8,2
6	10,3	9,5	8,6
7	9,4	8,4	8,5
8	9,8	11,6	10,6
9	10,1	10,1	10,6
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>9,7 ± 0,3</b>	<b>10,2 ± 0,4</b>	<b>9,6 ± 0,3</b>

Media ± error estándar, LNAME = N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina

**Resultados**

<b>Tabla 72a. Pendiente o resistencia vascular pulmonar incremental (mmHg/l.min<sup>-1</sup>) de la relación presión pulmonar-gasto cardíaco del grupo experimental.</b>					
<b>Nº OVEJA</b>	<b>BASAL</b>	<b>LAVADO</b>	<b>NO</b>	<b>LNAME</b>	<b>LNAME+NO</b>
1	1,06	0,18	1,76	3,33	1,88
2	1,20	1,63	2,16	3,63	1,94
3	2,20	2,02	1,81	2,96	3,91
4	2,50	3,08	3,13	2,52	2,99
5	2,62	2,18	1,76	2,49	2,08
6	1,65	1,85	2,11	3,18	3,46
7	1,94	3,26	2,33	9,57	6,92
8	1,64	2,76	1,84	10,21	6,92
9	2,55	1,48	0,90	5,68	2,34
<b>MEDIA ±E.E.</b>	<b>1,92 ±0,19</b>	<b>2,05 ±0,31</b>	<b>1,98 ±0,19</b>	<b>4,84 ±1,00 *</b>	<b>3,32 ±0,54</b>

<b>Tabla 72b. Intersección a flujo cero o presión de cierre de los vasos pulmonares (mmHg) de la relación presión pulmonar-gasto cardíaco del grupo experimental.</b>					
<b>Nº ANIMAL</b>	<b>BASAL</b>	<b>LAVADO</b>	<b>NO</b>	<b>LNAME</b>	<b>LNAME+NO</b>
1	10,4	16,3	8,9	16,5	13,2
2	11,9	14,9	10,5	24,5	21,0
3	10,9	10,2	8,7	19,1	14,7
4	10,1	6,9	5,9	25,1	10,2
5	9,6	12,9	11,8	28,6	16,9
6	11,6	11,1	8,75	16,4	11,3
7	8,3	4,5	6,42	15,5	9,5
8	7,3	8,5	8,54	8,5	1,97
9	11,1	7,2	11,9	14,5	9,73
<b>MEDIA ±E.E.</b>	<b>10,1 ±0,5</b>	<b>10,3 ±0,3</b>	<b>9,0 ±0,9</b>	<b>18,7 ±2,0 *</b>	<b>12,0 ±1,7 *</b>

Media ± error estándar, NO = inhalación de óxido nítrico, LNAME= infusión de N<sub>G</sub>-nitro-L-arginina.  
\* p < 0.05 en comparación con la columna previa.

**Resultados**

**Tabla 73. Niveles plasmáticos de GMPc (picomol/ml) en aorta.**

Nº oveja	BAS 1	LAV	NO 1 min	NO 5 min	NO 10 min	BAS 2	LNAME 1 min
1	0,13	0,65	9,56	-	-	-	2,91
2	8,06	9,60	20,47	34,05	41,24	-	17,11
3	11,49	16,18	87,28	64,98	88,38	-	6,34
4	16,22	19,72	56,48	95,44	93,92	58,87	43,01
5	27,96	9,89	26,19	64,77	114,76	25,38	50,70
6	39,86	23,27	51,67	88,86	94,78	57,94	43,86
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>17,28 ±5,8</b>	<b>13,21 ±3,3</b>	<b>41,94 ±11,7</b>	<b>69,62 ±10,8</b>	<b>86,61 ±12,1</b>	<b>47,39 ±11,0</b>	<b>27,30 ±8,5</b>

Nº oveja	LNAME 5 min	LNAME 10 min	LNAME E+NO 1 min	LNAME +NO 5 min	LNAME +NO 10 min	BAS 3	LARG
1	-	-	32,73	-	-	-	3,15
2	17,21	15,63	45,60	58,46	-	-	30,36
3	18,43	11,57	36,76	70,27	74,33	-	-
4	39,87	36,46	56,30	118,32	115,44	87,12	66,74
5	33,68	29,48	-	152,96	105,51	42,33	55,82
6	36,46	41,54	57,42	91,60	114,16	52,89	43,98
<b>MEDIA ±E.E.</b>	<b>29,13 ±4,7</b>	<b>26,93 ±5,8</b>	<b>45,76 ±4,9</b>	<b>98,32 ±17,0</b>	<b>102,36 ±9,6</b>	<b>60,78 ±13,5</b>	<b>40,01 ±11,0</b>

Media ± error estándar

**BAS1:** tras anestesia e instrumentación; **LAV:** después del lavado pulmonar; **NO 1 min, NO 5 min, NO 10 min:** durante 1, 5 y 10 minutos de la inhalación de NO; **BAS 2:** tras cesar la inhalación de NO; **LNAME 1 min, LNAME 5 min, LNAME 10 min:** después de 1, 5 y 10 minutos de la infusión de LNAME; **LNAME+NO 1min, LNAME+NO 5 min, LNAME+NO 10 min:** durante 1, 5 y 10 minutos de la inhalación de NO tras LNAME; **BAS 3:** tras cesar la inhalación de NO; **LARG:** tras la infusión de L-arginina.

**Resultados**

**Tabla 74. Niveles plasmáticos de GMPc (picomol/ml) en arteria pulmonar.**

Nº oveja	BAS 1	LAV	NO 1 min	NO 5 min	NO 10 min	BAS 2	LNAME 1 min
1	0,27	0,75	9,56	-	-	-	3,61
2	8,00	4,88	19,39	16,40	43,34	-	18,18
3	20,19	16,23	42,23	88,13	77,14	-	21,29
4	15,09	19,51	44,38	67,38	80,90	58,28	39,05
5	23,57	18,73	55,32	41,91	48,68	41,73	39,76
6	31,65	20,81	36,83	64,99	86,80	47,24	36,40
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>16,46 ±4,5</b>	<b>13,48 ±3,4</b>	<b>34,61 ±6,9</b>	<b>55,76 ±12,2</b>	<b>67,37 ±8,8</b>	<b>49,08 ±4,8</b>	<b>26,38 ±5,9</b>

Nº oveja	LNAME 5 min	LNAME 10 min	LNAME +NO 1 min	LNAME +NO 5 min	LNAME +NO 10 min	BAS 3	LARG
1	-	-	56,72	-	-	-	13,27
2	6,86	18,10	21,35	42,40	-	-	17,07
3	23,11	19,15	32,40	56,80	46,49	-	-
4	44,67	48,33	37,23	76,37	94,68	77,60	73,71
5	48,03	49,41	74,32	94,60	52,60	48,06	40,78
6	43,40	31,22	16,60	65,67	84,15	51,86	31,22
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>33,21 ±7,9</b>	<b>33,24 ±6,7</b>	<b>39,77 ±8,9</b>	<b>67,16 ±8,8</b>	<b>69,48 ±11,7</b>	<b>59,17 ±9,2</b>	<b>35,21 ±10,8</b>

Media ± error estándar

**BAS1:** tras anestesia e instrumentación; **LAV:** después del lavado pulmonar; **NO 1 min, NO 5 min, NO 10 min:** durante 1, 5 y 10 minutos de la inhalación de NO; **BAS 2:** tras cesar la inhalación de NO; **LNAME 1 min, LNAME 5 min, LNAME 10 min:** después de 1, 5 y 10 minutos de la infusión de LNAME; **LNAME+NO 1 min, LNAME+NO 5 min, LNAME+NO 10 min:** durante 1, 5 y 10 minutos de la inhalación de NO tras LNAME; **BAS 3:** tras cesar la inhalación de NO; **LARG:** tras la infusión de L-arginina.

**Resultados**

**Tabla 75. Diferencia arterio-venosa de GMPc (picomol/ml).**

Nº oveja	BAS 1	LAV	NO 1 min	NO 5 min	NO 10 min	BAS 2	LNAME 1 min
1	-0,14	-0,01	0,00	-	-	-	-0,7
2	0,06	4,72	1,08	17,67	-2,10	-	-1,07
3	-8,70	-0,05	45,05	-23,15	11,24	-	-14,95
4	1,13	0,21	12,10	28,06	16,78	0,59	3,96
5	4,39	-8,84	-29,13	22,86	66,08	-16,35	10,94
6	8,21	24,60	15,00	23,87	7,98	10,70	7,46
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>0,82 ±2,3</b>	<b>3,43 ±4,5</b>	<b>7,35 ±9,8</b>	<b>13,86 ±9,3</b>	<b>19,99 ±11,9</b>	<b>-1,68 ±7,8</b>	<b>0,94 ±3,7</b>

Nº oveja	LNAME 5 min	LNAME 10 min	LNAME +NO 1 min	LNAME +NO 5 min	LNAME +NO 10 min	BAS 3	LARG
1	-	-	-23,9	-	-	-	-10,1
1	10,35	-2,47	24,25	16,06	-	-	13,29
2	-4,68	-7,58	4,36	13,47	27,84	-	-
3	-4,80	-11,87	19,07	41,95	20,76	9,53	-6,97
4	-14,35	-19,93	-	58,36	52,91	-5,73	15,04
5	-6,94	10,34	40,82	25,93	30,10	1,03	12,76
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>-4,08 ±4,0</b>	<b>-6,30 ±5,0</b>	<b>12,90 ±10,9</b>	<b>31,15 ±8,4</b>	<b>32,90 ±6,9</b>	<b>1,61 ±4,4</b>	<b>4,80 ±5,4</b>

Media ± error estándar

**BAS1:** tras anestesia e instrumentación; **LAV:** después del lavado pulmonar; **NO 1 min, NO 5 min, NO 10 min:** durante 1, 5 y 10 minutos de la inhalación de NO; **BAS 2:** tras cesar la inhalación de NO; **LNAME 1 min, LNAME 5 min, LNAME 10 min:** después de 1, 5 y 10 minutos de la infusión de LNAME; **LNAME+NO 1min, LNAME+NO 5 min, LNAME+NO 10 min:** durante 1, 5 y 10 minutos de la inhalación de NO tras LNAME; **BAS 3:** tras cesar la inhalación de NO; **LARG:** tras la infusión de L-arginina.

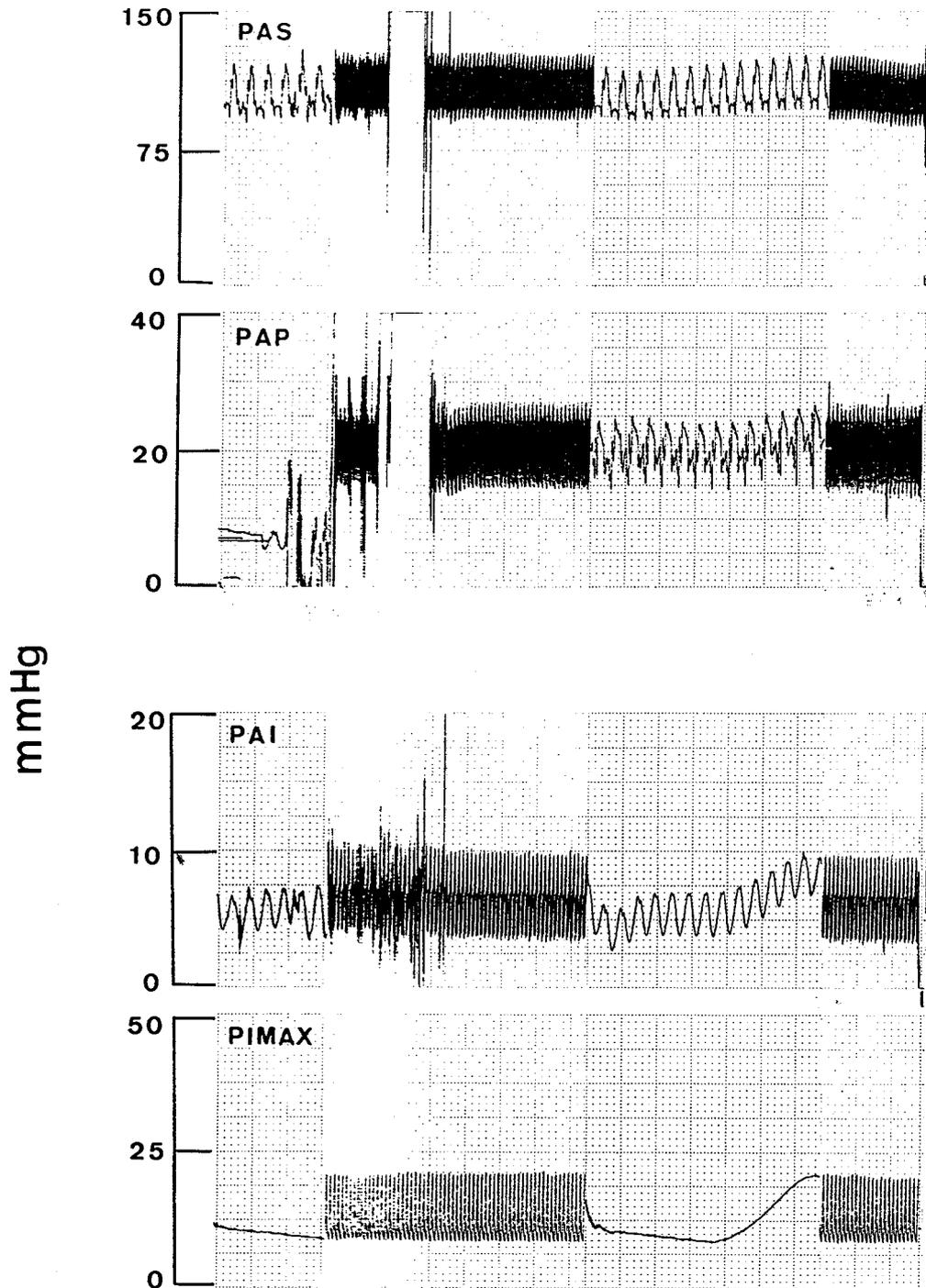
**Resultados**

**Tabla 76. Producción de GMPc por el pulmón (pmol/ml/min) del grupo experimental en los diferentes tiempos estudiados.**

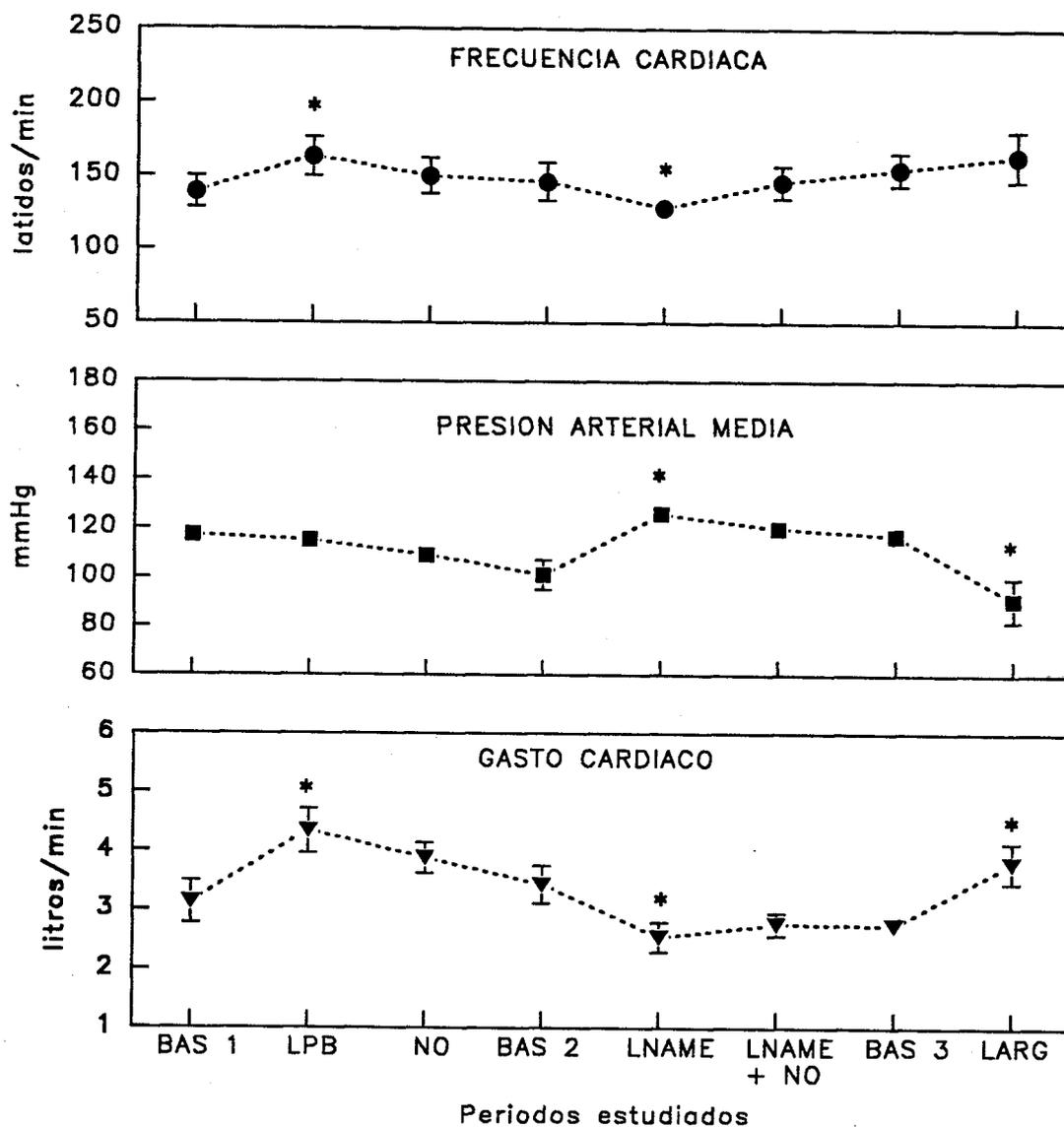
N° OVEJA	BAS 1	LBP	NO	BAS 2	LNAME	LNAME +NO	BAS 3	LARG
1	0,02	1,32	-	-	-0,80	6,12	-	3,44
2	-3,65	-0,01	18,46	-	-3,38	12,47	-	-
3	0,42	0,05	4,34	0,08	-5,76	10,38	4,44	-1,94
4	1,56	-2,02	13,91	-7,93	-11,52	19,17	-2,42	2,26
5	2,71	0,35	1,45	2,01	3,22	8,19	0,28	2,09
<b>MEDIA ± E.E.</b>	<b>±0,50</b>	<b>±0,58</b>	<b>±0,43</b>	<b>±0,57</b>	<b>±0,44</b>	<b>±0,36</b>	<b>±0,44</b>	<b>±0,54</b>

Media ± error estándar

**BAS 1:** basal tras anestesia e instrumentación; **LBP:** después del lavado pulmonar bilateral; **NO:** durante la inhalación de 60 ppm de NO; **BAS 2:** después de suspender la inhalación de NO; **LNAME:** después de administrar N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina; **LNAME+NO:** durante la inhalación de 60 ppm de NO tras LNAME; **BAS 3:** después de suspender la inhalación de NO; **LARG:** después de administrar L-arginina.

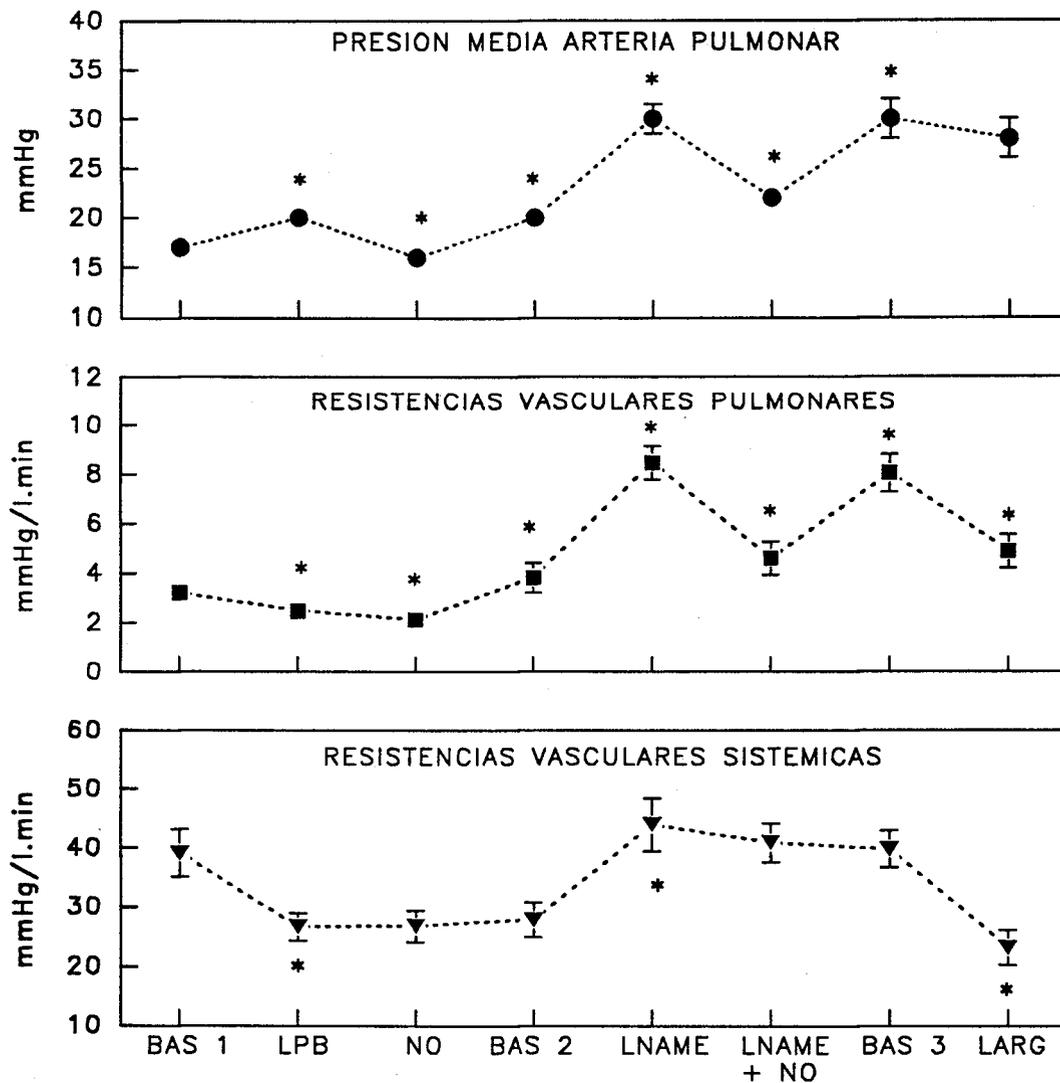


**Figura 18.** Registro de presiones en situación basal, tras la anestesia e instrumentación, de uno de los animales. Presión arterial sistémica (PAS), presión arteria pulmonar (PAP), presión aurícula izquierda (PAI) y presión inspiratoria máxima (PIMAX).



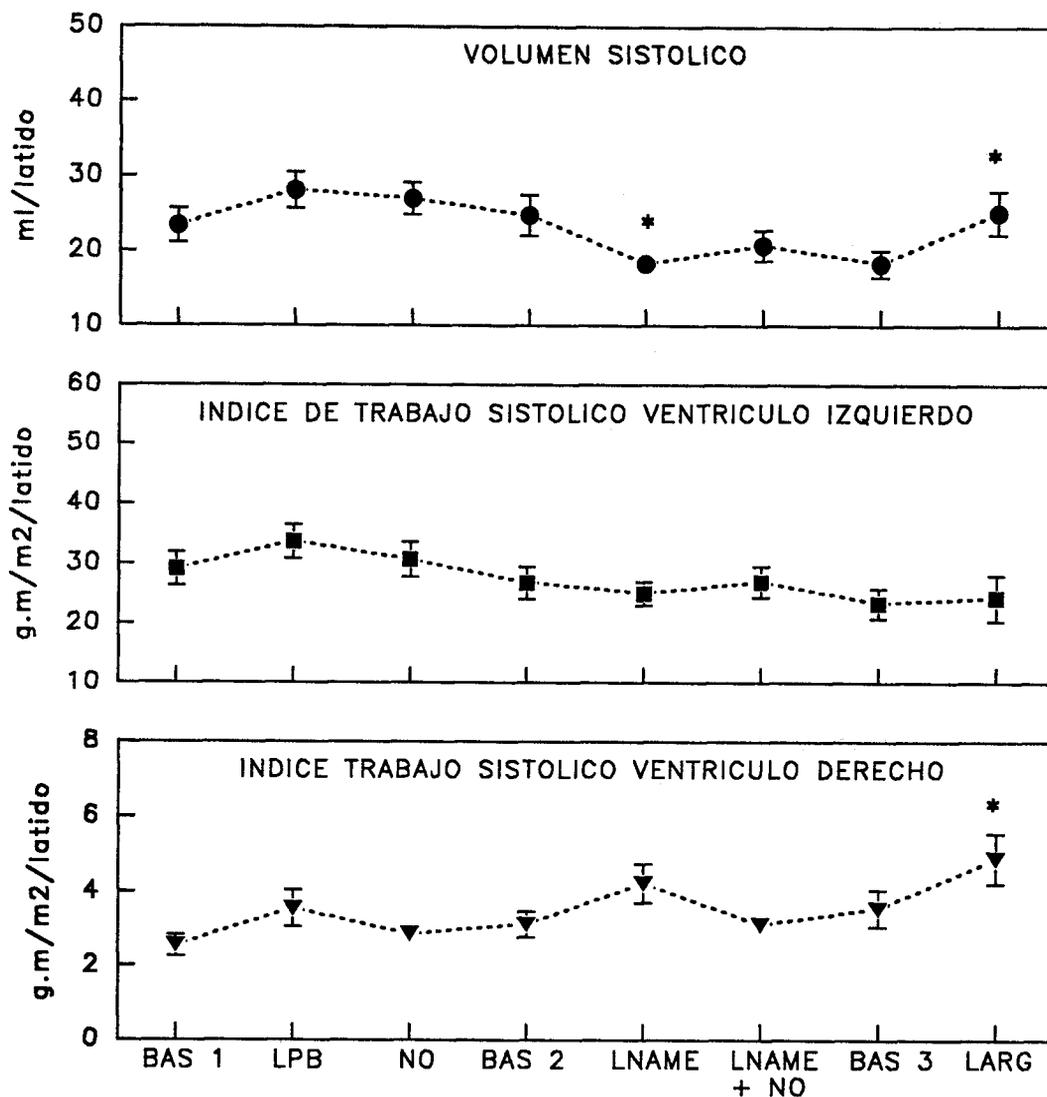
**Figura 19.** *Hemodinámica sistémica: FC, PAS y GC durante todos los períodos estudiados en el grupo experimental, en condiciones normales de gasto cardíaco. BAS 1: después de la anestesia e instrumentación, LPB: después del lavado pulmonar bilateral, NO: durante la inhalación de NO, BAS 2: tras interrumpir la inhalación de NO, LNAME: después de la infusión de LNAME, LNAME+NO: durante la inhalación de NO tras LNAME, BAS 3: de nuevo tras interrumpir la inhalación de NO, LARG: después de la infusión de L-Arginina. Media  $\pm$  error estandar, n=9, \* p<0,05 respecto al período previo.*

## Resultados

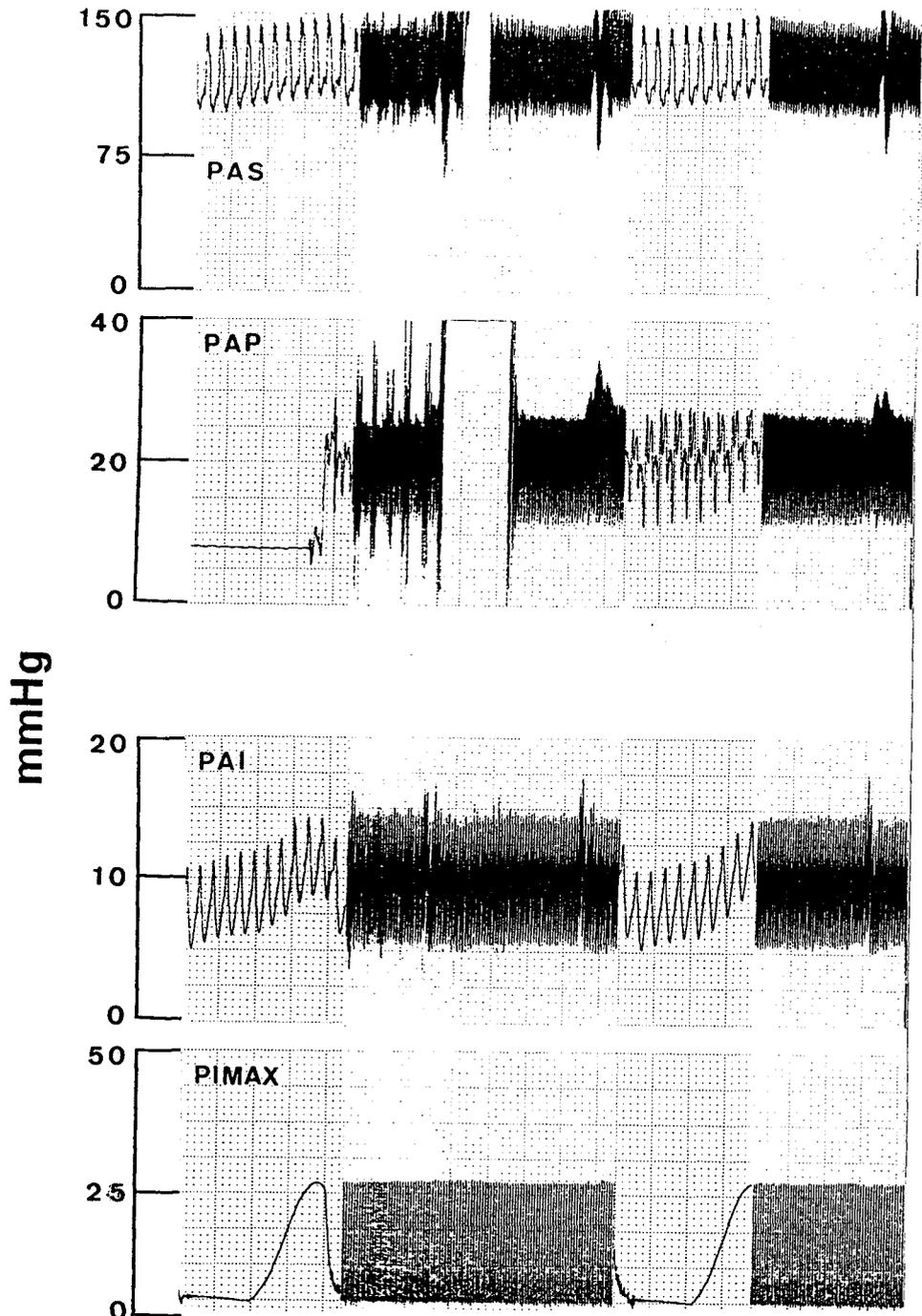


**Figura 20.** *Presión pulmonar y resistencias vasculares: PAP, RVP, RVS durante todos los períodos estudiados en el grupo experimental, en condiciones normales de gasto cardíaco. BAS 1: después de la anestesia e instrumentación, LPB: después del lavado pulmonar bilateral, NO: durante la inhalación de NO, BAS 2: tras interrumpir la inhalación de NO, LNAME: después de la infusión de LNAME, LNAME+NO: durante la inhalación de NO tras LNAME, BAS 3: de nuevo tras interrumpir la inhalación de NO, LARG: después de la infusión de L-Arginina. Media  $\pm$  error estándar, n=9, \* p<0,05 respecto al período previo.*

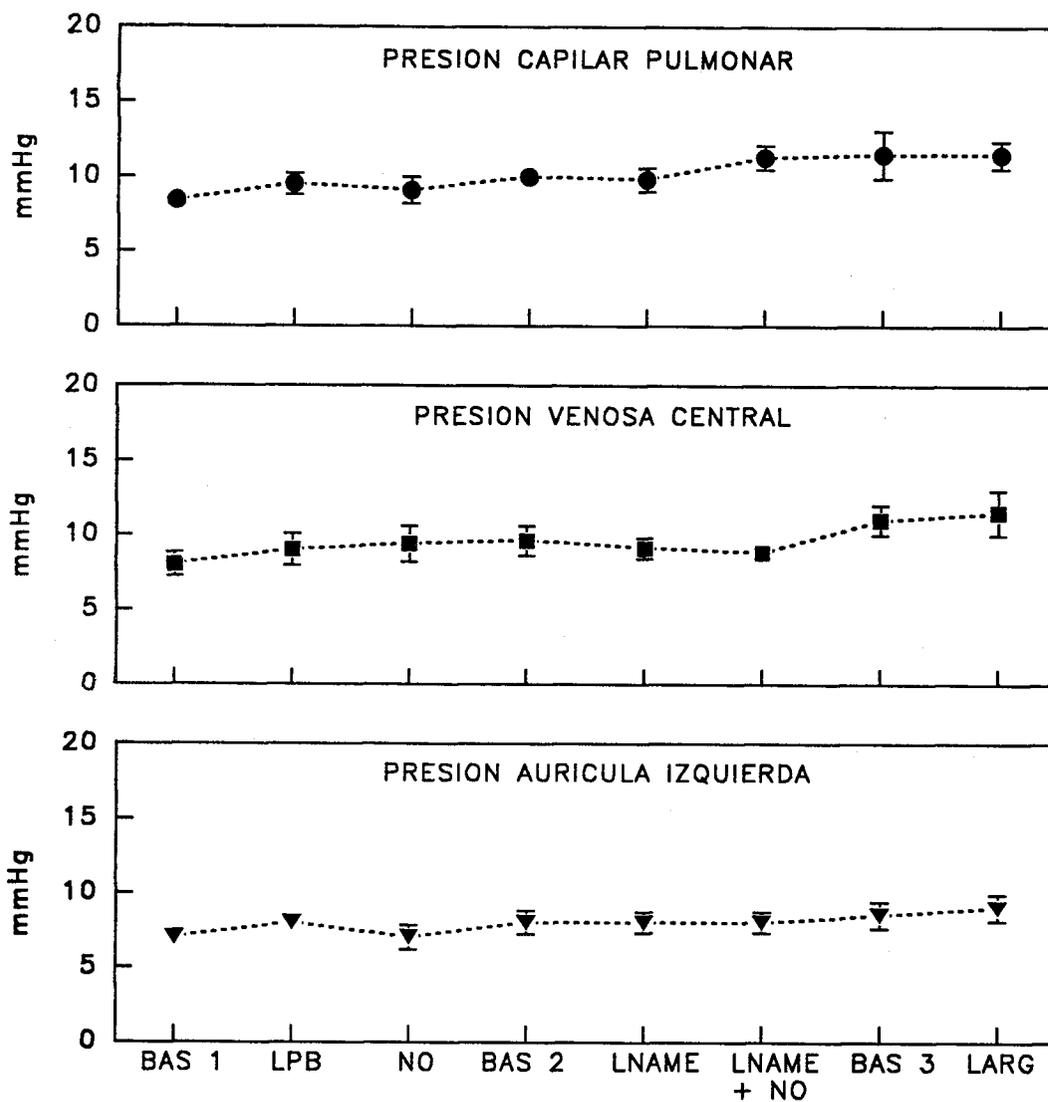
Resultados



**Figura 21.** Volumen sistólico e índices de trabajo ventricular: VS, ITSVI e ITSVD durante todos los períodos estudiados en el grupo experimental, en condiciones normales de gasto cardíaco. **BAS 1:** después de la anestesia e instrumentación, **LPB:** después del lavado pulmonar bilateral, **NO:** durante la inhalación de NO, **BAS 2:** tras interrumpir la inhalación de NO, **LNAME:** después de la infusión de LNAME, **LNAME+NO:** durante la inhalación de NO tras LNAME, **BAS 3:** de nuevo tras interrumpir la inhalación de NO, **LARG:** después de la infusión de L-Arginina. Media  $\pm$  error estándar, n=9, \* p < 0,05 respecto al período previo.

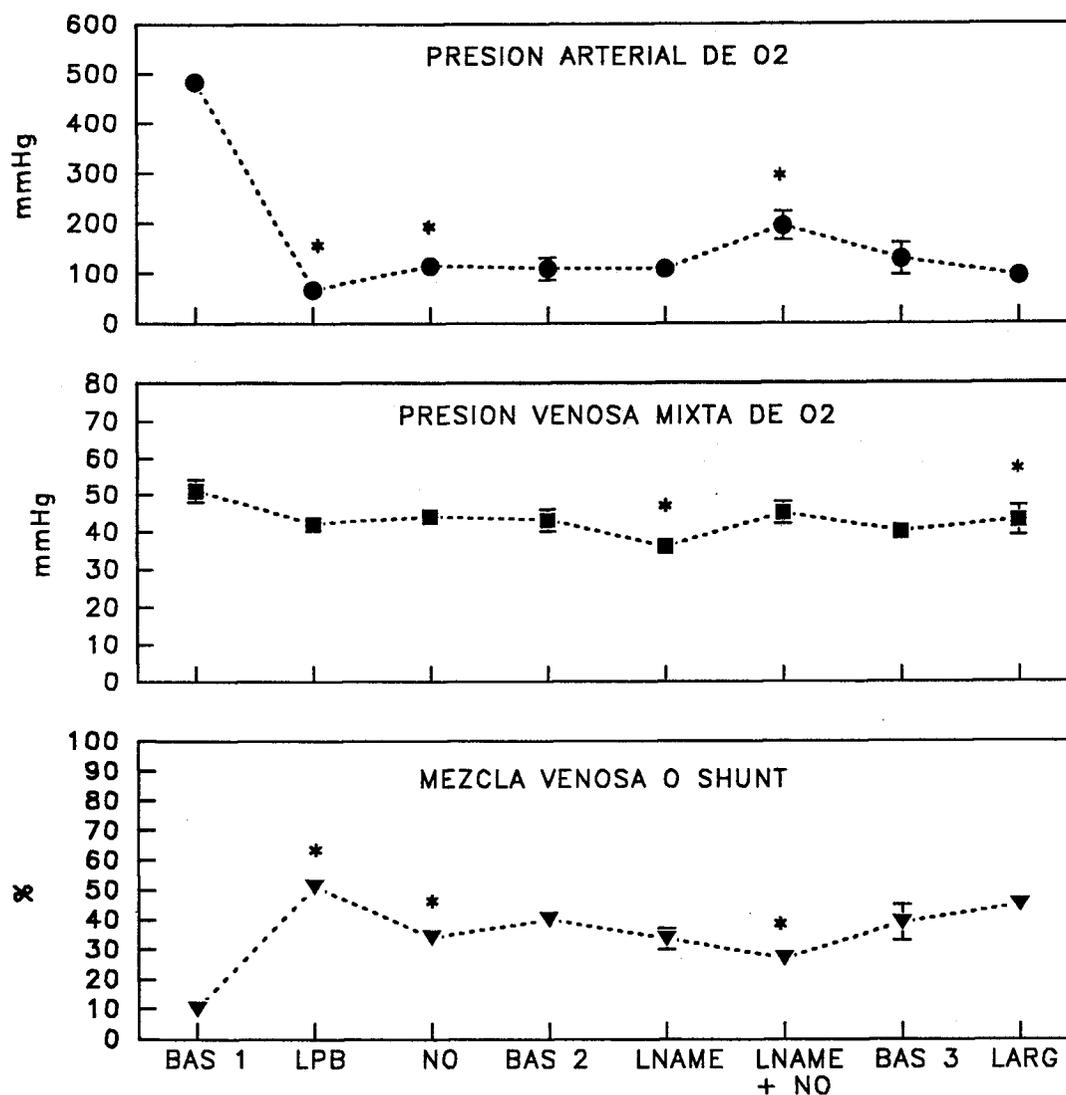


**Figura 23.** Registro de presiones tras el lavado pulmonar bilateral, de uno de los animales. Presión arterial sistémica (PAS), presión arteria pulmonar (PAP), presión aurícula izquierda (PAI) y presión inspiratoria máxima (PIMAX).



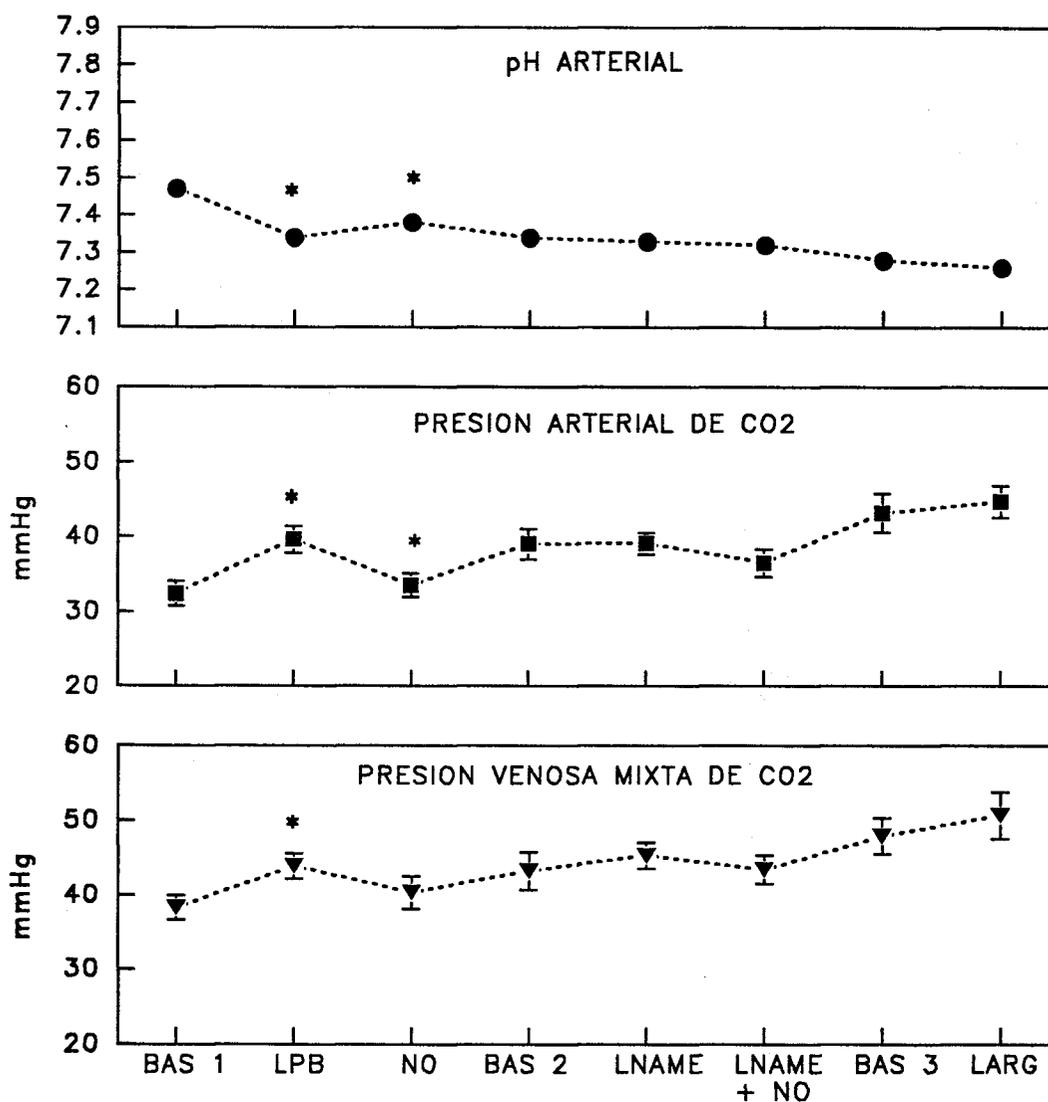
**Figura 22.** *Presiones de llenado: PCP, PVC y PAI durante todos los períodos estudiados en el grupo experimental, en condiciones normales de gasto cardíaco. BAS 1: después de la anestesia e instrumentación, LPB: después del lavado pulmonar bilateral, NO: durante la inhalación de NO, BAS 2: tras interrumpir la inhalación de NO, LNAME: después de la infusión de LNAME, LNAME+NO: durante la inhalación de NO tras LNAME, BAS 3: de nuevo tras interrumpir la inhalación de NO, LARG: después de la infusión de L-Arginina. Media  $\pm$  error estándar, n=9, \* p < 0,05 respecto al período previo.*

## Resultados



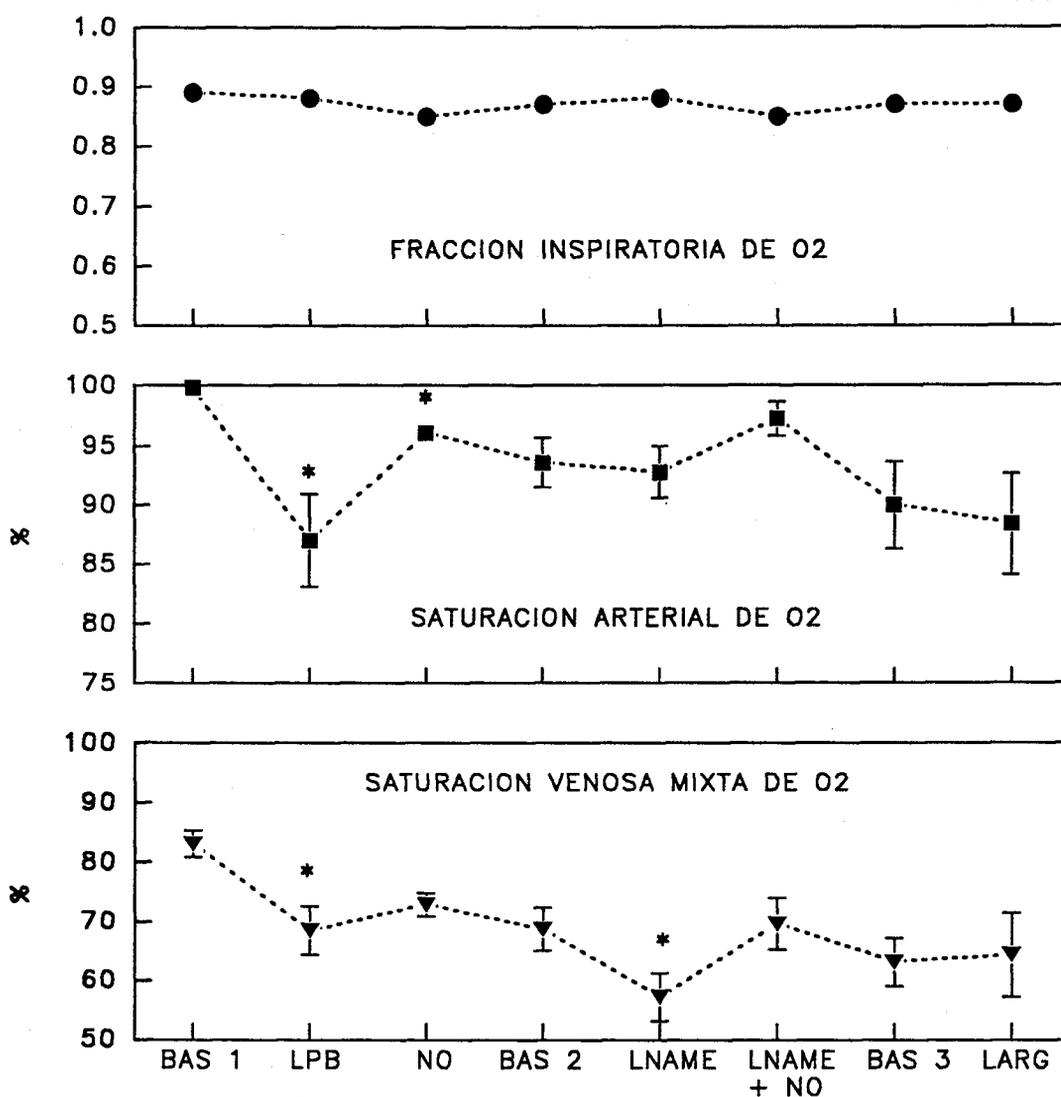
**Figura 24.** *Intercambio pulmonar de gases: PaO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub> y Q<sub>vA</sub>/Q<sub>T</sub> durante todos los períodos estudiados en el grupo experimental, en condiciones normales de gasto cardíaco. BAS 1: después de la anestesia e instrumentación, LPB: después del lavado pulmonar bilateral, NO: durante la inhalación de NO, BAS 2: tras interrumpir la inhalación de NO, LNAME: después de la infusión de LNAME, LNAME+NO: durante la inhalación de NO tras LNAME, BAS 3: de nuevo tras interrumpir la inhalación de NO, LARG: después de la infusión de L-Arginina. Media ± error estándar, n=9, \* p<0,05 respecto al período previo.*

## Resultados



**Figura 25.** *Intercambio pulmonar de gases:  $pH_a$ ,  $PaCO_2$  y  $PvCO_2$ , durante todos los períodos estudiados en el grupo experimental, en condiciones normales de gasto cardíaco. BAS 1: después de la anestesia e instrumentación, LPB: después del lavado pulmonar bilateral, NO: durante la inhalación de NO, BAS 2: tras interrumpir la inhalación de NO, LNAME: después de la infusión de LNAME, LNAME+NO: durante la inhalación de NO tras LNAME, BAS 3: de nuevo tras interrumpir la inhalación de NO, LARG: después de la infusión de L-Arginina. Media  $\pm$  error estándar,  $n=9$ , \*  $p < 0,05$  respecto al período previo.*

Resultados



**Figura 26.** *Intercambio pulmonar de gases:  $F_iO_2$ , saturación arterial de  $O_2$ , y saturación venosa de  $O_2$  durante todos los períodos estudiados en el grupo experimental, en condiciones normales de gasto cardíaco. BAS 1: después de la anestesia e instrumentación, LPB: después del lavado pulmonar bilateral, NO: durante la inhalación de NO, BAS 2: tras interrumpir la inhalación de NO, LNAME: después de la infusión de LNAME, LNAME+NO: durante la inhalación de NO tras LNAME, BAS 3: de nuevo tras interrumpir la inhalación de NO, LARG: después de la infusión de L-Arginina. Media  $\pm$  error estándar,  $n=9$ , \*  $p < 0,05$  respecto al período previo.*

Resultados

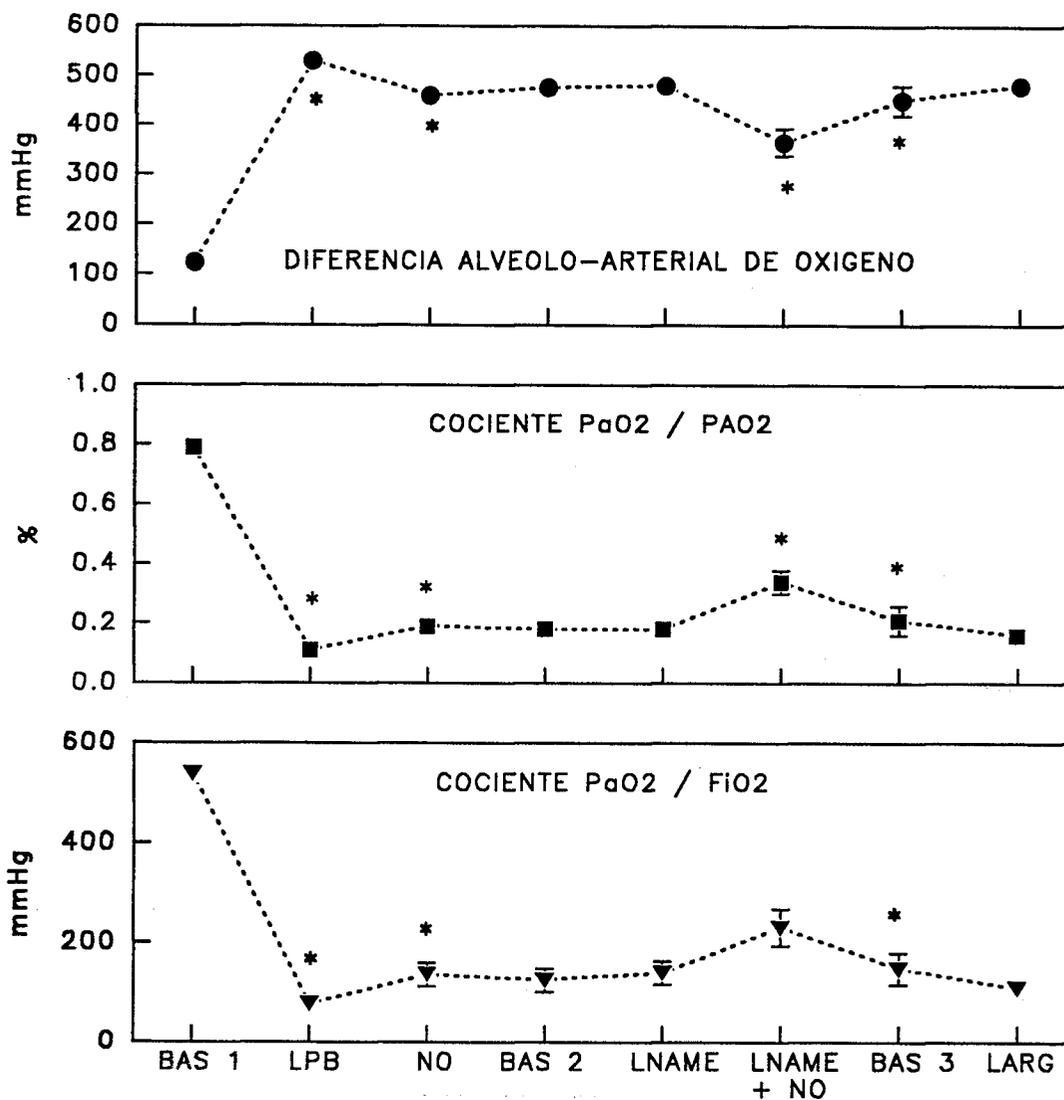
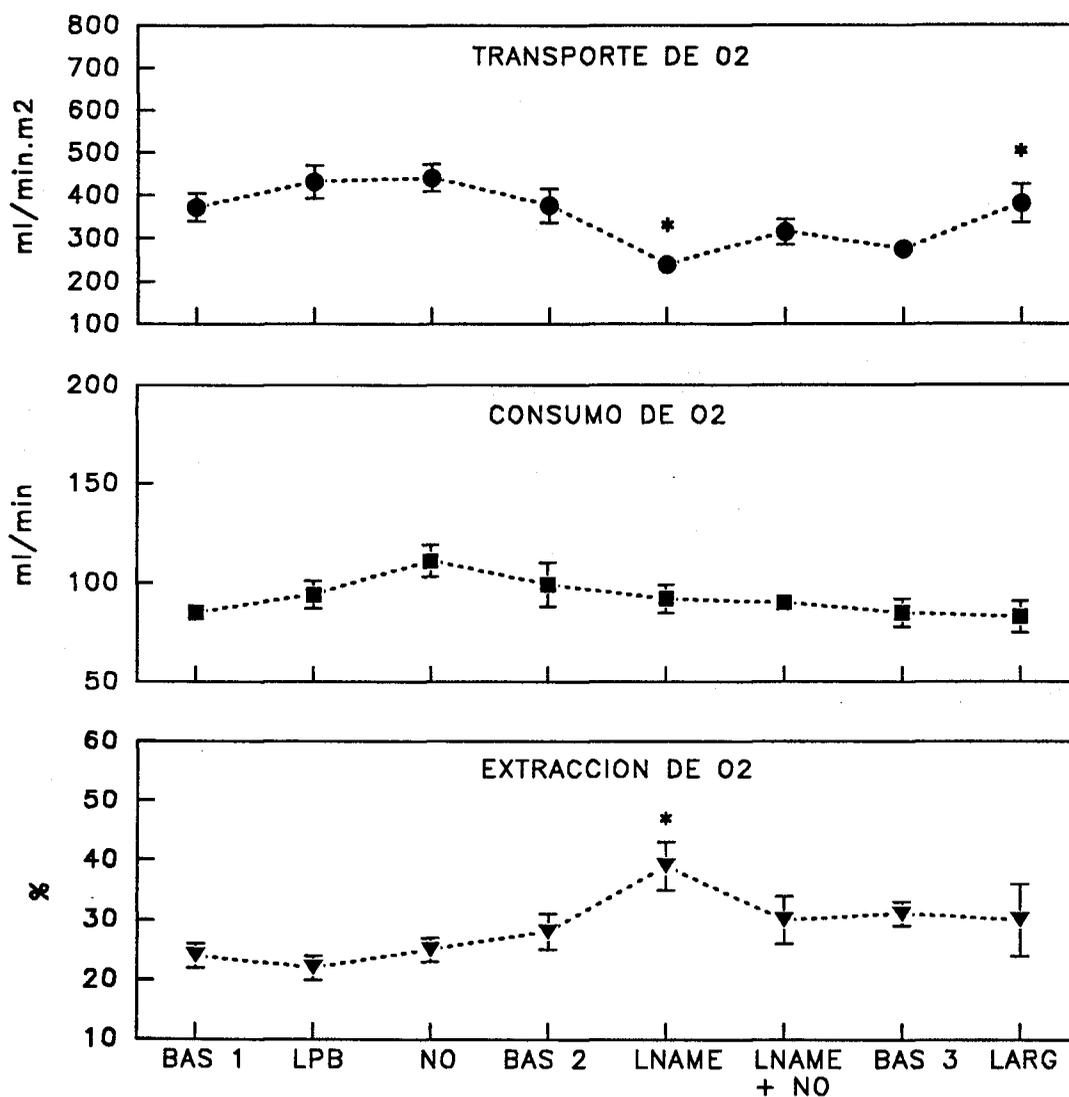
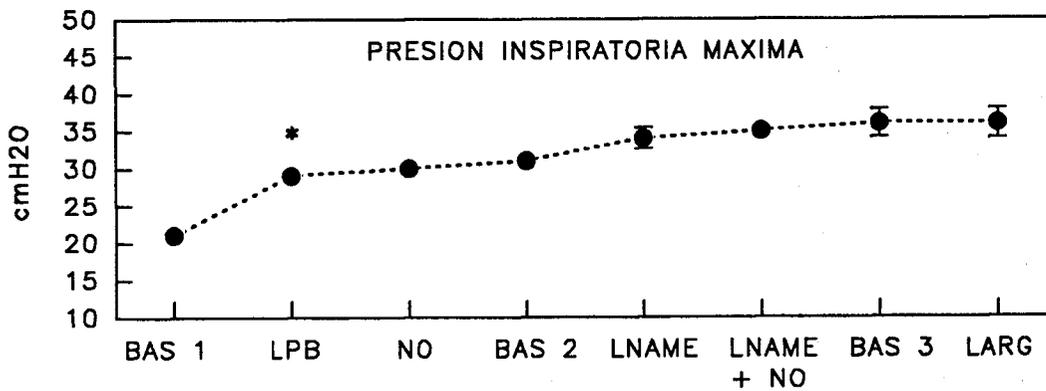


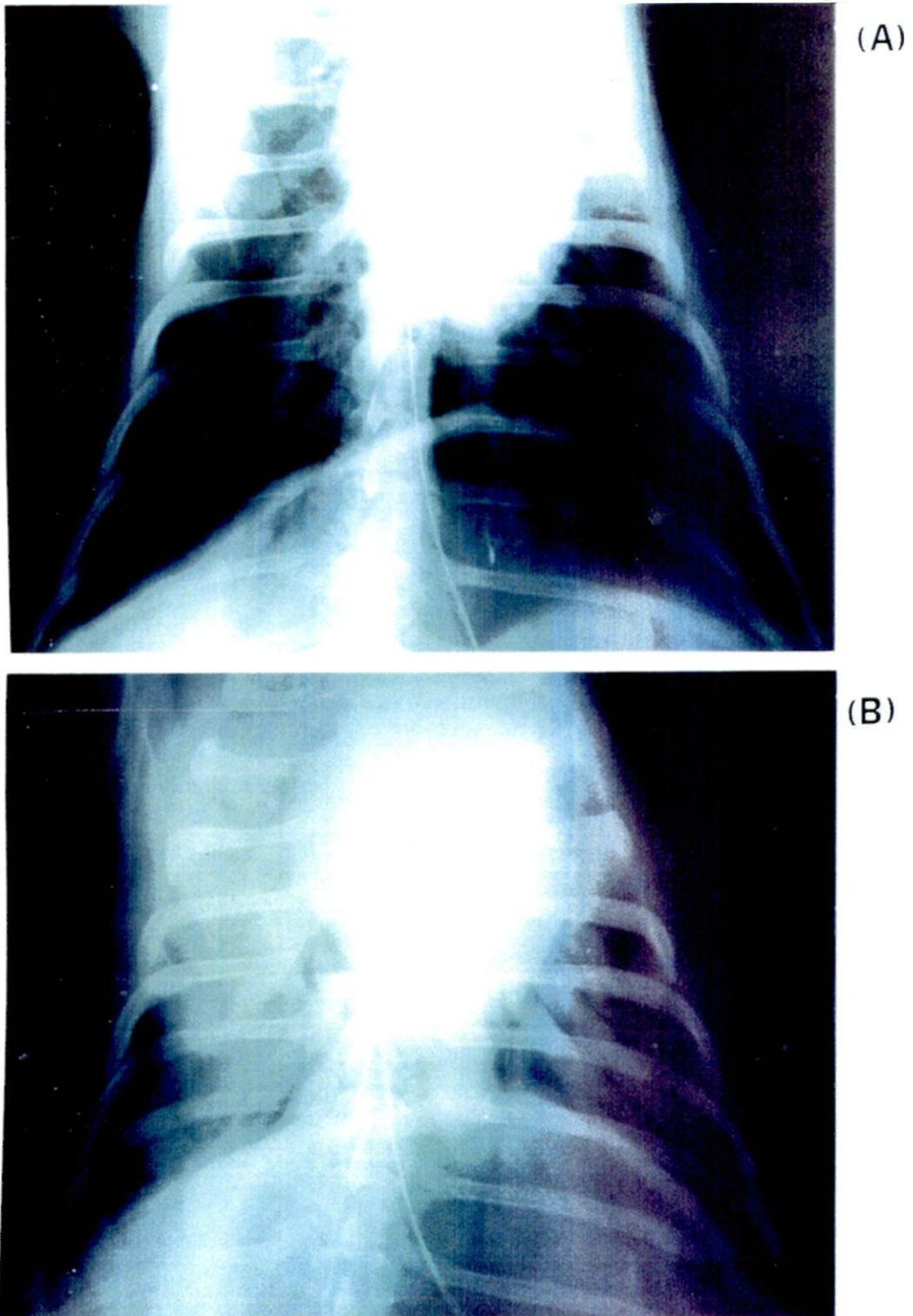
Figura 27. *Indices de oxigenación: DA-aO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> durante todos los períodos estudiados en el grupo experimental, en condiciones normales de gasto cardíaco. BAS 1: después de la anestesia e instrumentación, LPB: después del lavado pulmonar bilateral, NO: durante la inhalación de NO, BAS 2: tras interrumpir la inhalación de NO, LNAME: después de la infusión de LNAME, LNAME+NO: durante la inhalación de NO tras LNAME, BAS 3: de nuevo tras interrumpir la inhalación de NO, LARG: después de la infusión de L-Arginina. Media ± error estándar, n=9, \* p<0,05 respecto al período previo.*



**Figura 28.** *Intercambio de gases a nivel periférico: DO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub> y EO<sub>2</sub> durante todos los períodos estudiados en el grupo experimental, en condiciones normales de gasto cardíaco. BAS 1: después de la anestesia e instrumentación, LPB: después del lavado pulmonar bilateral, NO: durante la inhalación de NO, BAS 2: tras interrumpir la inhalación de NO, LNAME: después de la infusión de LNAME, LNAME+NO: durante la inhalación de NO tras LNAME, BAS 3: de nuevo tras interrumpir la inhalación de NO, LARG: después de la infusión de L-Arginina. Media ± error estándar, n=9, \* p<0,05 respecto al período previo.*

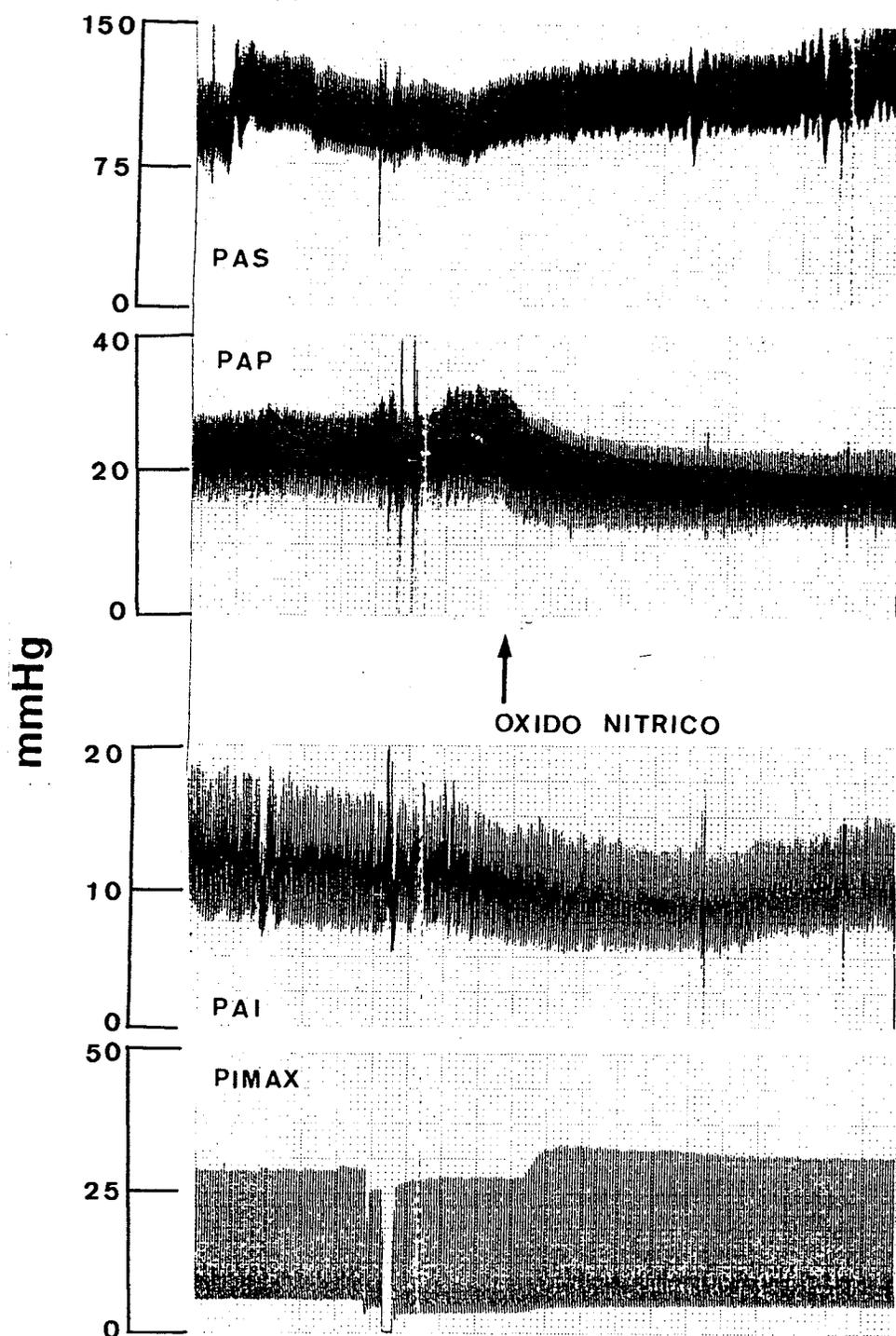


**Figura 29.** *Mecánica pulmonar: PIMAX* durante todos los períodos estudiados en el grupo experimental, en condiciones normales de gasto cardíaco. **BAS 1:** después de la anestesia e instrumentación, **LPB:** después del lavado pulmonar bilateral, **NO:** durante la inhalación de NO, **BAS 2:** tras interrumpir la inhalación de NO, **LNAME:** después de la infusión de LNAME, **LNAME+NO:** durante la inhalación de NO tras LNAME, **BAS 3:** de nuevo tras interrumpir la inhalación de NO, **LARG:** después de la infusión de L-Arginina. Media  $\pm$  error estándar,  $n=9$ , \*  $p < 0,05$  respecto al período previo.



*Figura 30. Radiografía de tórax, antes (A) y después (B) del lavado pulmonar bilateral, de uno de los animales estudiados.*

*Resultados*



*Figura 31. Registro de presiones durante la inhalación de óxido nítrico, de uno de los animales. Presión arterial sistémica (PAS), presión arteria pulmonar (PAP), presión aurícula izquierda (PAI) y presión inspiratoria máxima (PIMAX).*

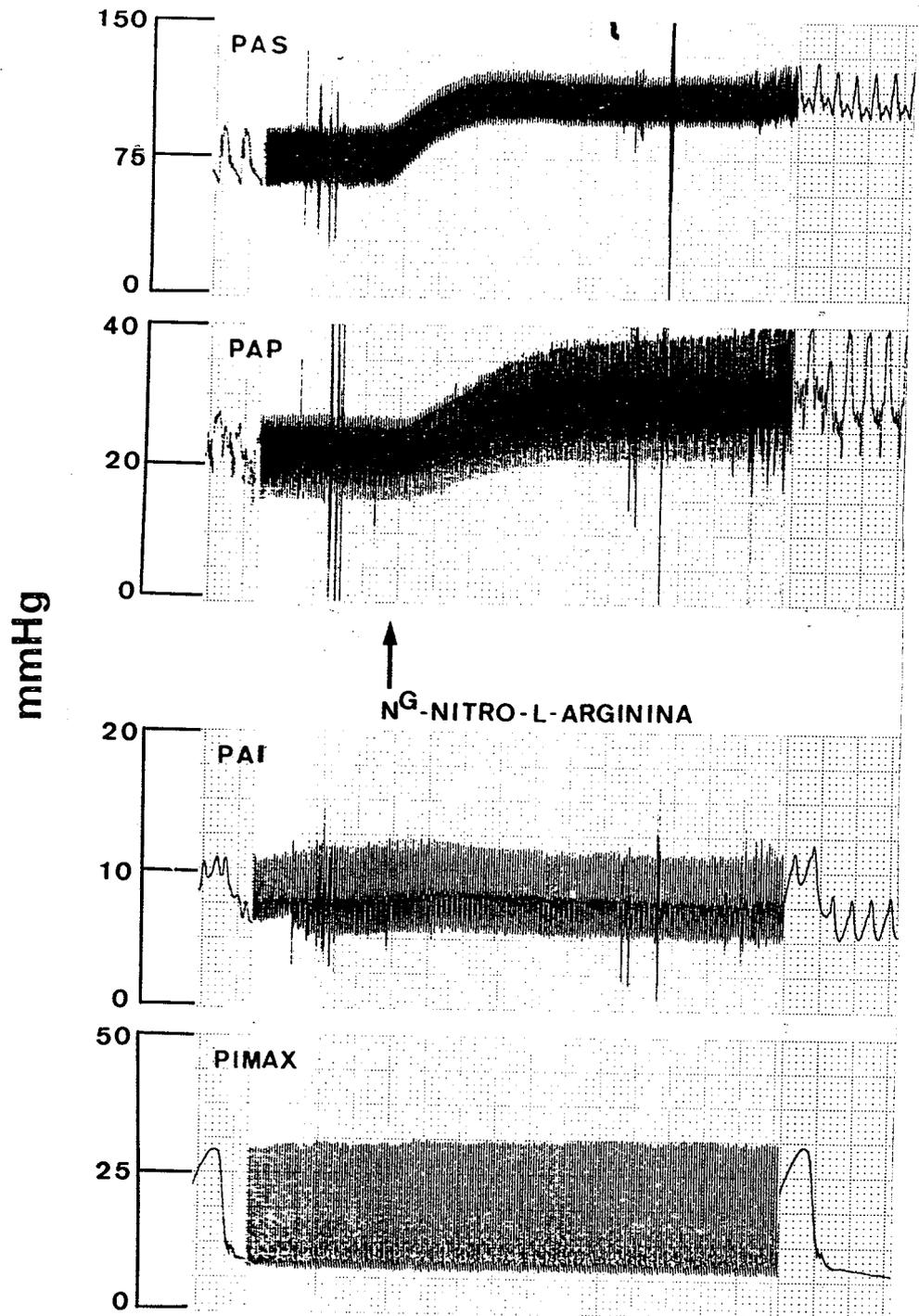


Figura 32. Registro de presiones durante la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina, de uno de los animales. Presión arterial sistémica (PAS), presión arteria pulmonar (PAP), presión aurícula izquierda (PAI) y presión inspiratoria máxima (PIMAX).

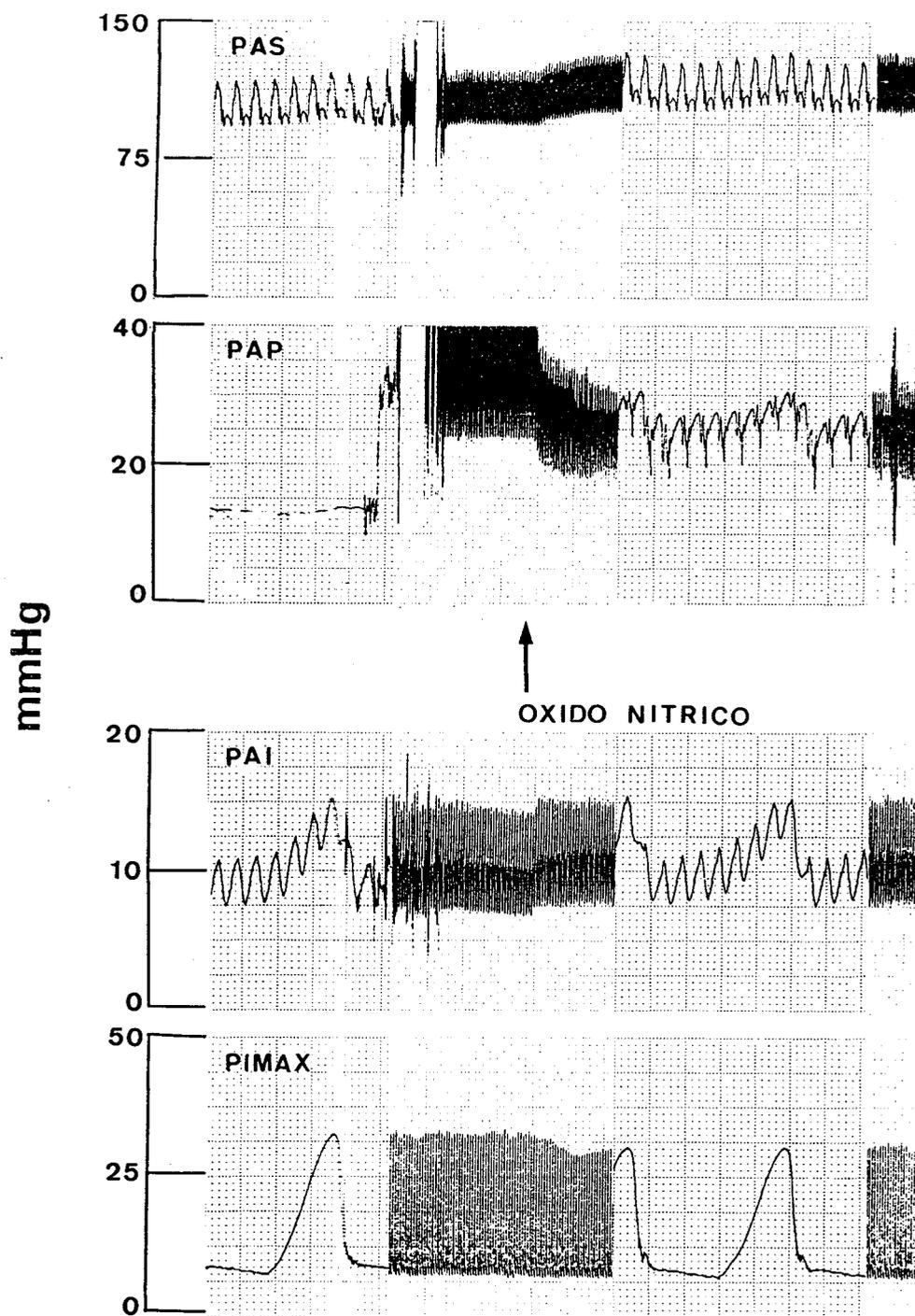
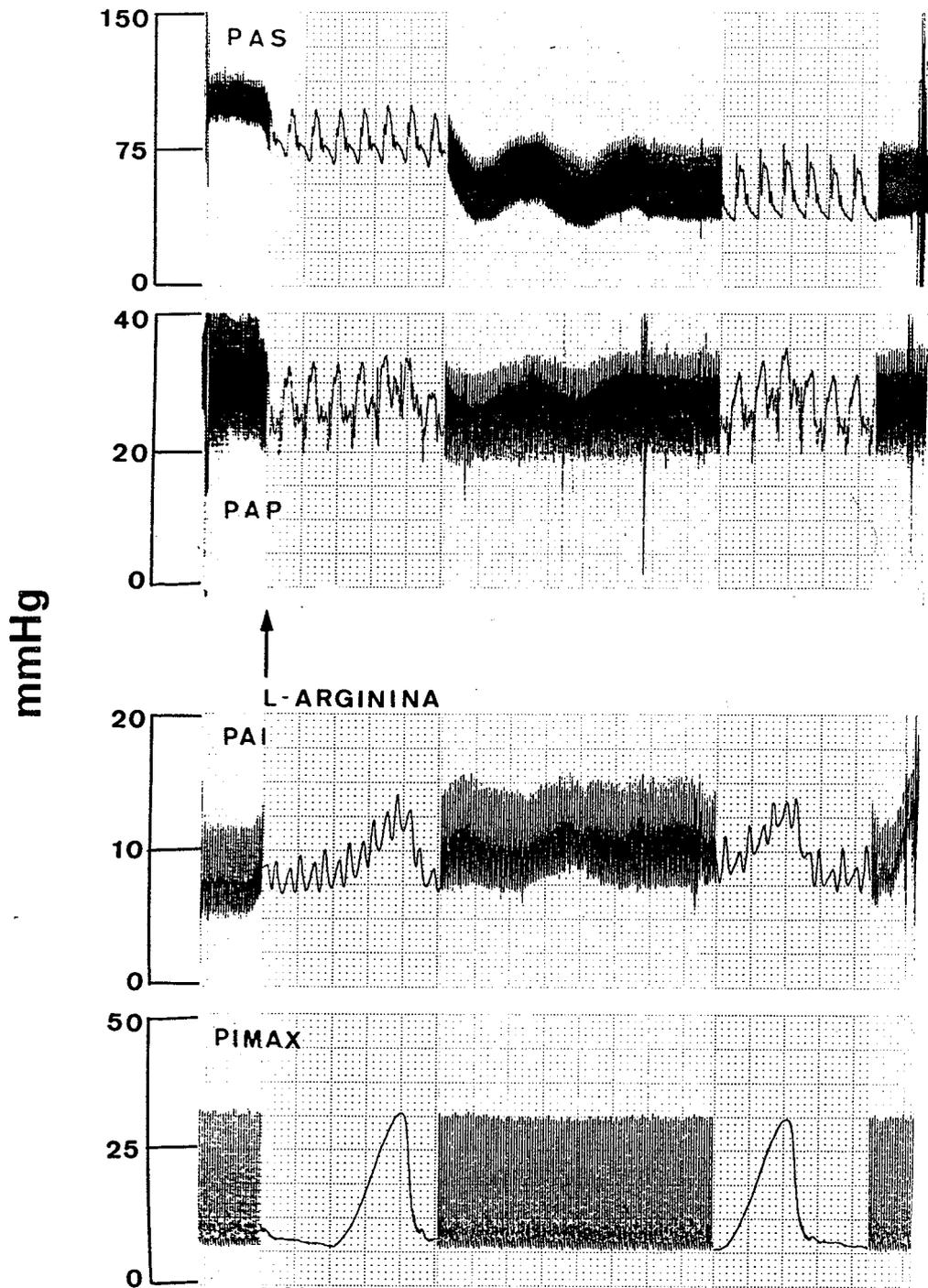
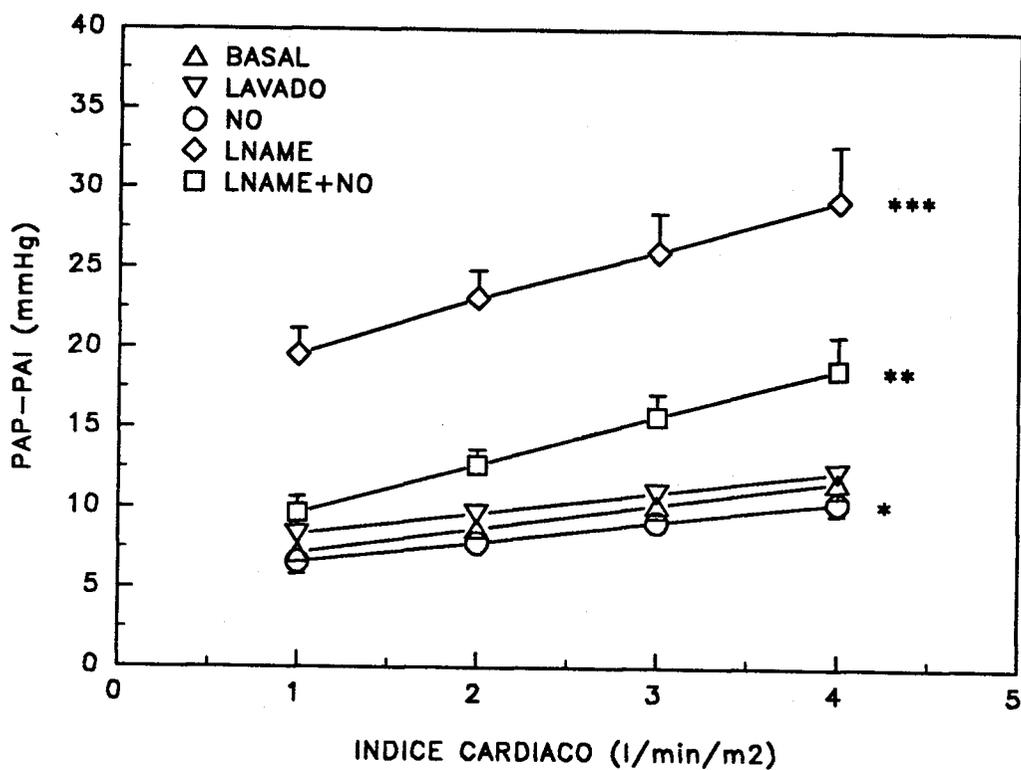


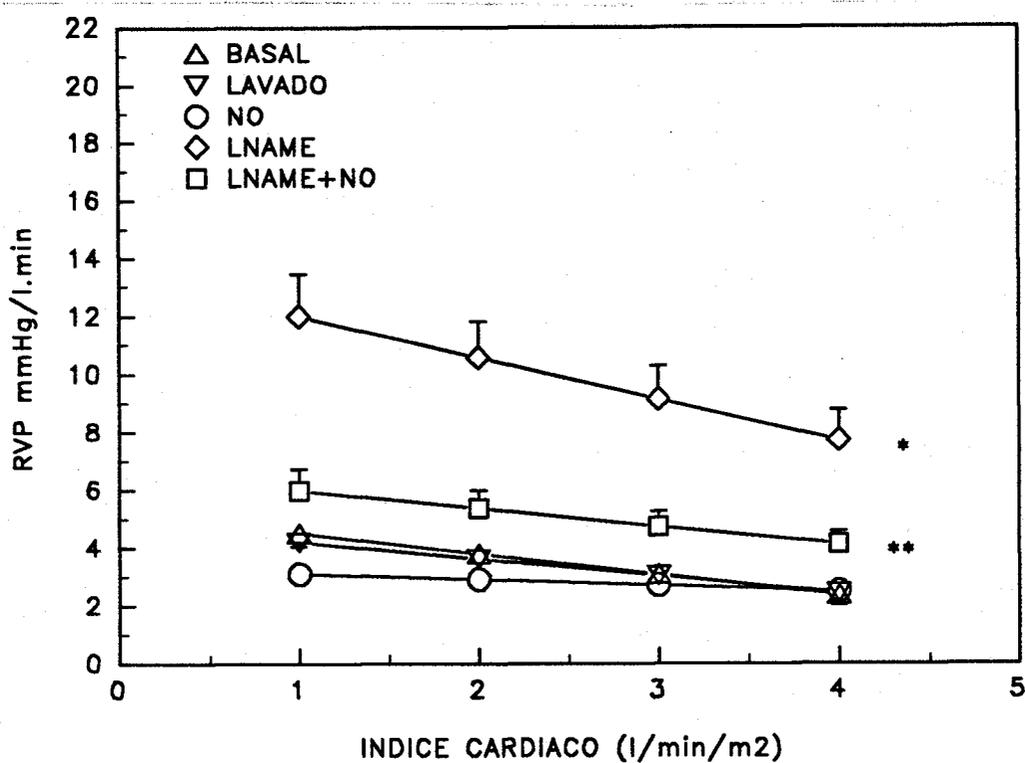
Figura 33. Registro de presiones durante la inhalación de óxido nítrico después de la infusión de  $N^G$ -nitro-L-arginina, de uno de los animales. Presión arterial sistémica (PAS), presión arteria pulmonar (PAP), presión aurícula izquierda (PAI) y presión inspiratoria máxima (PIMAX).



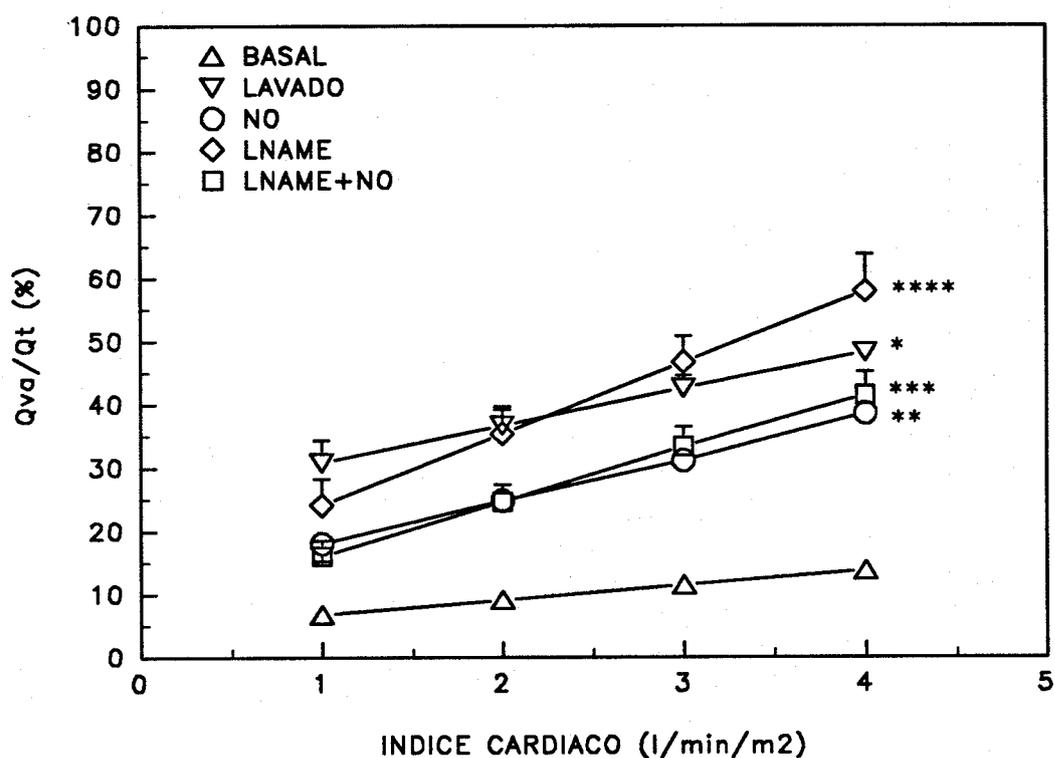
**Figura 34.** Registro de presiones durante la infusión L-arginina, de uno de los animales. Presión arterial sistémica (PAS), presión arteria pulmonar (PAP), presión aurícula izquierda (PAI) y presión inspiratoria máxima (PIMAX).



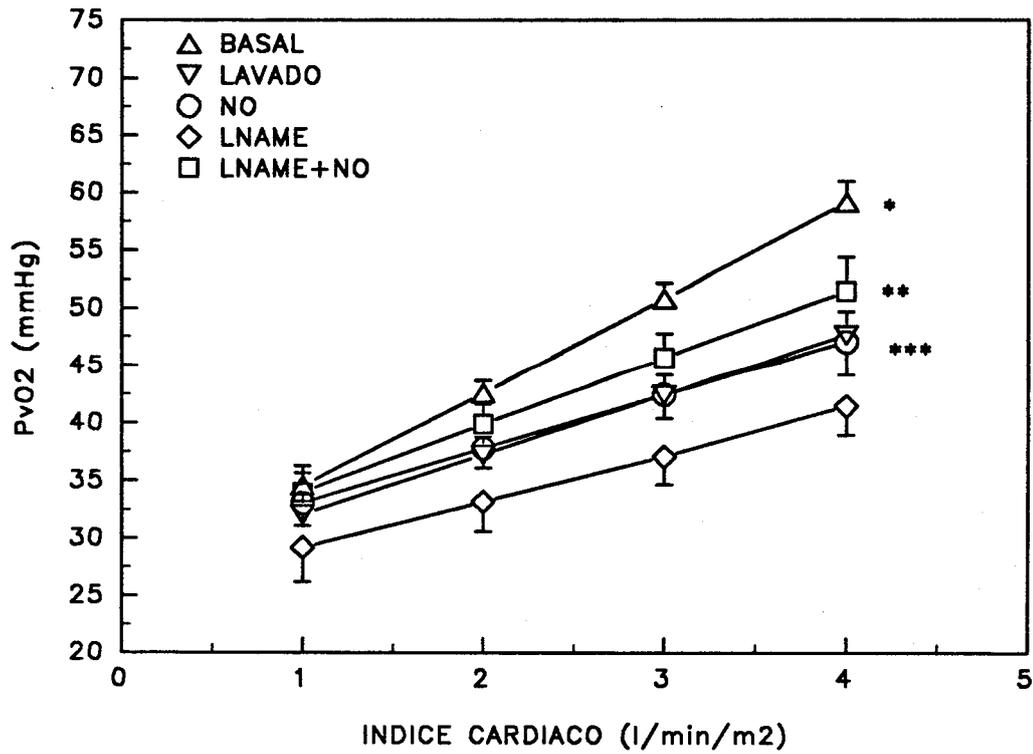
**Figura 35.** *Relación presión transpulmonar-flujo del grupo experimental en condiciones basales (BASAL), tras el lavado pulmonar (LAVADO), durante la inhalación de NO (NO), después de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME) y de nuevo durante la inhalación de NO (LNAME+NO). La presión transpulmonar se expresa como PAP-PAI y el flujo como índice cardíaco. Media ± error estándar, n=9, \* p<0,05 NO versus LAVADO, \*\* p<0,05 LNAME+NO versus LAVADO y \*\*\* p<0,01 LNAME versus basal, LAVADO y NO.*



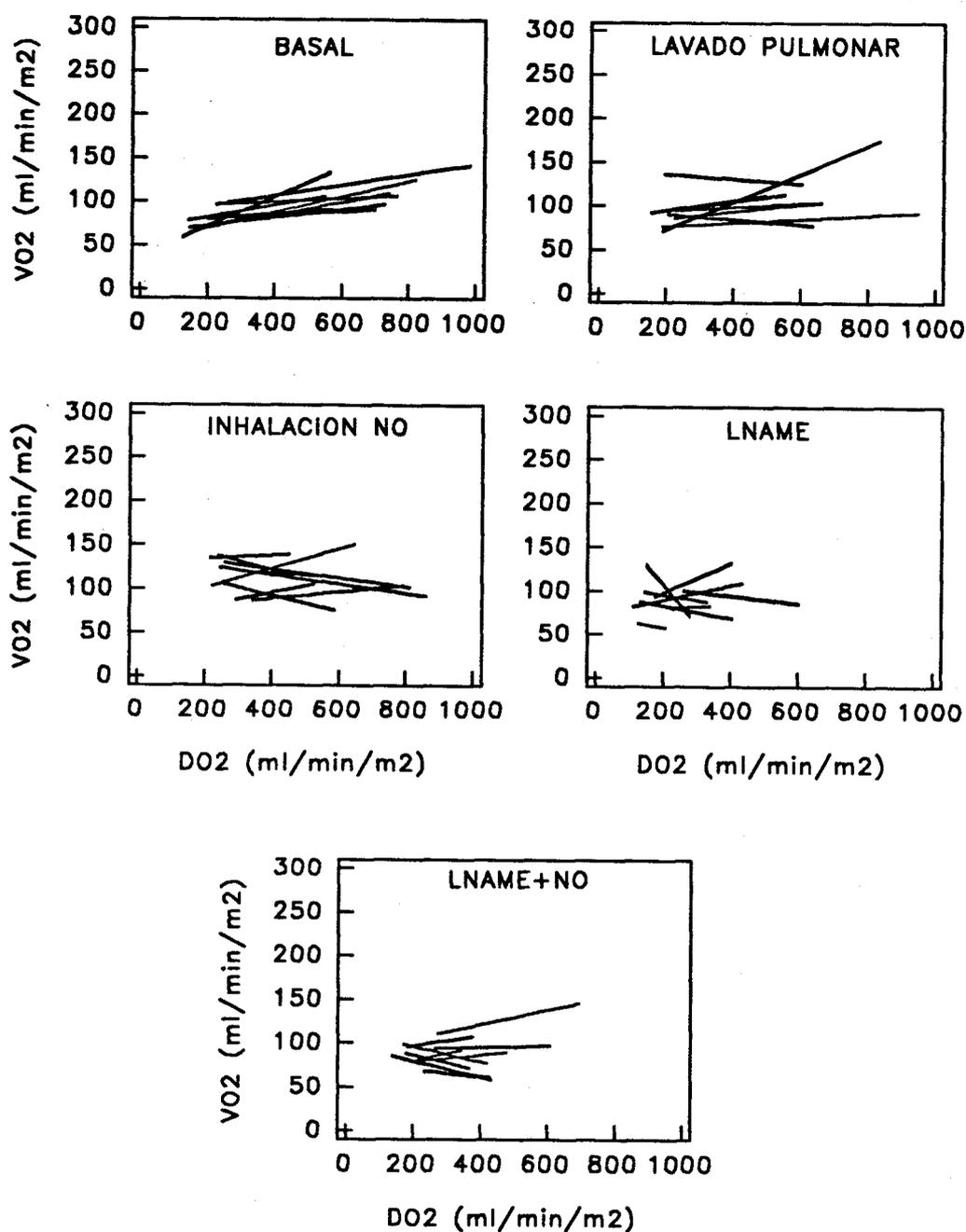
**Figura 36.** *Relación resistencias vasculares pulmonares-flujo del grupo experimental en condiciones basales (BASAL), tras el lavado pulmonar (LAVADO), durante la inhalación de NO (NO), después de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME) y de nuevo durante la inhalación de NO (LNAME+NO). El flujo se expresa como índice cardíaco. Media ± error estándar, n=9, \* p<0,05 LNAME versus BASAL, LAVADO y NO, \*\* p<0,05 LNAME+NO versus LNAME.*



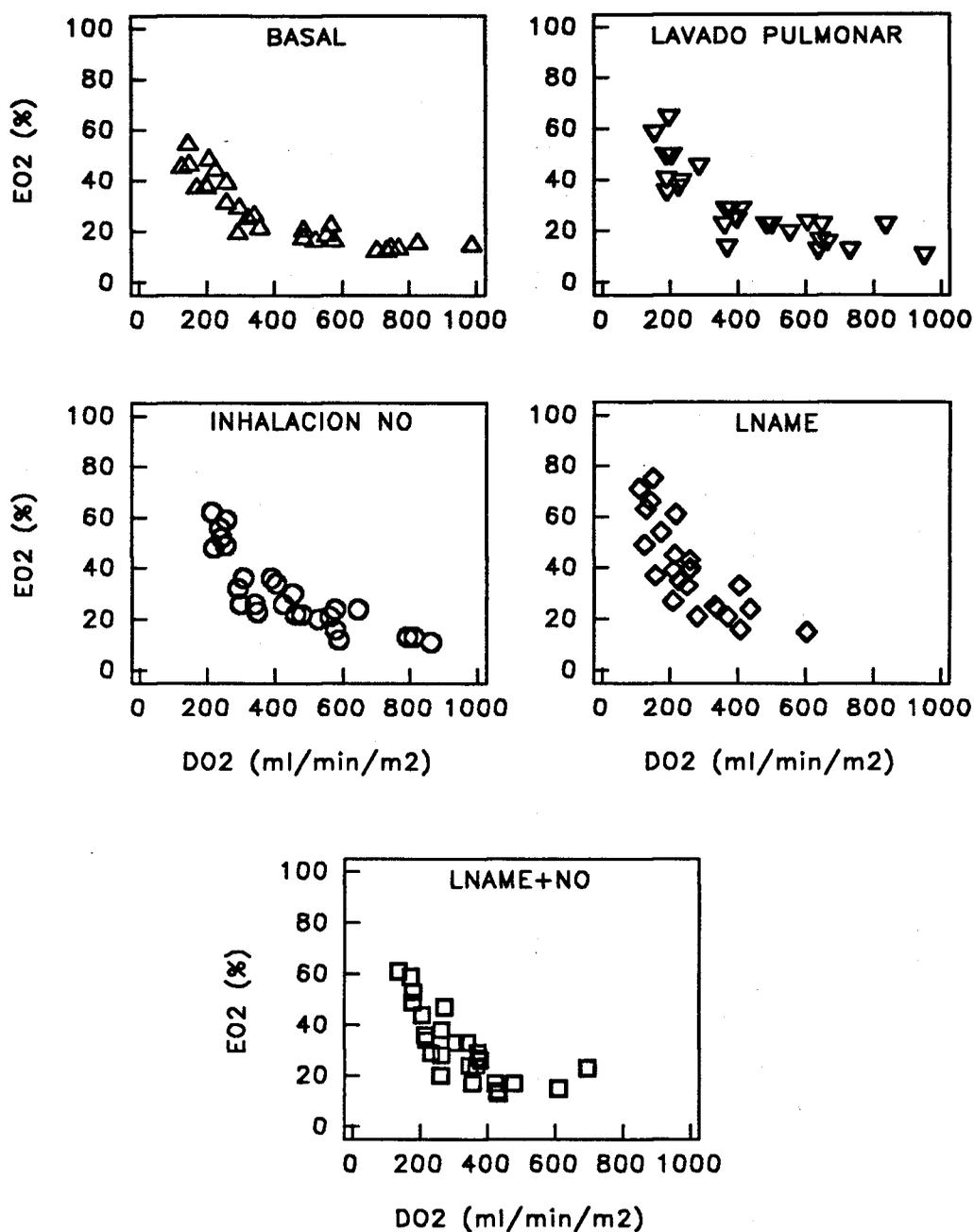
**Figura 37.** *Relación shunt intrapulmonar o mezcla venosa-flujo del grupo experimental en condiciones basales (BASAL), tras el lavado pulmonar (LAVADO), durante la inhalación de NO (NO), después de la infusión de N<sup>o</sup>-nitro-L-arginina (LNAME) y de nuevo durante la inhalación de NO (LNAME+NO). El flujo se expresa como índice cardíaco. Media  $\pm$  error estándar, n=9, \* p<0,05 LAVADO versus BASAL, \*\* p<0,05 NO versus LAVADO y \*\*\* p<0,01 LNAME+NO versus LNAME. \*\*\*\* p<0.05 LNAME versus BASAL y NO.*



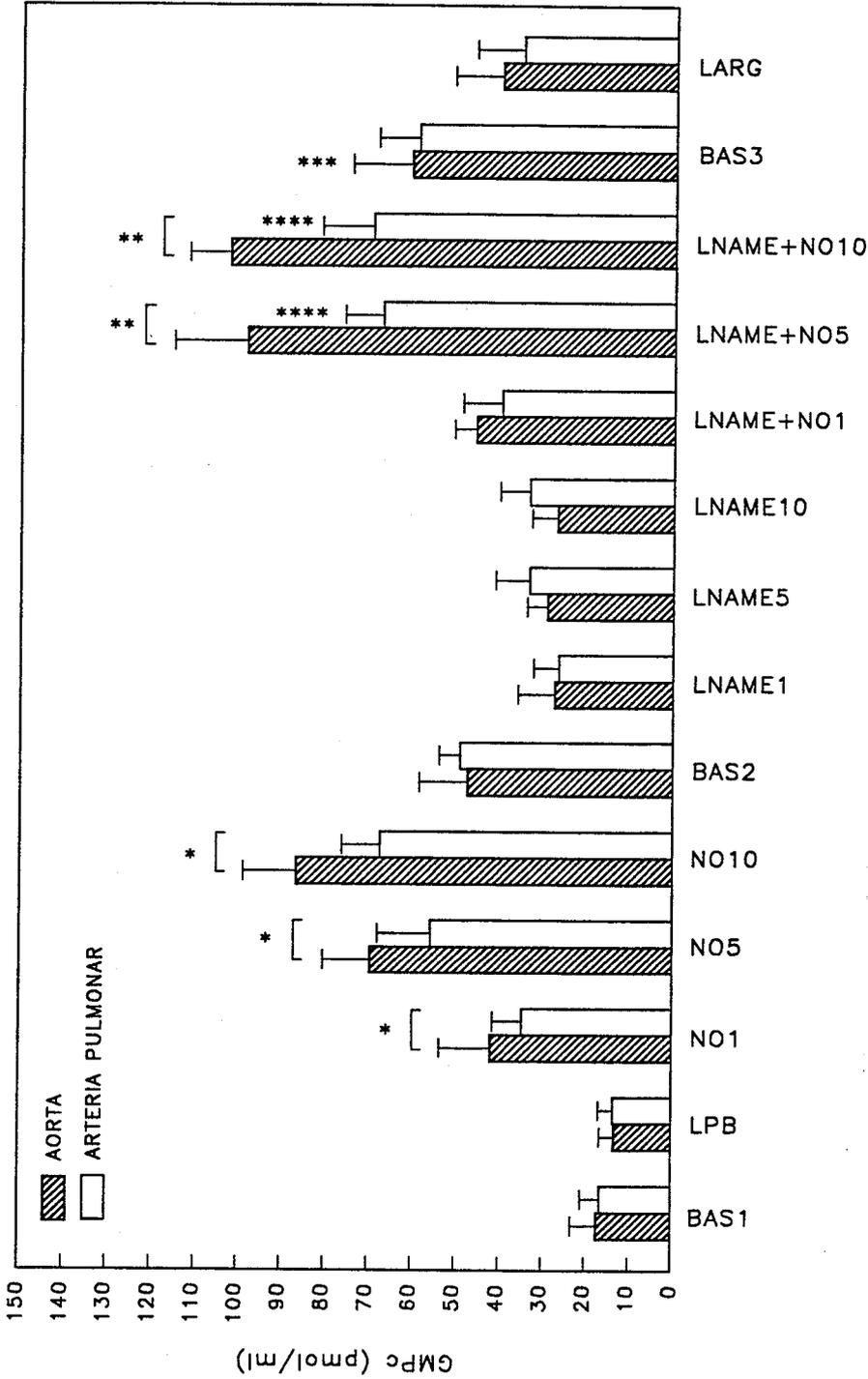
**Figura 38.** *Relación presión venosa mixta de O<sub>2</sub>-flujo del grupo experimental en condiciones basales (BASAL), tras el lavado pulmonar (LAVADO), durante la inhalación de NO (NO), después de la infusión de N<sup>o</sup>-nitro-L-arginina (LNAME) y de nuevo durante la inhalación de NO (LNAME+NO). El flujo se expresa como índice cardíaco. Media ± error estándar, n=9, \* p<0,05 BASAL versus LAVADO para índice cardíaco de 3-4 l/min/m<sup>2</sup>, \*\* p<0,05 LNAME±NO versus LNAME y \*\*\* p<0,05 NO versus BASAL para índice cardíaco de 3-4 l/min/m<sup>2</sup>.*



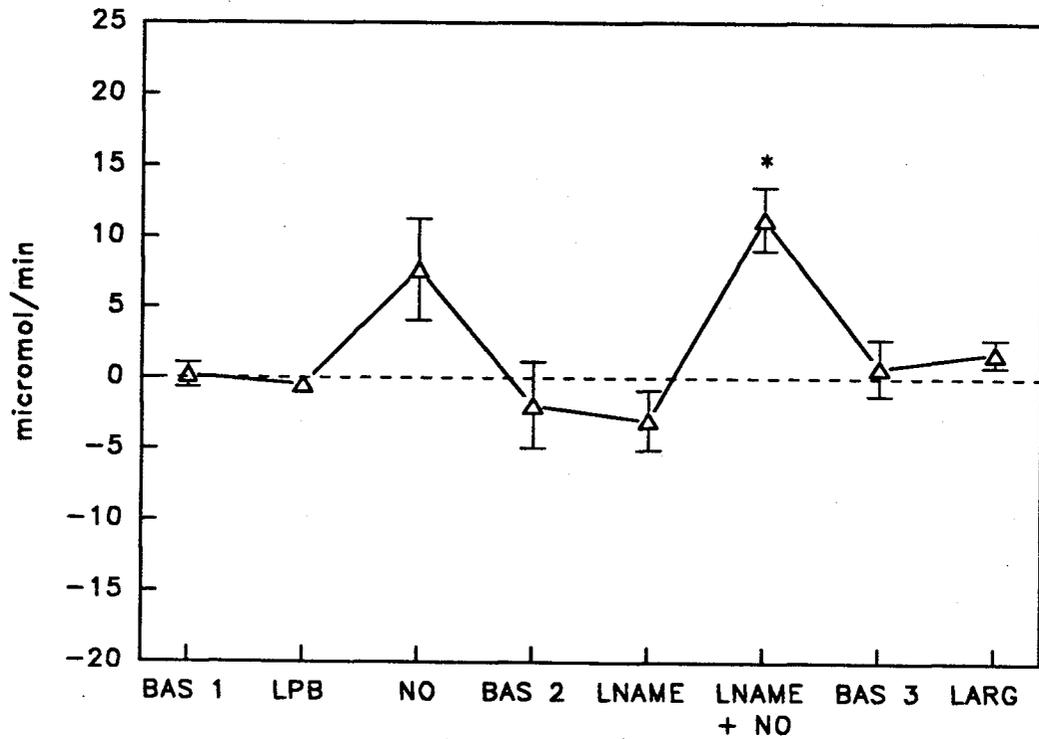
**Figura 39.** *Relación consumo/transporte de O<sub>2</sub>. La figura muestra la recta de regresión individual para cada animal. Casi todos los animales presentan un consumo de O<sub>2</sub> independiente del transporte en todos los períodos estudiados. Coeficientes de correlación entre:  $r = 0,22$  y  $r = 0,96$ ,  $n = 9$ , NO=óxido nítrico, LNAME=N<sup>o</sup>-nitro-L-Arginina.*



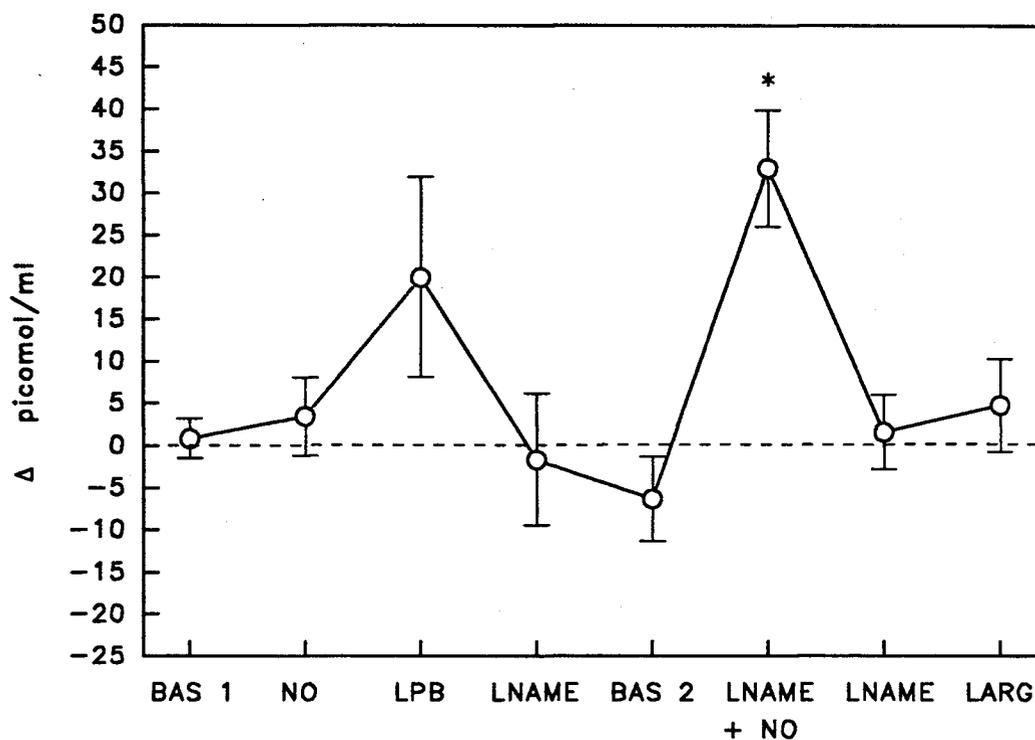
**Figura 40.** *Relación coeficiente de extracción/transporte de O<sub>2</sub>. La figura muestra los valores de todos los animales a diferentes niveles de transporte de O<sub>2</sub>. La extracción de O<sub>2</sub> es inversamente proporcional al transporte en todos los animales y en todos los períodos estudiados. Coeficientes de correlación individuales entre -0,76 y -0,99, n=9. NO=óxido nítrico, LNAME=N<sup>G</sup>-nitro-L-Arginina.*



**Figura 41.** Niveles plasmáticos de GMPC en aorta y arteria pulmonar en seis animales del estudio experimental. Basal (BAS1), después del lavado pulmonar (LPB), 1, 5 y 10 minutos de la inhalación de NO (NO1, NO5, NO10), tras interrumpir la inhalación de NO (BAS2), 1, 5 y 10 minutos tras la infusión de N<sup>o</sup>-nitro-L-arginina (LNAME1, LNAME5, LNAME10), 1, 5 y 10 minutos de inhalar NO tras LNAME (LNAME+NO1, LNAME+NO5, LNAME+NO10), de nuevo tras cesar la inhalación de NO (BAS3) y tras la infusión de L-arginina (LARG). Media + error estándar, n=6, \* p < 0,05 versus BAS1 y LPB, \*\* p < 0,01 versus LNAME1, LNAME5 y LNAME10, \*\*\* p < 0,05 versus LNAME+NO10, \*\*\*\* p < 0,01 aorta versus arteria pulmonar.



**Figura 42.** Diferencia arterio-venosa de GMPc de seis de los animales del estudio experimental. Basal (BAS1), lavado pulmonar (LPB), inhalación de óxido nítrico (NO), tras cesar la inhalación de NO (BAS2), después de la infusión de N<sup>o</sup>-nitro-L-arginina (LNAME), inhalación de NO tras LNAME (LNAME+NO), de nuevo tras cesar la inhalación de NO (BAS3), después de la infusión de L-arginina (LARG). Media  $\pm$  error estándar, n=6, \* p < 0,05 en comparación con los períodos sin NO.



**Figura 43.** Producción de GMPc por el pulmón de seis de los animales del estudio experimental. Basal (BAS1), lavado pulmonar (LPB), inhalación de óxido nítrico (NO), tras cesar la inhalación de NO (BAS2), después de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (LNAME), inhalación de NO tras LNAME (LNAME+NO), de nuevo tras cesar la inhalación de NO (BAS3), después de la infusión de L-arginina (LARG). Media ± error estándar, n=6, \* p < 0,05 en comparación con los períodos sin NO.

## **6. *DISCUSSION***



En el presente trabajo se han estudiado los efectos de la inhalación del gas óxido nítrico a bajas concentraciones y por un breve período de tiempo, solo y en combinación con la inhibición de la síntesis endógena de NO, en la hemodinámica pulmonar y sistémica e intercambio de gases en un modelo experimental de lesión pulmonar aguda en la oveja adulta anestesiada.

Para poder evaluar los resultados obtenidos es necesario que el modelo experimental sea fiable. Es decir, que reproduzca las principales características del síndrome. El SDRA en humanos es complejo y no existe ningún modelo experimental que sea totalmente superponible, lo que hace difícil extrapolar los resultados. Sin embargo, el modelo de lavado pulmonar es uno de los modelos experimentales propuesto y aceptado como modelo del SDRA (Lachman, 1980).

En el presente estudio los lavados pulmonares en la oveja adulta anestesiada y ventilada mecánicamente, reproducen las principales manifestaciones clínicas y radiológicas del SDRA.

Los resultados de este estudio demuestran que el lavado pulmonar bilateral en la oveja adulta induce una lesión pulmonar aguda similar al SDRA, caracterizada por hipoxemia, aumento del shunt derecha-izquierda, aumento de la presión inspiratoria máxima y moderada hipertensión pulmonar (Zapol y Snyder, 1977).

La imagen radiológica de los pulmones de la oveja tras el lavado pulmonar (figura 30) muestra el patrón típico con infiltrados alveolares difusos bilaterales, diagnósticos del SDRA (Ashbaugh, 1967).

En el presente estudio no se ha efectuado estudio anatomopatológico del pulmón tras el lavado pulmonar, sin embargo dicho estudio anatomopatológico ha sido realizado por otros autores (Lewis y cols., 1993a) (figura 1) y demuestran que el pulmón de oveja sometido a lavados pulmonares muestra edema intersticial y alveolar e infiltración de neutrófilos, al igual que en pacientes con SDRA (Artigas, 1993).

La principal causa del deterioro en el intercambio gaseoso tras el lavado pulmonar parece ser una disminución de la actividad del surfactante alveolar (Lachmann y cols., 1980; Kovayashi y cols., 1984). El SDRA también se acompaña de una disminución y/o alteración del surfactante alveolar (Hallman y cols., 1982).

En el estudio preliminar se demuestra la estabilidad en el tiempo de este modelo de SDRA. Durante el período estudiado (4 horas) no hubo ninguna variación en los cambios producidos por el lavado sobre la  $PaO_2$ ,  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  y la  $P_{imax}$ , solo la PAP fue significativamente más alta a las cuatro horas comparado con el valor después del lavado pulmonar (figura 14). La estabilidad del modelo puede ser debida a la modificación que se hizo al modelo descrito por Lachmann. La modificación consiste

en añadir al suero fisiológico de la solución para el lavado una sustancia detergente, el mono-oleato de polioxietileno-sorbitol (Tween 80). El Tween 80 es una sustancia no iónica, tensioactiva, que desactiva al surfactante alveolar. Nieman y cols. (1981) demostraron que el número de alveolos inestables tras el lavado pulmonar con Tween 20 era mayor que tras el lavado con suero fisiológico y que además la estabilidad se recuperaba más tarde.

La lesión pulmonar producida por el modelo de lavado pulmonar a diferencia de otros modelos de lesión pulmonar, produce primariamente lesión epitelial en lugar de endotelial o vascular (Lachmann y cols., 1980). Esto podría explicar el moderado aumento en la PAP tras el lavado pulmonar. Este modelo experimental de SDRA mediante lavados pulmonares cursa con un mayor grado de hipoxemia que de hipertensión pulmonar. Se utilizó el modelo de lavado pulmonar como modelo experimental en este estudio porque se pretendía conseguir un gran *shunt* o cortocircuito pulmonar, con zonas hipóxicas donde el mecanismo de la vasoconstricción hipóxica pudiera actuar y además que la reactividad vascular pulmonar estuviera conservada.

Tras el lavado pulmonar bilateral se produjo una hipoxemia severa y apareció una taquicardia compensadora que hizo aumentar el gasto cardiaco. Con un GC aumentado al calcular las RVS y RVP resultó que habían disminuido. El moderado aumento en la PAP pudiera explicarse en parte por el aumento del GC. La hipoxia severa provocó

también un cierto grado de acidosis metabólica. El lavado pulmonar aumento de manera importante la presión inspiratoria de la vía aérea, lo cual traduce una disminución en la distensibilidad del tejido pulmonar y por tanto de la *compliance* pulmonar.

Una vez demostrado que con el lavado pulmonar bilateral se reproducían las principales características del SDRA y que el modelo era estable en el tiempo se paso a evaluar los efectos de la inhalación de NO.

La inhalación de 60 ppm de NO durante un breve período de tiempo de diez minutos produjo una vasodilatación pulmonar selectiva, con disminución de la PAP y RVP, pero sin alteración de la hemodinámica sistémica.

La vasodilatación pulmonar selectiva mediante la inhalación de NO también ha sido demostrada en otros modelos experimentales. Frostell y cols. (1991) en un modelo experimental de HTP pura mediante la infusión del análogo del tromboxano U46619, potente vasoconstrictor pulmonar, o mediante la respiración de una mezcla hipóxica de gases ( $FiO_2$  0,06-0,08) en la oveja adulta y en respiración espontánea, demuestran que la inhalación de 5 a 80 ppm de NO produce disminución de la PAP y RVP, sin modificar la PAS ni el GC.

El efecto vasodilatador pulmonar selectivo del NO inhalado tras vasoconstricción por hipoxia ha sido demostrado también en otras especies animales; en el perro (Channick y cols. 1992) y en el ternero (Tönz y cols., 1993).

Frattaci y cols. (1991) demuestran que la inhalación de 40 ppm de NO revierte de manera selectiva la HTP inducida en la reacción heparina-protamina. Este aspecto tiene una aplicación en clínica humana, ya que la reacción heparina-protamina, aunque no muy frecuente puede darse en cirugía cardíaca tras circulación extracorpórea al revertir la heparinización mediante la infusión de protamina. Dicha reacción produce además de HTP severa, broncoconstricción e hipotensión sistémica (Lowenstein y cols., 1983), lo que hace que en algunas ocasiones el paciente precise de nuevo circulación asistida; de ahí la importancia de disponer de un vasodilatador pulmonar que no cause hipotensión sistémica.

También ha sido publicado que la inhalación de NO por ovejas recién nacidas revierte la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia y acidosis (Roberts y cols., 1993). Además Kinsella y cols., 1992, habían demostrado previamente que la inhalación de 20 ppm de NO por la oveja recién nacida prematura aumentaba el flujo izquierda-derecha a través del ductus arteriosus, al disminuir selectivamente la presión en arteria pulmonar. Otros autores como Zayek y cols. (1993) también demostraron que la inhalación de NO, en un modelo experimental de hipertensión persistente del recién

nacido, produce una vasodilatación selectiva de la circulación pulmonar y mejora la oxigenación arterial.

En el presente estudio la inhalación de NO produjo también una mejoría estadísticamente significativa en el intercambio de gases. La PaO<sub>2</sub> aumentó, al mismo tiempo que disminuía la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  (figura 24). Como consecuencia de la mejoría en la oxigenación, el pH arterial y la PaCO<sub>2</sub> que se habían alterado tras el lavado pulmonar, se normalizaron (figura 25). Los índices de oxigenación, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub>, la DA-aO<sub>2</sub> y la saturación arterial de O<sub>2</sub> también mejoraron de manera estadísticamente significativa con la inhalación de NO (figura 27).

A nivel experimental no había ningún estudio que evaluara los efectos de la inhalación de NO sobre el intercambio de gases cuando se inició el diseño de este estudio. Posteriormente apareció publicado por Pison y cols., (1993), en un modelo experimental de hipertensión pulmonar hipóxica en perros, que la inhalación de 20 ppm de NO revierte la vasoconstricción pulmonar hipóxica sin alterar el intercambio de gases. Estos autores demuestran mediante la técnica de gases inertes múltiples que la inhalación de NO produce una mejoría de las relaciones ventilación-perfusión al distribuir el flujo pulmonar hacia las zonas mejor ventiladas. En modelos experimentales de sepsis y shock séptico, Berger y cols. (1993) y Weitzberg y cols. (1993), respectivamente demuestran que la inhalación de NO revierte las dos fases de

hipertensión pulmonar que aparecen tras la infusión de endotoxinas. En el estudio de Weitzberg además mejora el intercambio de gases.

La primera utilidad clínica del NO fue para medir la capacidad de difusión pulmonar de la membrana alveolo-capilar (Borland y Higenbottam, 1989). Estos mismos autores (Higenbottam y cols., 1990), comunicaron al año siguiente la inhalación de NO a nivel clínico en siete pacientes afectados de hipertensión pulmonar primaria. La inhalación de 40 ppm de NO por estos pacientes redujo la PAP y las RVP al igual que la infusión de prostaglandina I<sub>2</sub>, pero con la diferencia de que la inhalación de NO no causó vasodilatación sistémica.

Posteriormente fue publicado por el mismo grupo (Pepke-Zaba y cols., 1991) que el NO inhalado (40 ppm) en pacientes con hipertensión pulmonar crónica es a la vez un efectivo y selectivo vasodilatador pulmonar. El mismo efecto se consigue en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Fratacci y cols., 1992, Adatia y cols., 1993).

Rossaint y cols. (1993) y Bigatello y cols. (1992) fueron los primeros en estudiar los efectos del NO inhalado en pacientes afectados de SDRA e HTP severa. Ambos autores encuentran que la inhalación de bajas concentraciones de NO (5-40 ppm) en pacientes con SDRA producen por una parte vasodilatación pulmonar, sin vasodilatación

sistémica, y por otra una mejora en el intercambio de gases. Roissant y cols., utilizando la técnica de los gases inertes múltiples, demuestran que la inhalación de NO dilata el músculo liso vascular de las células cercanas a los alvéolos ventilados, aumentando la perfusión hacia estos alvéolos y por lo tanto mejorando la relación ventilación/perfusión. En 10 pacientes con SDRA severo, estos autores encuentran que la inhalación de 18 ppm de NO redujo el  $\dot{Q}_s/\dot{Q}_T$  al aumentar la perfusión de las áreas pulmonares con cocientes  $\dot{V}_A/\dot{Q}_T$  normales, es decir de las áreas bien ventiladas.

En pacientes con SDRA la vasoconstricción e HTP también puede ser reducida con la infusión intravenosa de nitroglicerina, nitroprusiato sódico o prostaciclina, sin embargo estos vasodilatadores endovenosos no son selectivos y producen también vasodilatación e hipotensión sistémica (Radermacher y cols., 1990a; Rossaint y cols., 1993). La administración endovenosa de vasodilatadores sistémicos en el SDRA aumenta además el GC, aumentando la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  o  $(\dot{Q}_s/\dot{Q}_T)$  y por lo tanto empeoran aún más la oxigenación arterial (Dantzker y cols., 1980; Mélot y cols., 1989; Rossaint y cols., 1993).

La inhalación de bajas concentraciones de NO ha sido también utilizado en clínica pediátrica, sobre todo en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Varios autores (Kinsella y cols., 1992; 1993; Roberts y cols., 1992) han publicado los efectos beneficiosos de la inhalación de NO en estos recién nacidos al producir vasodilatación

pulmonar selectiva y una marcada mejoría en la oxigenación.

Roberts y cols. (1993b), también estudiaron niños con diversas cardiopatías congénitas que cursaban con HTP y demostraron que el NO inhalado (80 ppm) es un potente y selectivo vasodilatador pulmonar.

Abman y cols. (1993) publican el caso de un recién nacido prematuro con distrés respiratorio severo y sepsis por gram-negativos con gran HTP e hipoxemia crítica refractaria al tratamiento con ventilación convencional, jet alta frecuencia y altas concentraciones de O<sub>2</sub>, en que la inhalación de NO (20 ppm) mejoró la oxigenación, disminuyó la RVP, revirtió el *shunt* derecha-izquierda a través del *ductus* y permitió la ventilación convencional a más bajas presiones en la vía aérea.

Finer y cols. (1994) comunican que en 23 niños afectados de diversas patologías pulmonares que cumplían criterios de ECMO, la inhalación de NO mejoró el índice de oxigenación y evitó la necesidad de instaurar una ECMO en 13 de los 23 niños.

La inhalación de NO se ha empezado a utilizar recientemente durante o después de la cirugía cardíaca pediátrica y también en la del adulto que cursa con HTP, como es el caso de la valvulopatía mitral y en el trasplante cardíaco. Varios autores, Girard y cols. (1992, 1993); Rich y cols. (1993); Miller y cols. (1993); Berner y cols. (1993), Selldén y cols. (1993), Wessel y cols. (1993) han publicado los efectos de la inhalación de NO

durante o tras cirugía cardíaca con los mismos resultados. En todos los casos con la inhalación de NO se consiguió una vasodilatación pulmonar y reducir en mayor o menor grado la hipertensión pulmonar, sin causar vasodilatación ni hipotensión sistémica.

La inhalación de NO ha sido ensayada también en otras situaciones clínicas. Grover y cols. (1992) publican los efectos beneficiosos de la inhalación de 10 ppm de NO en un caso de insuficiencia respiratoria severa, sepsis e HTP tras el trasplante hepático en un niño de 8 años en ventilación manual o controlada por presión. Frostell y cols. (1993a) utilizando voluntarios sanos en los que se les somete a una vasoconstricción hipóxica al hacerles respirar una mezcla de un 12% de O<sub>2</sub> en nitrógeno durante 6 minutos, demuestran que en humanos el NO inhalado (40 ppm) también revierte la VPH sin causar vasodilatación sistémica. Blomqvist y cols. (1993) publican un caso de un paciente con neumonía e hipoxemia severa en que la inhalación de 15-40 ppm de NO mejoró la oxigenación, disminuyó la vasoconstricción pulmonar y la presión inspiratoria máxima y produjo una rápida resolución radiológica del cuadro.

Durante la ventilación a un solo pulmón en pacientes que estaban siendo sometidos a cirugía de revascularización coronaria, la inhalación de 20 ppm de NO redujo la PAP y las RVP de los casos con HTP, sin alterar el intercambio de gases en ningún caso (Rich y cols., 1994).

La inhalación de NO en este modelo de lavado pulmonar no solo redujo selectivamente la PAP, sino que no modificó el GC, esto contribuyó a la mejoría del intercambio de gases. Otros efectos hemodinámicos de la inhalación de NO tras el lavado pulmonar fueron una disminución en el ITSVD, que había aumentado tras el lavado pulmonar, aunque de manera no significativa. El aumento de la función del ventrículo derecho, al disminuir las RVP y por tanto la postcarga derecha, es otro de los efectos beneficiosos de la inhalación de NO. Slama y cols. (1992) también encuentran una mejoría en la función ventricular derecha: volumen telediastólico y fracción de eyección del ventrículo derecho por termodilución, con la inhalación de NO. Sin embargo, Girard y cols. (1992) no encuentran ninguna modificación del ITSVD en pacientes sometidos a sustitución valvular mitral, durante la inhalación de NO. Por otro lado la precarga del ventrículo derecho (PVC) no se modifica con la inhalación de NO, ni en el presente estudio experimental ni en los citados estudios clínicos. Por lo tanto el papel beneficioso de la inhalación de NO en la función ventricular derecha como resultado de disminuir las RVP aún está por determinar. Si bien Girard y cols. (1993) demuestran mediante ecocardiografía en un caso de insuficiencia de ventrículo derecho tras trasplante de corazón, que la inhalación de NO disminuye el tamaño del ventrículo derecho, atenúa el desplazamiento del septo interventricular y disminuye el tamaño del anillo tricuspídeo. En todos estos casos de inhalación de NO se produjo una mejoría del intercambio de gases, a diferencia de la infusión de prostaglandina, que también mejora la función ventricular derecha pero a costa de aumentar el *shunt* intrapulmonar (Radermacher 1990b).

Durante la inhalación de NO en este estudio no se modificó el transporte, consumo ni extracción de O<sub>2</sub>, aunque el consumo de O<sub>2</sub> aumentó en la mayoría de animales, este aumento no fue estadísticamente significativo (figura 28). La saturación venosa mixta de O<sub>2</sub> aumentó tras la inhalación de NO, aunque de manera no significativa (Figura 26). No hay otros estudios experimentales en que se evalúen estos parámetros. Sin embargo en diversos estudios clínicos (Girard y cols., 1992, 1993; Rich y cols., 1993) se demuestra que la saturación venosa mixta de O<sub>2</sub> aumenta de manera significativa con la inhalación de NO; aunque en el estudio de Rich y cols. en pacientes tras cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, la saturación venosa mixta de O<sub>2</sub> sólo aumentó con la inhalación de NO en aquellos pacientes con asistencia ventricular. Si la inhalación de NO mejora la oxigenación (PaO<sub>2</sub>), sin modificar la extracción de O<sub>2</sub>, la sangre venosa mixta tiene que regresar al corazón derecho más saturada de O<sub>2</sub>, por lo tanto un aumento en la saturación venosa mixta de O<sub>2</sub> sería otro de los efectos de la inhalación de NO.

Para evaluar cual era la dosis óptima de NO a inhalar, en el estudio preliminar se realizó una curva de dosis-respuesta a la inhalación de diferentes concentraciones de NO, resultando que la vasodilatación pulmonar máxima se alcanzó respirando de 30-60 ppm de NO durante 10 minutos (figura 15). Frostell y cols. encontraron que con la inhalación de 40-80 ppm de NO se revertía de manera completa la vasoconstricción pulmonar inducida mediante la infusión del vasoconstrictor pulmonar U46619 en ovejas

adultas. Roberts y cols. (1993a) encontraron una vasodilatación pulmonar máxima con 80 ppm de NO en la oveja recién nacida hipóxica. Así mismo en el presente estudio la máxima reducción en la  $(\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T)$  se obtuvo mediante la inhalación de 60-120 ppm de NO (figura 15). Bigatello y cols. (1992), observaron que en pacientes con SDRA la respuesta beneficiosa de la inhalación de NO sobre el intercambio de gases fue mayor a bajas dosis de NO (2-4 ppm), disminuyendo a dosis mayores. También en el estudio de Rossaint y cols. (1993) consiguieron el mismo efecto con la inhalación de una concentración de NO de 18 ppm, tanto en la reducción de la PAP como en la reducción del  $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$ , que con una concentración de 36 ppm. Tanto los resultados de estos autores como los resultados de la curva de dosis-respuesta en el presente estudio preliminar indican que el efecto óptimo se obtiene con la inhalación de dosis más bajas de NO. Por lo tanto es posible que altas concentraciones de NO puedan difundir a los vasos pulmonares de zonas no ventiladas, provocando vasodilatación de dichas zonas y empeorando entonces las relaciones ventilación/perfusión.

En la oveja adulta anestesiada se ha observado una gran variabilidad en la dosis/respuesta al NO sobre la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$ , sugiriendo que la dosis de NO debe ser individualizada y optimizada. Por otra parte tampoco todos los pacientes responden igual al NO inhalado. En los estudios con adultos con SDRA de Bigatello y cols. (1992), alguno de los pacientes respondió poco o no respondió a la inhalación de NO. También Roberts y cols. (1992) clasificaron a los recién nacidos como "respondedores" y "no

respondedores" al NO inhalado. Además recientemente se ha comunicado un caso con efecto paradójico a la inhalación de NO por Oriot y cols. (1993), se trata de un recién nacido con hipertensión pulmonar persistente en el que la inhalación de sólo 7 ppm de NO causó una drástica reducción de la ya de por sí baja saturación de O<sub>2</sub>.

Se conoce desde hace más de medio siglo que los nitratos inducen relajación bronquial (Goodman y Gilman, 1936). Varios estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que los nitrovasodilatadores producen relajación del músculo liso bronquial (Jamieson y cols., 1979; Gruetter y cols., 1989; Masaki y cols., 1991). Buga y cols. (1989), demostraron *in vitro* que el óxido nítrico derivado del endotelio produce relajación del músculo liso vascular (arteria) y no vascular (traquea), sin embargo la arteria es 10 veces más sensible que la traquea a la acción relajante del NO. Del mismo modo la *taenia coli* de conejo y el *fundus gástrico* de rata también se relajan con altas concentraciones de NO.

Dupuy y cols. (1992), han publicado que la inhalación de NO (5-300 ppm) induce una rápida y potente broncodilatación en el cobaya con broncoconstricción inducida por la infusión de metacolina. La resistencia de la vía aérea disminuye significativamente con la inhalación de concentraciones de NO tan bajas como 5 ppm, sin embargo se necesitan concentraciones de 100 ppm para aumentar significativamente la *compliance* pulmonar. El mecanismo por el cual el NO inhalado induciría broncodilatación es el mismo por el cual produce vasodilatación, es decir las moléculas de NO inhalado que

## *Discusión*

---

son muy lipofílicas difunden a través de la barrera epitelial de los bronquios y alcanzan el músculo liso bronquial produciendo relajación del mismo. La posible acción broncodilatadora del NO inhalado ha sido también comprobada por otros autores a nivel experimental. Högman y cols. (1993a), en conejos anestesiados y ventilados mecánicamente la inhalación de 80 ppm de NO evita el aumento en las resistencias de la vía aérea producidas por la nebulización de metacolina, sin embargo a estas dosis no previene la reducción en la *compliance* pulmonar.

En humanos, Högman y cols. (1993b) estudian los efectos de la inhalación de 80 ppm de NO en voluntarios sanos y en pacientes con hipereactividad bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial. A esta concentración la inhalación de NO no produjo ningún cambio en el tono de la vía aérea en voluntarios sanos y ni en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero moduló la respuesta hacia la broncodilatación tras provocación con metacolina en los pacientes con hiperrreactividad bronquial, y en los pacientes asmáticos tuvo un efecto broncodilatador muy débil. Por otro lado Roger y cols. (1994) en un estudio preliminar demuestran que la inhalación de 40 ppm de NO durante 20 minutos por voluntarios sanos y por pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no modifica las resistencias del sistema respiratorio medidas mediante la técnica de oscilación forzada.

Es posible que la broncodilatación contribuyera de alguna manera en la mejora del intercambio de gases observado en este estudio. A pesar de que no se midió de manera directa la mecánica pulmonar, no se observó ninguna disminución en la Pimax, a volumen corriente constante, durante la inhalación de NO, que pudiera sugerir un efecto broncodilatador o un aumento de la *compliance* pulmonar. Por otra parte tras la inhalación de 60 ppm de NO en este estudio, la PaCO<sub>2</sub> disminuyó de manera estadísticamente significativa, manteniendo el volumen corriente constante (figura 25). Dicha reducción podría traducir un efecto broncodilatador al mismo tiempo que una mejor difusión. Blomqvist y cols. (1993) encontraron una disminución de la Pimax en un paciente con SDRA inhalando de 20 a 40 ppm de NO, que podría haberse debido a broncodilatación. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica Moinard y cols. (1992) encuentran que la inhalación de NO no produce cambios en la distribución de la ventilación y la perfusión por lo que el intercambio de gases no se modifica, pero la ventilación aumenta en las áreas poco o no perfundidas y podría ser debido a un efecto broncodilatador.

A nivel clínico sin embargo, no está demostrado que la inhalación de NO tenga un efecto broncodilatador claro. En cualquier caso las dosis de NO que producen vasodilatación pulmonar no son al mismo tiempo efectivas en producir broncodilatación. Posiblemente como sugieren los estudios de Buga y cols. (1989), el músculo liso traqueal es menos sensible que el vascular a la acción relajante del NO, por lo que

quizás sean necesarias concentraciones superiores a las ensayadas. La inhalación de NO, aunque sea un buen broncodilatador a nivel experimental, parece ser que tiene poca indicación en el tratamiento del asma bronquial (Frostell y cols., 1993b).

Se ha demostrado que el aire espirado de animales y también del hombre contiene una pequeña cantidad de NO, del orden de ppb (Gustafson y cols., 1991) y que dicha cantidad disminuía con la administración de un inhibidor de la síntesis endógena de NO. También Persson y cols. (1993) demostraron la presencia de NO en el aire espirado de voluntarios sanos, y que éste aumentaba tras contener la respiración durante unos segundos y tras el ejercicio físico. Estos autores concluyen que el NO se produce en la vía aérea de pequeño calibre. Recientemente Kharitonov y cols. (1994) midieron un aumento de los niveles de NO en el aire expirado de pacientes asmáticos y dichos niveles disminuían tras tratamiento con corticoides inhalados.

Estos estudios demostraron que el NO está presente en condiciones tanto fisiológicas como patológicas en el sistema respiratorio.

En el presente estudio se había planteado si la manipulación del NO endógeno tendría algún efecto beneficiosos en el intercambio pulmonar de gases. Se sabe que el NO se sintetiza endógenamente a partir del aminoácido L-arginina en la célula endotelial vascular mediante un enzima constitutiva,  $Ca^{++}$ /calmodulina dependiente, la óxido

nítrico sintasa (NOS) (Palmer y cols., 1988). La NOS puede ser inhibida competitivamente mediante análogos de la L-arginina de manera reversible, dosis-dependiente y estereoespecífica (Rees y cols., 1990). *In vivo*, la inhibición de la síntesis de NO aumenta el tono vascular sistémico y pulmonar y disminuye el GC (Archer y cols., 1989; Rees y cols., 1989; Persson y cols., 1990a; Wiklund y cols., 1990; Tresham y cols., 1991), además ha sido demostrado por varios autores que la inhibición de la síntesis de NO potencia la vasoconstricción pulmonar hipóxica *in vivo* (Archer y cols., 1989; Wiklund y cols., 1990; Liu y cols., 1991).

En el presente estudio la infusión de LNAME, inhibidor de la NOS, produjo una marcada vasoconstricción pulmonar en la oveja anestesiada con lesión pulmonar aguda, con un aumento marcado de la PAP y las RVP (figura 20). Leeman y cols. (1993) encuentran los mismos resultados en un modelo de lesión pulmonar con ácido oléico en perros. Ambos resultados sugieren que la liberación de NO endógeno contribuye a mantener el tono vasodilatador tras un insulto pulmonar agudo.

La administración de LNAME en este estudio también provocó vasoconstricción sistémica, con aumento marcado de la PAS (figura 19) y de las RVS (figura 20). Gracias a la introducción de los inhibidores de la síntesis del NO se ha podido demostrar, tanto *in vitro* como *in vivo*, a nivel experimental y clínico el papel del NO

en el mantenimiento del tono vascular y de la presión arterial (Rees y cols., 1989; Aisaka y cols., 1989; Panza y cols., 1990).

Otros efectos hemodinámicos de la inhibición endógena del NO en este estudio fueron una marcada reducción del GC (figura 19). La reducción del GC tras la inhibición de la NOS ha sido también observado por otros investigadores en diferentes especies animales (Wiklund y cols., 1990; Tresham y cols., 1991; Meyer y cols., 1992; Leeman y cols., 1993). Esta disminución en el GC puede ser debido a una reducción en el llenado ventricular y al aumento en la postcarga ventricular secundario a la elevación en las RVP y RVS. En este estudio la administración de LNAME aumentó el doble las RVS y RVP. Además el ITSVD también aumentó aunque no significativamente, sin embargo el ITSVI no se modificó (figura 21). La reducción del GC tras LNAME también podría ser debida a un efecto directo del LNAME sobre los vasos coronarios o sobre el miocardio. Ha sido demostrado que el NO también modula la circulación coronaria (Amezcuca y cols. 1989; Kelm y Schrader, 1990), y su inhibición endógena produce vasoconstricción coronaria (Woodman y Dusting, 1991) y disminución del flujo coronario (Chu y cols., 1991; Jones y Brody, 1991; García y cols., 1992) en modelos experimentales in vivo. Lefroy y cols. (1993) demostraron que la inhibición de la síntesis de NO en la circulación coronaria en el hombre también produce una disminución del diámetro y flujo coronario.

Después de la administración de LNAME en este estudio también se observó una disminución estadísticamente significativa de la frecuencia cardíaca y del volumen sistólico (figuras 19 y 21). Tresham y cols. (1991) encuentran también una disminución de la FC tras la administración de un inhibidor de la síntesis de NO en la oveja, sin embargo, no dicen nada respecto los efectos sobre el VS. Pero como que el volumen sistólico depende del GC y de la FC, si ambos disminuyen es de esperar una disminución en el VS. Sin embargo, tanto la disminución del GC como del S, es difícil explicarlo sólo por un aumento de la postcarga. La fenilefrina aumenta también la postcarga y la tensión arterial, con sólo una leve reducción del GC (Malonde y cols. 1991).

La inhibición endógena del factor de relajación derivado del endotelio u óxido nítrico aumenta también la hipertensión pulmonar en la oveja recién nacida según un estudio de Fineman y cols. (1992). Así las bajas resistencias vasculares pulmonares al nacer en condiciones normales sería debido a una liberación continua del factor de relajación derivado del endotelio u óxido nítrico.

Hay pocos estudios sobre los efectos de la inhibición de la NOS en el intercambio de gases. Uno de ellos señala que la inhibición de la NOS disminuye la PaO<sub>2</sub> en conejos sanos en respiración espontánea (Persson y cols., 1990a). En la oveja sana la inhibición de la NOS puede disminuir significativamente el  $\dot{Q}_s/\dot{Q}_T$  (Lentz y cols., 1992). En

nuestro estudio preliminar, la inhibición de la NOS con LNAME produjo una disminución significativa del *shunt* (figura 16). Sin embargo, en el estudio experimental la administración de LNAME no mejoró el intercambio de gases. Una posible explicación para estos resultados opuestos puede ser debido a que los animales del grupo preliminar fueron ventilados con una  $FiO_2$  más baja (60%) y tras el lavado pulmonar presentaron una mayor hipoxemia, una mayor taquicardia y un GC más elevado. Con la consiguiente administración de LNAME se produjo una drástica reducción del GC, lo que influyó en la disminución del *shunt*. Reducir el GC ha sido empleado como maniobra terapéutica en clínica para disminuir el *shunt* pulmonar y mejorar la oxigenación en pacientes con insuficiencia respiratoria (Dantzker y cols., 1980). Estudios en ovejas con sepsis hiperdinámica inducida por endotoxinas (Meyer y cols., 1992) sugieren que la inhibición de la NOS mediante LNAME mejora el intercambio de gases al reducir el GC.

En el estudio experimental la administración de LNAME no modificó el intercambio de gases. La  $PaO_2$ , la mezcla venosa o *shunt* (figura 24), los índices de oxigenación (figura 27) y la saturación arterial de  $O_2$  (figura 26) no se modificaron tras la infusión de LNAME. Esto sugiere que el LNAME no potenció la vasoconstricción en las zonas hipóxicas del pulmón. Sprague y cols. (1992) en un modelo de hipoxia pulmonar unilateral en conejos encontraron que la infusión de LNAME disminuía el flujo pulmonar hacia el pulmón hipóxico (ventilado con  $N_2$ ) y la  $PaO_2$  aumentaba. Sin

embargo, dicho modelo de hipoxia pulmonar global unilateral no es comparable al modelo de hipoxia por lesión pulmonar difusa utilizado en este estudio. Con la infusión de LNAME se observó una disminución en la  $PvO_2$  (figura 24) y en la saturación venosa mixta de  $O_2$  (Figura 26). Esto último podría ser debido a la disminución del transporte de  $O_2$  y al aumento de la extracción de  $O_2$  observado tras la administración de LNAME (figura 28) Schumaker y cols. (1993) en un modelo de endotoxemia en el perro, donde la extracción de  $O_2$  está alterada, observan que el LNAME no mejora la extracción de  $O_2$ . No existen en la literatura otros estudios experimentales o clínicos que valoren dichos parámetros .

Varios autores han demostrado que los inhibidores de la síntesis endógena de NO revierten los estados de shock séptico en diferentes modelos experimentales (Thiemermann y Vane, 1990; Kilbourn y cols., 1990a; Klabunde y Ritger, 1991a), pero ninguno hace mención sobre el intercambio de gases.

En clínica humana los inhibidores de la síntesis endógena de NO se han utilizado por Petros y cols. (1991) en dos pacientes con shock séptico produciéndose en ambos casos un aumento en la PAS y en las RVS, sin embargo estos autores tampoco mencionan nada acerca del efecto sobre el intercambio de gases.

Finalmente, Nijkamp y cols., (1993), observan que la administración mediante aerosol de los inhibidores de la síntesis de óxido nítrico en cobayas anestesiados y respirando espontáneamente produce un aumento en la resistencia de la vía aérea pulmonar al estímulo con histamina, sugiriendo que el NO modula de alguna manera el tono bronquial. En este estudio no se observó ningún aumento en la Pimax (figura 29) con la administración de LNAME, que sugiriera aumento de tono de la vía aérea. En el estudio de Wiklund y cols. (1990) la administración de LNAME tampoco alteró la presión de insuflación traqueal en conejos anestesiados y ventilados mecanicamnete.

La inhibición endógena del NO en el presente estudio no tuvo ningún efecto en el sentido de mejorar la oxigenación o el shunt intrapulmonar. El siguiente paso era estudiar si potenciaba los efectos de la subsiguiente inhalación de NO.

La inhibición de la de la síntesis de NO potencia la vasoconstricción pulmonar hipóxica *in vivo* (Archer y cols., 1989; Wiklund y cols., 1990; Liu y cols., 1991), mientras que el NO endógeno se opone a dicha vasoconstricción pulmonar (Sprague y cols., 1992) y la inhalación de NO exógeno la revierte (Frostell y cols., 1991; Pison y cols., 1993).

El objetivo de este estudio al combinar la inhalación de NO con la inhibición de su síntesis endógena era la de demostrar un acción sinérgica de ambos tratamientos. Sin embargo en este estudio la eficacia del intercambio de gases inhalando NO no fue

potenciado por la administración previa de LNAME. Aunque el aumento en la  $PaO_2$  producido por la inhalación de NO fue mayor después del LNAME que inhalando NO solo, el *shunt* o  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  (figura 37) no mejoró independientemente de GC. Por lo tanto los resultados de este estudio demuestran que con la administración de LNAME la vasoconstricción no se limitó a las zonas hipóxicas del pulmón sino que produjo probablemente una vasoconstricción también de las zonas ventiladas, tanto antes como durante la inhalación de NO.

Con la inhalación de NO tras la inhibición de la síntesis endógena se produjo de nuevo una vasodilatación pulmonar selectiva, con disminución de la PAP y RVP (figura 20), pero sin modificarse la PAS, el GC (figura 19) y las RVS (figura 20). El intercambio de gases mejoró de igual manera, la  $PaO_2$  aumentó, el *shunt* disminuyó (figura 24) y los índices de oxigenación mejoraron (figura 27). La  $PvO_2$  y la saturación venosa mixta de  $O_2$  que habían disminuido tras la administración de LNAME aumentaron de nuevo aunque no de manera estadísticamente significativa (figuras 24 y 26). El transporte de  $O_2$  tendió a aumentar de nuevo, el consumo no se modificó y la extracción de  $O_2$  se normalizó (figura 28). En este estudio la inhibición de la síntesis endógena de NO mediante la infusión de LNAME, empeoró la hemodinámica pulmonar y no alteró el intercambio de gases y la combinación con el NO por vía inhalatoria supuso una normalización de la hemodinámica pulmonar y una mejoría significativa del intercambio de gases.

La inhalación de NO, tanto antes como después de la infusión de LNAME, redujo la  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  y aumentó la  $PaO_2$  sin alterar el GC, el mayor factor determinante el *shunt* intrapulmonar en el SDRA (Lynch y cols., 1979; Sandoval y cols., 1983).

Otros factores que también influyen en el *shunt* intrapulmonar, el  $\dot{V}O_2$  así como la concentración de hemoglobina, permanecieron constantes a lo largo del estudio. El  $\dot{D}O_2$  disminuyó con la infusión de LNAME y aumentó, aunque no significativamente con la subsiguiente inhalación de NO (figura 28). Además la inhalación de NO disminuyó la PAP y el ITSVD tanto antes como después de la administración de LNAME. Esta mejoría de la función ventricular derecha puede ser una ventaja adicional de la inhalación de NO.

Este es el único estudio experimental que combina la administración exógena de NO con la inhibición de su síntesis endógena. A nivel clínico dicha combinación ha sido probada en dos pacientes con SDRA y shock séptico con idénticos resultados. Se produjo un aumento en las RVS y RVP así como de la PAS pero sin potenciarse el efecto sobre el intercambio de gases (Falke, comunicación personal).

Payen y cols. (1993a) asociaron la inhalación de NO con la infusión de almitrine, fármaco vasoconstrictor que aumenta también la vasoconstricción pulmonar hipóxica (Romaldini y cols., 1983) y que ya había sido demostrado que mejora por si solo el

intercambio de gases en pacientes con SDRA (Reyes y cols., 1988). Payen y cols. demuestran que la inhalación de NO más la infusión de almitrine en dos pacientes afectos de SDRA potencia el intercambio de gases produciendo un mayor aumento en la PaO<sub>2</sub> y una mayor reducción del *shunt* y sugieren que dicha combinación aumenta el flujo hacia zonas con cocientes ventilación/perfusión normales. Aunque observan un aumento de la PAP, del IC y de la PvO<sub>2</sub> con dicha asociación.

En el presente trabajo se han estudio también los efectos de la administración del precursor endógeno del NO.

El aminoácido L-arginina es el precursor natural para la síntesis de NO (Palmer y cols., 1988). La L-arginina entra en la célula endotelial a través de un transportador específico. Se ha demostrado que las células endoteliales en cultivo e *in vivo* mantienen los niveles de L-arginina a pesar de la continua producción de NO, en parte al reciclar la citrulina (L-arginina NOS NO+ citrulina) a arginina (Hecker y cols., 1990). Los inhibidores de la síntesis endógena de NO compiten con la L-arginina por la enzima óxido nítrico sintetasa, por lo tanto la administración de L-arginina revierte parcialmente la inhibición de la NOS tanto *in vitro* (Rees y cols., 1990) como *in vivo* (Rees y cols., 1989; 1990). En el presente estudio la administración de 1 g/kg de L-arginina revirtió los efectos sistémicos pero no todos los efectos pulmonares producidos por el LNAME. Pudiera ser que la dosis de L-arginina administrada no fue suficiente

para competir con el inhibidor de la NOS por el enzima, pero una segunda dosis de 1 g/kg de L-arginina, tampoco revirtió la hipertensión pulmonar (datos no mostrados).

Los efectos vasoconstrictores sistémicos causados por la infusión de LNAME fueron completamente revertidos por la L-arginina. Tras la infusión de la L-arginina la PAS, GC (figura 19), RVS (figura 20), y VS (figura 21) volvieron a los valores previos a la administración de LNAME. En cuanto a la hemodinámica pulmonar las RVP disminuyeron significativamente tras la L-arginina, pero la PAP no se modificó de manera significativa (figura 20). Dicha disminución de las RVP podría ser a consecuencia de un aumento en el GC. Al mismo tiempo aumentó el ITSVD de manera significativa y también aumentó el transporte de O<sub>2</sub> (figuras 21 y 28).

En el estudio de Wiklund y cols. (1990) la administración de L-arginina revirtió completamente tanto los efectos sistémicos como pulmonares de la infusión de LNAME en el conejo anestesiado. En los estudios de Kilbourn y cols. (1990a;1990b), en un modelo de shock endotóxico, la L-arginina revirtió los efectos del LNMA, otro inhibidor de la NOS, y restableció el estado de hipotensión inducido por la infusión de endotoxinas y factor de necrosis tumorales respectivamente.

La administración de L-arginina en pacientes con hipertensión arterial produce una disminución de las RVS, hipotensión arterial y taquicardia refleja (Hishikawa y cols.,

1992). Estos autores constataron además un aumento en el GMPc plasmático y de la excreción urinaria de nitratos y nitritos. Actualmente el sitio de acción (vascular versus cerebral) no está claro, debido a que la NOS está presente en el sistema nervioso central y el NO puede actuar de neurotransmisor e inhibir la respuesta simpática (Togashi y cols., 1990). Se puede especular que en el presente estudio la acción de la L-arginina fue central, al no aumentar los niveles plasmáticos de GMPc tras su administración.

La administración de L-arginina en el presente estudio no modificó el intercambio de gases, aunque todos los parámetros empeoraron ligeramente. A nivel experimental no hay otros investigadores que estudien los efectos de la L-arginina sobre el intercambio de gases, sin embargo a nivel clínico Payen y cols. (1993b) encontraron que en pacientes con SDRA, la infusión de 30 mg/kg de L-arginina tampoco modificó la hemodinámica pulmonar ni el intercambio de gases, y al igual que en el presente estudio aumentó el GC y el  $DO_2$ .

En el presente estudio se planteo desligar los efectos activos de la inhalación de NO y así como de la inhibición del NO endógeno, de los efectos pasivos causados por una variación de flujo pulmonar o gasto cardíaco, tanto sobre la hemodinámica pulmonar, como sobre el cortocircuito intrapulmonar o *shunt*.

Según Mitzner (1983) el estado de la vasculatura pulmonar se puede definir mejor mediante curvas de presión-flujo, lo cual permite discriminar los cambios de presión debidos a efectos activos (cambios en el tono vascular) o a efectos pasivos (cambios en el flujo). Por lo tanto para una correcta evaluación de los cambios en el tono vascular pulmonar es necesario medir la PAP y las RVP a diferentes niveles de flujo.

Por otro lado aumentos en el GC producen aumentos en la  $PvO_2$  y serían de esperar aumentos en la  $PaO_2$  (Kelman y cols., 1967), sin embargo el shunt pulmonar o  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  aumenta cuando el GC aumenta, tanto en estudios experimentales (Smith y cols., 1974; Lynch y cols., 1979; Breen y cols., 1985), como clínicos (Suter y cols., 1975b; Dantzker y cols., 1980; Lemaire y cols., 1985; Rennotte y cols., 1989).

Por estos motivos el presente estudio fue diseñado para evaluar tanto la circulación pulmonar como el intercambio de gases a diferentes niveles de flujo, mediante variaciones mecánicas del GC. Se midió la PAP, las RVP y los gases en sangre arterial y venosa mixta a tres niveles de GC, el cual era aumentado al abrir una fístula arterio-venosa y reducido al insuflar un balón en la vena cava inferior.

Se construyeron curvas de presión-flujo y resistencias vasculares-flujo para describir los efectos de la inhalación de NO, de la infusión de LNAME y de la combinación de

ambos en la hemodinámica pulmonar y curvas de *shunt*-flujo y  $PvO_2$ -flujo para estudiar dichos efectos en el intercambio de gases.

Varios investigadores han analizado del mismo modo la circulación pulmonar estudiando el efecto de diversos fármacos en diferentes modelos experimentales de lesión pulmonar (Boiteau y cols., 1986; Ducas y cols., 1986 y 1987; Naeije y cols., 1987; Leeman y cols., 1988). La mayoría de estos estudios han demostrado que existe una relación lineal entre la PAP y el GC tanto con circulación pulmonar intacta como lesionada.

En el presente estudio también encontramos una relación PAP-GC lineal en todos los períodos estudiados. La resistencia vascular incremental y la presión de cierre de la vasculatura pulmonar no se modificaron de manera estadísticamente significativa tras el lavado pulmonar, aportando más evidencia sobre el menor grado de lesión vascular de este modelo. La inhalación de NO tras el lavado pulmonar no produjo cambios significativos en la pendiente ni en la intersección de la curva PAP-GC, (tabla 72 a y b), sugiriendo esto que la inhalación de NO es poco efectiva cuando no existe un aumento del tono vascular. Frostell y cols. (1991) también observaron que la inhalación de NO no disminuye la PAP basal en la oveja despierta. Sin embargo, la inhalación de NO en este estudio disminuyó de manera estadísticamente significativa la presión transpulmonar a todos los niveles de GC (figura 35).

Por el contrario la infusión de LNAME aumentó significativamente la intersección y desvió hacia la izquierda la pendiente de la curva de presión-flujo (figura 35). Este análisis demuestra que el LNAME aumenta activamente el tono de los vasos pulmonares y sugiere que la producción de NO endógeno juega un importante papel en intentar mantener la vasodilatación tras la lesión de lavado pulmonar. Los resultados de nuestro estudio sugieren que tras una lesión pulmonar aguda en la oveja anestesiada, la liberación endógena de NO atenúa el elevado tono vascular pulmonar y que la inhibir el NO endógeno se produce una marcada respuesta vasoconstrictora. Resultados similares han sido publicados por Leeman y cols.(1993) en un modelo canino de lesión pulmonar aguda con ácido oleico, aunque ellos no estudiaron la inhalación de NO en dicho modelo. En cambio ha sido publicado por Nishiwaki y cols. (1992), que la infusión de LNAME en perros sanos no altera las relaciones pulmonares de presión-flujo. Estos resultados opuestos podrían deberse a diferencias de reactividad pulmonar entre especies y/o a la ausencia de lesión pulmonar en el modelo de estos últimos autores.

La inhalación de NO después de la infusión de LNAME mejoró significativamente las relaciones presión-flujo, disminuyendo la intersección o presión de cierre de los vasos pulmonares hasta los valores basales (tabla 72a). La pendiente de dichas relaciones también disminuyó aunque no de manera significativa. La presión transpulmonar disminuyó a todos los niveles de GC (figura 35). Este dato es importante por que

demuestra que la inhalación de NO actúa vasodilatando la circulación pulmonar independientemente del flujo pulmonar. Estos resultados demuestran además que el NO por vía inhalatoria actúa fundamentalmente disminuyendo la presión de cierre de los vasos pulmonares más que la resistencia vascular. Leeman y cols. (1988) demuestran en un modelo de lesión pulmonar con ácido oléico, que la infusión de prostaglandina también actúa disminuyendo la presión de cierre de los vasos pulmonares, no así la infusión de nitroprusiato.

Respecto a las RVS, al construir las curvas resistencias-flujo se observa que las RVP disminuyen al aumentar el flujo en todos los períodos (figura 36). Esta relación de las RVP inversamente proporcional al GC había sido descrito por Zapol y cols. (1985) en pacientes con SDRA. La inhalación de NO tendió a reducir las RVP para flujos bajos. La administración de LNAME desvió la relación RVP-flujo hacia valores significativamente más elevados de resistencias a todos los niveles de flujo y la subsiguiente inhalación de NO redujo a su vez las RVP de manera estadísticamente significativa, independientemente del flujo.

Analizando los efectos de las variaciones del GC sobre el intercambio de gases se ha encontrado también una relación  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$ -GC lineal en casi todos los animales estudiados (en 7 de 9) en todos los períodos. En casos de lesión pulmonar aguda un aumento del GC resulta a menudo en un aumento del shunt intrapulmonar, como ya ha sido

comentado anteriormente. Disminuir el GC ha sido considerado como una forma de terapia para disminuir el shunt en pacientes con SDRA (Dantzker y cols., 1980).

La inhalación del gas NO disminuyó significativamente el *shunt* o  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  a todos los niveles de GC (figura 37), tanto antes como después de administrar LNAME. Por lo tanto la inhalación de NO mejoró el *shunt* independientemente del flujo pulmonar. En este estudio la combinación del NO inhalado con la inhibición endógena del NO no hizo más efectivo el intercambio de gases tal como se había hipotizado. La reducción del  $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$  o *shunt* fue igual con la inhalación de NO sólo, que combinada con LNAME, inhibidor del NO endógeno. Esto sugiere que en este modelo la acción del LNAME no ha sido selectiva sobre las zonas hipóxicas, sino que ha actuado aumentando la vasoconstricción también en zonas normales y que por lo tanto el efecto vasodilatador de la subsiguiente inhalación de NO no ha supuesto una mayor eficacia en el intercambio de gases. Por otro lado el aumento tan marcado en la PAP y RVP tras la infusión de LNAME ha condicionado posiblemente en este modelo un aumento del edema en las zonas ya lesionadas. Ha sido demostrado por Kubes y Granger (1992) que la inhibición de la síntesis de NO con LNAME aumenta la permeabilidad microvascular. De ahí el cambio en la pendiente de la relación shunt-flujo en el sentido de que al aumentar el GC aumenta el shunt y viceversa. Además el aumento en la presión de cierre de los vasos pulmonares hace que permanezcan perfundidos vasos en zonas no ventiladas y que sigan contribuyendo al shunt, como ya ha sido postulado por

Lemaire y cols. (1985). De ahí se puede deducir, como ya han apuntado otros autores (Meyer y cols., 1992), que los inhibidores de la síntesis endógena de NO mejoran el intercambio de gases al disminuir el GC. Es posible cuestionarse de todos modos, aunque es sólo especulación, si con un diseño del estudio diferente, infusión de LNAME durante la inhalación de NO por ejemplo, los resultados hubieran sido los mismos. Así era el diseño de Payen y cols., (1993) que demuestran que la infusión de almitrina potencia el efecto de la inhalación de NO en pacientes con SDRA. Sin embargo también en los dos casos de Falke (comunicación personal) se infundió el LNAME durante la inhalación de NO y al igual que en el presente estudio no encontraron acción sinérgica con tal asociación.

La  $PvO_2$  aumentó directamente con el aumento del GC en todos los períodos estudiados (figura 38). Esta sería la relación normal entre el GC y la  $PvO_2$  (Kelman y cols, 1967). La lesión pulmonar aguda por lavado redujo la  $PvO_2$  con respecto a la  $PvO_2$  basal sólo a niveles altos de GC y a pesar de ello el *shunt* aumentó. Con la inhalación de NO no se modificó la  $PvO_2$  con los cambios del GC con respecto a los valores tras el lavado pulmonar y sin embargo mejoró *shunt*. Por su parte con la infusión de LNAME se obtuvieron los valores más bajos de  $PvO_2$  a todos los niveles de gasto cardiaco y paradójicamente los valores más altos de *shunt*. Puede deducirse de dichos resultados que el *shunt* y la  $PvO_2$  varían con el GC, siempre que el consumo de  $O_2$  sea constante, y que el *shunt* es independiente de la  $PvO_2$ .

Bishop y Cheney (1983), en un estudio experimental con perros sanos, si mantenían constante el GC y aumentaban la  $PvO_2$  el *shunt* disminuía, y si mantenían constante la  $PvO_2$  y aumentaban el GC el *shunt* aumentaba. En cambio en perros con edema pulmonar al aumentar la  $PvO_2$  con GC constante el *shunt* aumentaba y al aumentar el GC manteniendo la  $PvO_2$  constante el *shunt* también aumentaba. Estos autores concluyen que el flujo pulmonar y la  $PvO_2$  afectan al cálculo del *shunt*, pero que depende de la  $FiO_2$  y de la existencia de desigualdades ventilación/perfusión. Las relaciones entre GC, *shunt* y  $FiO_2$ , han sido elegantemente estudiadas más recientemente por Wagner y cols., (1991). Estos autores encuentran inesperadamente que los cambios que el GC produce en el *shunt* dependen estrechamente de la  $FiO_2$ , así los cambios en la relación ventilación/perfusión con cambios en el GC son pequeños en hipoxia ( $FiO_2$  12%) y en normoxia ( $FiO_2$  21%) y grandes en hiperoxia ( $FiO_2$  100%).

El modelo experimental utilizado en este estudio no cursa con una inducción de la NOS productora endógena de NO por lo que sostenemos la hipótesis de que semejante asociación terapéutica podría ser beneficiosa en ciertas formas de lesión pulmonar donde la forma inducible de la NOS este presente en los vasos pulmonares por ejemplo en la sepsis. Por lo tanto dicha asociación terapéutica debe ser investigada en modelos sépticos de lesión pulmonar.

En situación normal de GC el consumo fue constante durante todos los períodos estudiados. El consumo de O<sub>2</sub> además ha resultado ser independiente del transporte de O<sub>2</sub> en casi todos los animales. El lavado pulmonar, la inhalación de NO, la administración de LNAME o la combinación de ambos no ha modificado dicha relación (figura 39). Por su parte la extracción de O<sub>2</sub> ha sido inversamente proporcional al transporte en todos los animales y en todos los períodos estudiados (figura 40). Estos resultados sugieren que la alteración producida por este modelo de lesión pulmonar está limitada al pulmón, que la inhalación de NO no tiene efectos extrapulmonares, y que con la inhibición endógena del NO los tejidos conservan la capacidad para mantener sus demandas. Varios autores han demostrado lo contrario. El NO juega un papel importante en la regulación del tono microvascular y que su inhibición produce un aumento en dicho tono y una disfunción de la microcirculación (Persson y cols., 1990b; Kubes y Granger, 1992). Sin embargo valorar el papel del NO sobre la microcirculación no forma parte del presente estudio por lo que los comentarios al respecto son tan solo especulativos.

El aumento de flujo a través de arterias *in vivo* (Smiesko y cols., 1985) produce un efecto vasodilatador, que puede ser abolido si el endotelio está alterado. Se ha demostrado que el aumento de flujo produce una liberación del factor de relajación derivado del endotelio (Rubanyi y cols., 1986). Este sería un mecanismo de adaptación a los aumentos de flujo. Una inhibición de la síntesis endógena de NO podría producir

una falta de respuesta vasodilatadora al aumento de flujo. En este estudio constatamos que tras la administración de LNAME, al abrir la fístula arterio-venosa para aumentar el flujo, se alcanzaron valores inferiores de GC. Por otro lado durante el ejercicio físico se ha detectado un aumento de la concentración de NO en el aire exhalado (Persson y cols., 1993), que podría traducir un aumento en la producción de NO por los vasos pulmonares como adaptación al ejercicio.

Finalmente, el último planteamiento del presente estudio era comprobar el mecanismo de acción del NO por vía inhalatoria. Por lo que se estudian los niveles plasmáticos de GMPc durante la inhalación de NO.

Hasta hace relativamente pocos años los estudios se centraban en el segundo mensajero AMPc más que en el GMPc. Era aceptado el papel vasodilatador del AMPc, mientras que al GMPc se le atribuía un papel constrictor del músculo liso. En 1976 se observó que la nitroglicerina, potente vasodilatador, aumentaba los niveles de GMPc en arteria femoral (Diamond y Blisard, 1976). A partir de entonces fue demostrado por varios autores que la nitroglicerina, el nitroprusiato y otros vasodilatadores relajaban al músculo liso vascular mediante la activación de la enzima guanil ciclasa y la formación de GMPc (Katsuki y cols.,1977; Schultz y cols.,1977) y que probablemente estos agentes daban lugar a la formación de óxido nítrico el cual activaba a la guanil ciclasa (Arnold y cols.,1977). Más tarde fue demostrado que fármacos como nitroprusiato

sódico, nitrito sódico, nitrito de amilo, nitroglicerina, nitrosoguanidinas, se metabolizaban o liberaban directamente NO y se propuso el término de "vasodilatadores contenedores de óxido de nitrógeno" y no el viejo término de "vasodilatadores arteriales directos" (Ignarro y cols,1981). En este sentido Murad, (1986) acuñó el término actual de "nitrovasodilatadores".

Antes de que el factor de relajación derivado del endotelio o EDRF descubierto en 1980 por Furchgott y Zawadzki fuese identificado como óxido nítrico en 1987 por Palmer e Ignarro, ya se había demostrado que la relajación endotelio-dependiente (acetilcolina, histamina, calcio ionóforo) era también mediada por el GMPc (Griffith y cols.,1985; Rapoport y Murad,1983).

La demostración de que el mecanismo de acción tanto de la vasodilatación endotelio-independiente (nitrovasodilatadores) como de la endotelio-dependiente (acetilcolina, histamina, etc) pasa por la activación de la enzima guanil ciclasa por parte del NO y la subsiguiente producción de GMPc es responsable final de la relajación de la fibra muscular lisa vascular, permitió plantear una de las hipótesis del presente estudio.

El mecanismo vasodilatador del gas NO por vía inhalatoria se produciría a través de la estimulación por parte del NO de la enzima guanil ciclasa del músculo liso vascular pulmonar y de la transformación del GTP en GMPc. Por lo tanto la inhalación de NO

debería hacer aumentar los niveles de GMPc en el pulmón. Parte de este GMPc pasaría al torrente circulatorio donde podría ser medido.

Los niveles plasmáticos de GMPc que se midieron en este estudio fueron bajos en condiciones basales y no se modificaron tras el lavado pulmonar. Con la inhalación de NO, tanto antes como después de administrar LNAME, los niveles plasmáticos de GMPc en sangre arterial y venosa mixta aumentaron significativamente al primer minuto de iniciada la inhalación. Dichos niveles aumentaron aún más a los 5 y a los 10 minutos y disminuyeron al cesar la inhalación de NO (figura 41).

Durante la inhalación de NO se observó una diferencia arterio-venosa en los niveles de GMPc, aunque dicha diferencia sólo fue estadísticamente significativa a los 5 y 10 minutos de inhalar NO después del LNAME (figura 42). Además la liberación de GMPc por el pulmón a la circulación sistémica sólo tuvo lugar durante la inhalación de NO (figura 43).

Estos resultados indican que el pulmón, probablemente la célula endotelial vascular, es la fuente del GMPc. El GMPc sin embargo también podría haber sido producido por células del torrente sanguíneo durante su paso por el pulmón, plaquetas por ejemplo, que también poseen guanil ciclasa (Hawkins y cols., 1988).

La medición del GMPc durante la inhalación de NO ha sido llevada a cabo además de en el presente estudio, por Roberts y cols.(1993) en un modelo de vasoconstricción pulmonar hipoxica en la oveja recién nacida. Estos autores midieron el GMPc directamente en el tejido pulmonar y a nivel preductal y postductal a los cuatro minutos de la inhalación de 80 ppm de NO y demostraron que los niveles de GMPc se triplicaron en el tejido pulmonar y a nivel preductal. Sin embargo no observaron ninguna diferencia arterio-venosa de GMPc.

Con la infusión de LNAME los niveles de GMPc disminuyeron aún mas, aunque no de manera estadísticamente significativa. Arnal y cols. (1992) publicaron que la inhibición crónica de la síntesis endógena de NO mediante la administración crónica de LNAME en ratas disminuía los niveles de GMPc en la pared aórtica y en plasma de manera dosis-dependiente.

Los niveles de GMPc también dependen de la tasa de degradación por las fosfodiesterasas específicas para el GMPc, que pueden ser a su vez inhibidas o inducidas (Lugnier y cols.,1986). Inhibidores de las fosfodiesterasa específica para el GMPc pueden actuar por si solas como vasodilatadoras o pueden potenciar a los nitrovasodilatadores y también al NO inhalado. La asociación de dichos inhibidores con la inhalación de NO podrían potenciar su acción vasodilatadora selectiva pulmonar, máxime si fueran administrados también por inhalación.

En el presente estudio la asociación de LNAME con la inhalación de NO hizo que a los 5 y 10 minutos los niveles de GMPc tanto en aorta como en arteria pulmonar fueran ligeramente superiores que con la inhalación de NO solo (figura 41). Estos resultados concuerdan con el estudio de Moncada y cols. (1991b) que demuestra que después de suprimir la producción basal de NO en el sistema cardiovascular, mediante inhibidores de la NOS, se produce una supersensibilización a los nitrovasodilatadores *in vivo*. Dicho aumento en la sensibilidad a los nitrovasodilatadores ocurriría a nivel del receptor, o forma soluble de la guanil ciclasa. Se produciría lo que Moncada denomina *up-regulation* de la enzima. El fenómeno opuesto al de la supersensibilización explicaría el fenómeno de tolerancia que presenta la administración crónica de nitrovasodilatadores y que que no sería mas que una *down-regulation* de la guanil ciclasa.

Es posible pues que se desarrolle también dicha supersensibilización al NO inhalado tras la inhibición de la NOS. Por otra parte, el NO inhalado no presenta el fenómeno de tolerancia. Esto fue demostrado por Frostell y cols. (1991) en la oveja con HTP hipóxica, aunque por un corto período de tiempo y también en pacientes con SDRA, en que las concentraciones NO administradas se podían disminuir a lo largo de los días (Rossaint y cols.,1993), aunque en ninguno de estos estudios se midió el GMPc.

Los elevados niveles plasmáticos de GMPc a nivel sistémico durante la inhalación de NO no tuvieron ningún efecto hipotensor sistémico. Posiblemente debido a que los

niveles medidos en plasma fueron sólo una parte de los niveles intracelulares a nivel del músculo liso vascular pulmonar y además el GMPc no es lo bastante lipofílico para difundir fácilmente al interior de la célula muscular lisa de los vasos sistémicos y causar vasodilatación. La presencia de GMPc a nivel extracelular depende del paso a través de la membrana celular y dicha membrana es impermeable a la reentrada a menos que la molécula sea modificada haciéndola mas lipofílica como es el caso del 8-bromo-GMPc (Hamet y cols., 1989).

Finalmente, la administración de L-arginina, precursor endógeno de la síntesis de NO, debería haber aumentado al igual que la inhalación de NO los niveles de GMPc en plasma. Sin embargo en este estudio tras administrar L-arginina, el GMPc plasmático tanto en aorta como en arteria pulmonar fueron aún mas bajos (figura 41). Estos resultados concuerdan con el hecho de que la PAP no disminuyera con la administración de L-arginina. No sabemos por qué mecanismo la administración de L-arginina produjo hipotensión sistémica. En el estudio de Arnal y cols. (1992) la administración de L-arginina revirtió la disminución del GMPc en la pared aórtica en ratas que habían recibido tratamiento crónico con LNAME.

En el presente trabajo no se ha estudiado ni el metabolismo ni la posible toxicidad de la inhalación de NO. Ha sido demostrado en este estudio así como en todos los trabajos comentados que la inhalación de NO a bajas concentraciones disminuye la hipertensión

pulmonar y mejora la oxigenación. Debido a los buenos resultados de la inhalación de NO en diversos modelos experimentales su utilización en clínica humana se ha extendido de forma rápida en los últimos dos años. Sin embargo, poco se conoce sobre el metabolismo que sigue el NO una vez inhalado y sus posibles efectos adversos a las concentraciones administradas.

El descubrimiento en los últimos años de que el NO era un producto endógeno ha llevado a múltiples investigaciones sobre su fisiopatología. El NO formado endógenamente a partir del aminoácido L-arginina es una molécula dual, es decir tiene la capacidad de activar o de inhibir a diferentes células del organismo dependiendo de las condiciones. Al mismo tiempo que activa a la enzima guanil ciclasa y a través del GMPc regula el tono cardiovascular, la función plaquetaria y actúa como neurotransmisor, el NO inhibe diversas enzimas mitocondriales y con ello ejerce una acción citotóxica contra células tumorales y microbios (Henry y cols., 1993).

El NO es una molécula altamente reactiva. En condiciones patológicas reacciona con el anión superóxido ( $O_2^-$ ) y forma el anión peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), tóxico de por sí y que al descomponerse da lugar al radical hidroxilo (HO<sup>•</sup>), potente oxidante. Además en presencia del  $O_2$  el NO da lugar a  $NO_2$  también altamente citotóxico (Beckman y cols., 1990). En la tabla 77 se presentan todos los posibles estados oxidativos del nitrógeno y sus funciones biológicas (Gaston y cols., 1994). No se conoce todavía si

el NO una vez inhalado puede llegar a alcanzar todos estos posibles grados de oxidación con su correspondiente acción biológica.

El NO se produce en múltiples procesos de combustión y forma parte de la contaminación ambiental. Además también se produce a concentraciones del orden de 1000 ppm en cada inhalación del humo de un cigarrillo (Norman y Keith, 1965), siendo el NO responsable de la vasodilatación pulmonar inducida por el humo del tabaco a nivel experimental (Gilman y cols., 1981; Alving y cols., 1992) y también en humanos (Dupuy, comunicación personal).

Hace varias décadas que se empezaron a estudiar los efectos en animales de estos óxidos del nitrógeno con el propósito de evaluar los efectos de la contaminación ambiental en la salud. A elevadas concentraciones tanto el NO como el NO<sub>2</sub> son altamente tóxicos. Greenbaum y cols. (1967) encontraron que perros expuestos a concentraciones entre 5000-20000 ppm de NO morían rápidamente por edema pulmonar e hipoxia. Ratas expuestas a concentraciones de NO<sub>2</sub> entre 25-100 ppm solo durante 15 minutos presentaban lesiones histológicas pulmonares graves (Stavert y Lehnert, 1990). Shiel (1967) demuestra que la inhalación de óxidos de nitrógeno produce lesión anatómica pulmonar irreversible. Sin embargo a dosis más bajas y durante más tiempo (6 días), ni el NO (43 ppm) ni el NO<sub>2</sub> (3,6 ppm), causan lesiones pulmonares en conejos (Hugod y cols., 1979). Estudios con ratas expuestas al NO (17 ppm) y NO<sub>2</sub>

*Discusión*

<b>Tabla 77. Posibles estados oxidativos del nitrógeno y sus acciones biológicas</b>			
Estado de oxidación	Nombre	Símbolo	Función biológica
1+	Anión nitrosilo	$\text{NO}^-$	Equivalente al NO Relajación músculo liso
	Oxido nitroso	$\text{N}_2\text{O}$	Anestésico, inhibidor citocromo c
2+	Oxido nítrico	$\text{NO}^\cdot$	Relajante músculo liso Inhibidor adhesión plaquetaria Neurotransmisor, inmunoregulador antimicrobiano
3+	Nitrito	$\text{NO}_2^-$	Producto final del metabolismo
	Acido nitroso	$\text{HNO}_2$	-
	Anión nitroso	$\text{NO}^+$	Equivalente al NO Actividad nitrosante Mutágeno
	Peroxinitrito	$\text{ONOO}^\cdot$	Citotóxico, oxidante Antimicrobiano
	Acido de peroxinitrito	$\text{ONOOH}$	Oxidante
	trióxido de dinitrógeno	$\text{N}_2\text{O}_3$	Actividad nitrosante
4+	Dióxido de nitrógeno	$\text{NO}_2$	Tóxico Oxidante
	Tetróxido de dinitrógeno	$\text{N}_2\text{O}_4$	Actividad nitrosante
5+	Nitrato	$\text{NO}_3^-$	Producto final del metabolismo
	Acido nítrico	$\text{HNO}_3$	-
	Pentóxido de dinitrógeno	$\text{N}_2\text{O}_5$	-

Tomado de Gaston y cols. (1994)

(2 ppm) más prolongadas (360 días), mostraron una adaptación a la exposición de NO y  $\text{NO}_2$ , con cambios pulmonares iniciales que posteriormente se normalizaron (Evans

y cols. 1972). Por otra parte Mercer y cols. (1993) encuentran que en ratas el NO es más potente que el NO<sub>2</sub> para producir enfisema alveolar tras largas exposiciones (9 días) a dosis tan bajas como 0,5-1,5 ppm. Es posible que existan diferencias entre especies en cuanto a la susceptibilidad pulmonar a los efectos tóxicos del NO<sub>2</sub>. Erlich y cols. (1966) encontraron que monos y cobayas toleran la inhalación de concentraciones de NO<sub>2</sub> 10 veces superiores que las ratas. Oda y cols. (1975) encontraron que la tasa de NOHb medida tras la inhalación de 10 ppm de NO en ratas era tan solo de un 0,13% de la hemoglobina total.

En humanos la primera comunicación sobre la toxicidad del NO se remonta a 1967 con la utilización del óxido nitroso (N<sub>2</sub>O) como anestésico. Clutton-Brock (1967) comunicó dos casos de intoxicación por NO a partir de la contaminación inadvertida con NO de un cilindro de N<sub>2</sub>O durante la anestesia y que presentaron edema pulmonar y metahemoglobinemia.

A pesar de que el NO tiene una baja solubilidad en agua, la absorción del NO por el organismo es casi completa (Yoshida y Kasama, 1987). Estos autores demuestran que tras la inhalación de NO una pequeña parte del NO que entra en el alvéolo reacciona con varios componentes del pulmón, pero la mayor parte del NO entra en la circulación, se combina con la hemoglobina de los eritrocitos, forma nitrosohemoglobina (NOHb) y es oxidado rápidamente a nitritos (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) y nitratos (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>). La mayor parte del NO inhalado se excreta en orina en forma de NO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Parte del NO<sub>3</sub><sup>-</sup> es

secretado por la saliva y convertido en  $\text{NO}_2^-$  que al llegar al estomago es convertido en  $\text{N}_2$  gas por las proteínas de la dieta y también eliminado por las heces o convertido en urea a través del hígado. En la figura 44 se muestra la hipotética ruta metabólica del NO inhalado.

A nivel experimental la atención sobre la toxicidad el NO inhalado se ha dirigido a estudiar sus interacciones con el  $\text{O}_2$  (formación de  $\text{NO}_2$ ) y con la hemoglobina (formación de nitroso-hemoglobina y metahemoglobina).

Es difícil separar los efectos de la inhalación de NO de los del  $\text{NO}_2$  debido a que el NO en presencia de  $\text{O}_2$  se oxida rápidamente a  $\text{NO}_2$ . La rapidez de oxidación depende tanto de la concentración de NO como de la de  $\text{O}_2$ , así por ejemplo en aire (21% de  $\text{O}_2$ ), el 50% de 10000 ppm de NO se oxida a  $\text{NO}_2$  en 24 segundos, mientras que para 10 ppm el tiempo de oxidación al 50% es de 7 horas (Austin, 1967). También depende del tiempo de contacto entre el NO y el  $\text{O}_2$ .

En el presente estudio al mismo tiempo que se monitorizaba la concentración inhalada de NO, se midió también cantidad de  $\text{NO}_2$  formado en la mezcla de gases del ventilador ( $\text{O}_2$  al 85% y 60 ppm de NO). Durante los 30 minutos de inhalación de NO, el  $\text{NO}_2$  no superó los 4 ppm. En el estudio de Frostell y cols. (1991) con una mezcla de  $\text{O}_2$  del 60% y 80 ppm de NO, los niveles de  $\text{NO}_2$  tampoco superaron los 4 ppm. Estos autores

también estudiaron los niveles de metahemoglobina, el agua extravascular pulmonar y la microscopía del tejido pulmonar tras la inhalación de 80 ppm de NO durante 3 horas en la oveja adulta respirando espontáneamente y no encontraron diferencias con los animales control. En el presente estudio no se midieron los niveles de metahemoglobina dado que la inhalación de NO duraba sólo unos 30 minutos.

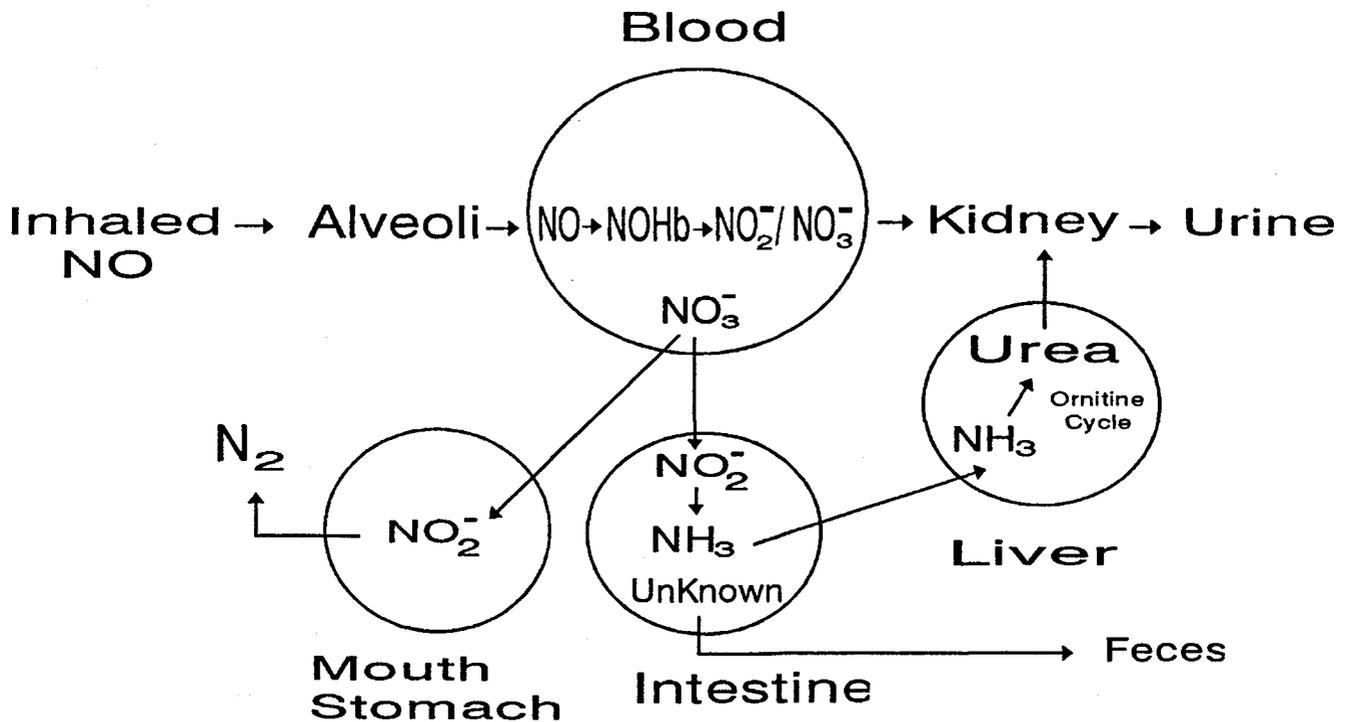


Figura 44. Hipotética ruta metabólica del NO. (Tomada de Katsami y Kosama. *Environmental Health Perspectives* 1987).

En humanos existen pocos estudios toxicológicos de la inhalación de NO. Von Nieding y cols. (1973) estudiaron los efectos de la inhalación de 1 a 30 ppm de NO durante 15 minutos sobre la mecánica pulmonar y el intercambio de gases en 100 voluntarios sanos y 132 pacientes con enfermedades respiratorias. A concentraciones de 15 ppm o superiores encontraron una ligera disminución de la oxigenación arterial y un pequeño aumento de las resistencias de la vía aérea.

El NO tiene una afinidad por la hemoglobina unas 1500 veces superior al CO. Esta elevada afinidad por la estructura hemo de la hemoglobina es lo que inactiva al NO inhalado y hace que su acción quede restringida a los vasos pulmonares. La nitrosil-hemoglobina formada se oxida a metahemoglobina (Chiodi y Mohler, 1985). La inhalación de NO aumenta los niveles de metahemoglobina tanto en animales (Oda y cols., 1975; Frostell y cols., 1991) como en el hombre (Von Nieding y cols., 1973), sin embargo dichos aumentos no son significativos en muchos casos y podrían ser comparables a los niveles de methemoglobina durante la infusión endovenosa de nitroprusiato sódico, "donador de NO" (Bower y Peterson, 1975).

Recientemente en un estudio experimental y clínico sobre el metabolismo y excreción del óxido nítrico inhalado, Wennmalm y cols. (1993) encuentran que durante la inhalación de NO los niveles plasmáticos de nitratos aumentan significativamente tanto en voluntarios sanos como en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los niveles de

metahemoglobina también aumentaron significativamente en los dos grupos de estudio, sin que aumentará la nitrosil-hemoglobina. El estudio experimental con sangre arterial (saturación del 94-99%) de voluntarios sanos tras la inhalación de NO, los nitritos se convirtieron en nitratos y metahemoglobina y en sangre venosa (saturación del 36-85%) se formó nitrosilhemoglobina. Además los nitratos fueron eliminados por la orina a un aclaramiento promedio de 20 ml/min. Estos autores concluyen que el NO una vez inhalado al entrar al torrente circulatorio es captado por los hematíes y se convierte en nitratos que se eliminan por el riñón y en metahemoglobina que es reducida de nuevo a hemoglobina.

Otra de las acciones fisiológicas del NO endógeno es la de inhibir la adhesión y agregación plaquetaria (Radowski y cols., 1987). Esta acción esta mediada por el GMPc. No se conoce hasta que punto el NO inhalado al pasar a la circulación aparte de unirse rápidamente a la hemoglobina, puede entrar en las plaquetas, estimular a la guanil ciclasa plaquetaria y aumentar el GMPc con la consiguiente inhibición de la función plaquetar y aumento de la hemorragia. Högman y cols. (1993c), demostraron un aumento del tiempo de sangria con la inhalación de 30 y 300 ppm de NO durante 15 minutos en conejos. Estos mismos autores examinaron el efecto de la inhalación de 30 ppm de NO en seis voluntarios sanos, observando también una prolongación del tiempo de sangria. Sin embargo, a pesar de que no se han comunicado casos de diátesis hemorrágicas en pacientes recibiendo NO inhalado, es un efecto a tener en cuenta. Por

## *Discusión*

---

el otro lado, este efecto antiagregante o antitrombótico sistémico podría ser otro efecto beneficioso de la inhalación de NO.

A pesar del potencial tóxico del NO por vía inhalatoria, su utilización clínica a bajas concentraciones tiene un efecto beneficioso al disminuir la presión arterial pulmonar y mejorar la oxigenación en prácticamente todos los ensayos realizados. No se sabe si estos efectos beneficiosos puntuales de la inhalación de NO se acompañan de efectos tóxicos y por el momento no está demostrado que aumente la supervivencia de los pacientes con enfermedades cardio-pulmonares graves. Hace falta esperar los resultados de amplios ensayos clínicos controlados y nuevos estudios de toxicidad para poder considerar la inhalación de NO como una maniobra terapéutica de rutina en nuestros pacientes. El NO no está considerado todavía como un gas medicinal, por lo que su uso en humanos está de momento limitado a estudios clínicos controlados o como terapia de "uso compasivo" en casos severos de hipertensión pulmonar y/o hipoxemia.

*Todo medicamento es potencialmente un veneno, la dosis acertada es la diferencia entre un veneno y un remedio.*

*(Paracelsus, S.XVI)*



## ***7. CONCLUSIONES***



En el presente modelo experimental de SDRA mediante lavados pulmonares en la oveja adulta anestesiada y ventilada mecánicamente,

- 1.- La inhalación de óxido nítrico durante un breve período de tiempo produjo una rápida vasodilatación pulmonar selectiva con disminución de la presión media de arteria pulmonar y de las resistencias vasculares pulmonares; no produjo ningún efecto vasodilatador sistémico al no modificar la presión arterial media ni el gasto cardiaco; y mejoró la eficacia del intercambio de gases, al aumentar la PaO<sub>2</sub> y reducir el *shunt* intrapulmonar.
  
- 2.- La infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina, inhibidor de la síntesis endógena de óxido nítrico, provocó una vasoconstricción pulmonar y sistémica y una marcada reducción del gasto cardiaco, sin modificar el intercambio de gases.
  
- 3.- La inhalación de óxido nítrico después de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina produjo de nuevo una vasodilatación pulmonar selectiva sin vasodilatación sistémica y una mejoría de la eficacia del intercambio de gases al reducir el *shunt* intrapulmonar, pero su efecto sobre la oxigenación no se potenció por la infusión previa de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina, por lo que podemos concluir que en este

modelo experimental la administración de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina no aumentó la vasoconstricción pulmonar de manera selectiva en las zonas hipóxicas del pulmón.

- 4.- La vasodilatación pulmonar selectiva, la mejoría de la oxigenación y la reducción del *shunt* intrapulmonar durante la inhalación de óxido nítrico, tanto antes como después de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina, fue independiente del flujo pulmonar o gasto cardiaco
- 5.- La infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina produjo una reducción del *shunt* intrapulmonar al reducir el gasto cardiaco y un aumento al aumentar éste, por lo que los efectos de la infusión de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina sobre el *shunt* intrapulmonar fueron dependientes del flujo pulmonar o gasto cardiaco
- 6.- Al iniciar la inhalación de óxido nítrico se produjo un aumento inmediato de la liberación de GMPc por el pulmón a la circulación sistémica y esta cesó por completo al finalizar dicha inhalación, por lo que podemos concluir que la acción de vasodilatación pulmonar selectiva del óxido nítrico inhalado fue mediada por el GMPc.

## **8. BIBLIOGRAFIA**



## *Bibliografia*

---

Abman SH, Chatfield BA, Hall SL, McMurtry IF. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. *Am J Physiol* 1990; 259 (Heart Circ Physiol 28):H1921-H1927.

Abman SH, Kinsella JP, Schaffer MS, Wilkening RB. Inhaled nitric oxide in the management of a premature newborn with severe respiratory distress and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1993; 606-9.

Adamson IYR, Sienko A, Tenenbein M. Pulmonary toxicity of deferoxamine in iron-poisoned mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;120:13-19.

Adatia I, Thompson J, Landzberg M, Wessel DL. Inhaled nitric oxide in chronic obstructive lung disease. *Lancet* 1993;341:307-8.

Adnot S, Raffestin B, Eddahibi S, Braquet P, Chabrier PE. Loss of endothelium-dependent relaxant activity in the pulmonary circulation of rats exposed to chronic hypoxia. *J Clin Invest* 1991;87:155-62.

Aisaka K, Gros SS, Griffith OW, Levi R. N<sup>G</sup>-methylarginine, an inhibitor of endothelium-derived nitric oxide synthase, is a potent pressor agent in the guinea pig: does nitric oxide regulate blood pressure in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;160:881-86.

*Bibliografía*

---

Ali J, Wood LDH. Pulmonary vascular effects of furosemide on gas exchange in pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1984;57:160-67.

Alving K, Forhem C, Weitzberg E, Lunderg JM. Nitric oxide mediates cigarette smoke-induced vasodilatory responses in the lung. *Acta Physiol Scand* 1992;146:407-08.

Allison RC, Marble KT, Hernandez EM, Townsley MI, Taylor AE. Attenuation of permeability lung injury after phorbol myristate acetate by verapamil and OKY-046. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:93-00.

Amezcuca JL, Palmer RMJ, De Souza BM and S Moncada. Nitric oxide synthesized from L-arginine regulates vascular tone in the coronary circulation of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1989;97:119-1124.

Appel PL, Shoemaker WC. Relationship of oxygen consumption and oxygen delivery in surgical patients with ARDS. *Chest* 1992;102:906-11.

Archer SL, Tolins JP, Raig L and EK Weis. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is enhanced by inhibition of the synthesis of an endothelium-derived relaxing factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;164:1198-1205.

Archie JP. Mathematical coupling of data may produce invalid results and unjustified conclusions. *Ann Surg* 1981;193:296.

## *Bibliografía*

---

Arnal JF, Warin L and JB Michel. Determinants of aortic cyclic guanosin monophosphate in hypertension induced chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *J Clin Invest* 1992;90:647-652.

Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. Nitric oxide activates guanilate cyclase and increases 3':5'-cyclic monophosphate levels in varius tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:3203-07.

Artigas A. Adult respiratory distress syndrome: Changing concepts of clinical evolution and recovery. En: Vincent JL Ed. *Update in intensive care and emergency medicine*. Spring-Verlag, Berlin 1988;97-114.

Artigas A. Alteraciones anatomopatológicas. En: *Síndrome de distrés respiratorio del adulto*, 1ª edición, A Artigas editorial MCR, SA, Barcelona, 1993; pág 15-19.

Artigas A y Castella X. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. En: Ginestal Gómez Ela-Arán Ed. *Libro de Texto de Cuidados Intensivos*. Tomo I. Madrid 1991:553-90.

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.

Austin AT. The chemistry of the higher oxides of nitrogen as related to the manufacture, storage and administration of nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1967;39:345-50.

## *Bibliografía*

---

Avery ME, Mörch ET, Benson DW. Critically crushed chests: a new method of treatment with continuous mechanical hyperventilation to produce alkalotic apnea and internal pneumatic stabilization. *J Thorac Surg* 1956;32:291-309.

Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;97:517-23.

Barie PS, Minnear FL, Malik AB. Increased pulmonary vascular Permeability after bone marrow injection in sheep. *Am Rev respir Dis* 1981;123:648-53.

Barke RA, Dunn DL, Dalmaso A, O'Connor Allen M, Humphrey EW. Enterococcal sepsis and lung microvascular injury in sheep. *Arch Surg* 1990;125:437-40.

Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshal PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1620-24.

Benito S, Mancebo J. Mecanica pulmonar. En: Reyes A. Monografías clínicas en neumología. Síndrome de distres respiratorio del adulto. Ed. Doyma, Barcelona 1991;29-37.

Benson F, Celander O, Haglund G, Nilsson L, Paulsen L, Renck L. Positive-pressure respiration treatment of severe pulmonary insufficiency in the newborn infant. A clinical report. *Acta Anaesthesiol Scand* 1958;2:37-43.

## *Bibliografía*

---

Berger JI, Bibson RL, Redding GJ, Standaert TA, Clarke WR, Troug WE. Effect of inhaled nitric oxide during group B streptococcal sepsis in piglets. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1080-86.

Berggren P, Lachmann B, Curstedt T, Grossman G, Robertson B. Gas exchange and lung morphology after surfactant replacement in experimental adult respiratory distress syndrome induced by repeated lung lavage. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:321-28.

Bernard GR, Swindell BB, Meredith MJ et al. Gluthation (GSH) repletion by N-acetylcysteine (NAC) in patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS) (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1989;139:A221.

Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1565-70.

Bernard GR, Bradley RB. Adult respiratory distress syndrome: diagnosis and management. *Heart & Lung* 1986;15:250-55.

Bernard GR, Reines HD, Metz Ca et al. Effects of a short course of ibuprofen in patients with severe sepsis (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1988;137:138.

## *Bibliografia*

---

Berner M, Beghetti M, Ricou B, Rouge JC, Petre R, Friedli B. Relief of severe pulmonary hypertension after closure of a large ventricular septal defect using low dose inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med* 1993;19:75-77.

Berry D, Ikegami M, Jobe A. Respiratory distress and surfactant inhibition following vagotomy in rabbits. *J Appl Physiol* 1986;61(5):1741-48.

Bigatello LM, Hurford WE, Kacmareck RM, Roberts JD and WM Zapol. Inhaled nitric oxide is a selective pulmonary vasodilator in septic patients with ARDS. *Am Rev respir Dis (Suppl)* 1992;145:A185.

Billiar TR, Curran RD, Stuehr DJ, West MA, Bentz BG, Simmons RL. An L-arginine dependent mechanism mediates Kuffer cell inhibition of hepatocyte protein synthesis in vitro. *J Exp Med* 1989;169:1467-72.

Bindslev L, Eklund J, Norlander O. Treatment of acute respiratory failure by extracorporeal carbon dioxide elimination performed with a surface heparinized artificial lung. *Anesthesiology* 1987;67:117-120.

Bishop MJ, Cheney FW. Effects of pulmonary blood flow and mixed venous O<sub>2</sub> tension on gas exchange in dogs. *Anesthesiology* 1983;58:130-135.

## *Bibliografía*

---

Bishop MJ, Huang T, Cheney FW. Effects of vasodilator treatment on the resolution of oleic acid injury in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:421-25.

Björk VO, Engström CG. The treatment of ventilatory insufficiency after pulmonary resection with tracheostomy and prolonged artificial respiration. *J Thorac Surg* 1955;30:356-67.

Blomqvist H, Wickerts CJ, Andreen M, Ullberg U, Örtqvist A, Frostell C. Enhanced pneumonia resolution by inhalation of nitric oxide?. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:110-14.

Boiteau P, Ducas J, Schick V, Girling L and RM Prewitt. Pulmonary vascular pressure-flow relationship in canine oleic acid pulmonary edema. *AM J Physiol (Heart Circ Physiol)* 1986;251:H1163-1170.

Boiteau P, Ducas J, Schick U, Girling L, Prewitt RM. Pulmonary vascular pressure-flow relationship in canine oleic acid pulmonary edema. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 1986;251:H1163-70.

Bone RC. Adult Respiratory Distress Syndrome. En: *Current Therapy in Critical Care Medicine*, 2<sup>nd</sup> edition, Joseph E Parrillo, BC Decker Inc, Philadelphia, 1991; pages 165-170.

Bone RG, Maunder R, Slotman G et al. An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. The PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio and its differential response to conventional therapy. *Chest* 1989a;96:849-51.

## *Bibliografia*

---

Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1987; 92:1032-36.

Bone RC, Slotman C, Maunder R et al. Randomized double-blind multicenter study of prostaglandin E<sub>1</sub> in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1989b;96:114-19.

Borland CDR, Higenbottam TW. A simultaneous single breath measurement of pulmonary diffusing capacity with nitric oxide and carbon monoxide. *Eur Respir J* 1989;2:56-63.

Bouchet M, Renaudin MH, Raveau C, Mercier JC, Dehan M, Zupan V. Safety requirement for use of inhaled nitric oxide in neonates. *Lancet* 1993;341:968-69.

Bower PJ, Peterson JN. Methemoglobinemia after sodium nitroprusside therapy. *New Engl J Med* 1975;293:865.

Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 1990;347:768-70.

Breen PH, Shumacker PT, Sandoval J, Mayers I, Oppenheimer L and LDH Wood. Increased cardiac output increases shunt: role of pulmonary edema and perfusion. *J Appl Physiol* 1985;59:1313-1321.

*Bibliografća*

---

Brigham KL, Bowers RE, McKeen CR. Methylprednisolone prevention of increased lung permeability following endotoxemia in sheep. *J Clin Invest* 1981;67:1103-10.

Buga GM, Gold ME, Wood KS, Chaudhuri G, Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide relaxes nonvascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1989;161:61-72.

Bult H, Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Jordaens FH, Van Maercke YM, Herman AG. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission. *Nature* 1990;345:346-47.

Burford TH, Burbank B. Traumatic wet lung: observations on certain physiologic fundamentals in thoracic trauma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1945;14:415-25.

Burger R, Fung D, Bryan AC. Lung injury in a surfactant-deficient lung is modified by indomethacin. *J Appl Physiol* 1990;69(6):2067-71.

Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TSK, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992;257:401-3.

Carlson GC, Howland WS, Ray C et al. High frequency jet ventilation: a prospective randomised evaluation. *Chest* 1983;84:551-59.

Carlson GC, Ray C, Klein R, Goldiner PL, Miodownik S. Criteria for selective positive and expiratory pressure and independent synchronized ventilation of each lung. *Chest* 1978;74:501-7.

## *Bibliografía*

---

Caty MG, Guide KS, Oldman KT, Remick DG, Kunkel SI. Evidence for tumor necrosis factor-induced pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion injury. *Ann Surg* 1990;212:694-00.

Clowes GHA, Hopkins AL, Mevill WE. An artificial lung dependant upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes. *J Thor Surg* 1965;32:630-37.

Clutton-Brock J. Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1967;39:388-92.

Costello PM, Dorinsky PM, Gadek JE. Edema reduction improves clinical abnormalities in ARDS: a clinical trial of aggressive diuretic therapy (Abstract). *Am Rev Respir Dis* 1987;135:A9.

Cox CS, Zwischenberger JB, Kuruz M. Development and current status of a new intracorporeal membrane oxygenator (IVOX). *Perfusion* 1991;6:291-96.

Culota E, Koshland DE. NO news is good news. A startlingly simple molecule unites neuroscience, physiology, and immunology and revises scientist's understanding of how cells communicate and defend themselves. *Science* 1992;258:1862-65.

Channick RN, Bradley SP, Newhart JW et al. Inhaled nitric oxide reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction in dog. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(Suppl):A209.

## *Bibliografía*

---

Cherry PD, Furchgott RF, Zawadzki JV, Jothianandan D. The role of endothelial cells in the relaxation of isolated arteries by bradykinin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:2106-10.

Chester AH, O'Neil GS, Moncada S, Tadjkarimi S, Yacoub MH. Low basal and stimulated release of nitric oxide in atherosclerotic epicardial coronary arteries. *Lancet* 1990;336:897-900.

Chiodi H, Mohler JG. Effects of exposure of blood hemoglobin to nitric oxide. *Environ Res* 1985;37:355-63.

Chu A, Chambers DE, Lin CC y cols. Effects of inhibition of nitric oxide formation on basal vasomotion and endothelium-dependent response of the coronary arteries in awake dogs. *J Clin Invest* 1991;87:1964-68.

Danek SL, Lynch JP, Weg JG, Dantzker DR. The dependance of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:387.

Dantzker DR, Lynch J and JG Weg. Depression of cardiac output is a mechanis of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest* 1980;77:636-642.

Dantzker DR. Oxygen transport and utilization in ARDS. *Eur Respir J* 1990; 3, Suppl 11:485S-489S.

## *Bibliografia*

---

Demling RH, Wong C, Fox R, Hechtman H, Huval W. Relationship of increased lung serotonin levels to endotoxin-induced pulmonary hypertension in sheep. *Am Rev respir Dis* 1985;132:1257-61.

Diamond J, Blisard KS. Effects of stimulant and relaxant drugs on tension and cyclic nucleotide levels in canine femoral artery. *Mol Pharmacol* 1976;12:688-92.

Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *New Engl J Med* 1991;324:1539-47.

Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland C, Pepke-Zaba J, Cremona G, Wallwork J. Impairment of pulmonary endothelium-dependent relaxation in patients with Eisenmenger's syndrome. *Br J Pharmacol* 1990; 99(1): 9-10.

Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Pepke-Zaba J, Clelland C, Wallwork J. Reduced endothelium-dependent relaxation of cystic fibrosis pulmonary arteries. *Eur J Pharmacol* 1989;163:402-403.

Donald I. Aumented respiration: an emergency positive pressure patient cycled respirator. *Lancet* 1954;1:895-99.

## *Bibliografia*

---

Downs JB, Stock MG. Airway pressure release ventilation: a new concept in ventilatory support. *Crit Care Med* 1987;15:459-61.

Duarte IDG, Lorenzette BB, Ferreira SH. Acetylcholina induces peripheral analgesia by the release of nitric oxide. En: *Nitric oxide from L-arginine: A Bioregulatory System*. Moncada S, Higgs ED Ed. Elsevier, Amsterdam 1990;165-170.

Ducas J, Duval D, Da Silva H, Boiteau P and RM Prewitt. Treatment of canine pulmonary hypertension: effects of norepinephrine and isoproterenol on pulmonary vascular pressure-flow characteristics. *Circulation* 1987;75:235-242.

Ducas J, Girling L, Schick V and RM Prewitt. Pulmonary vascular resistance. Pulmonary vascular effects of hydralazine in a canine preparation of pulmonary thromboembolism. *Circulation* 1986;73:1050-1057.

Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM, Frostell C, Hill WA and WM Zapol. Bronchodilatador action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest* 1992;90:421-428.

Elliott AR, Stefey EP, Jarvis KA and BE Marshall. Unilateral hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog, pony and miniature swine. *Respir Physiol* 1991;85:355-369.

Enhorning G. Surfactant replacement in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:281-3.

## *Bibliografija*

---

Erlich R. effect of nitrogen dioxide on resistance to respiratory infection. *Bacteriol Rev* 1966;30:604-14.

Evans MJ, Stephens RJ, Cabral LJ, Freeman G. Cell renewal in the lungs of rats exposed to low levels of NO<sub>2</sub>. *Arch Environ Health* 1972;24:180-88.

Fineman JR, Chang R, Soifer SJ. EDRF inhibition augments pulmonary hypertension in intact newborn lambs. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol 31)* 1992;262:H1365-71.

Finer NN, Etches PC, Kamstra B, Tierney AJ, Peliowski A, Ryan CA. Inhaled nitric oxide in infants referred for extracorporeal membrane oxygenation:dose response. *J Pediatr* 1994;124:302-8.

Fishman AP. Hypoxia on the pulmonary circulation, how and where it acts. *Circ Res* 1976;38:221-31.

Flick MR, Murray JF. High-dose corticosteroids therapy in the adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1984;251:1054-56.

Foex P. Right ventricular function during ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:75-80.

Fontijn A, Sabadell AJ and RJ Ronco. Homogeneous chemiluminescent measurement of nitric oxide with ozone. *Anal Chem* 1970;42:575-579.

## *Bibliografia*

---

Forsterman U, Mugge A, Alheid U, Haverich A, Frolich JC. Selective attenuation of endothelium-mediated vasodilation in atherosclerotic human coronary arteries. *Circ Res* 1988;62:185-90.

Forstermann U. Properties and mechanisms of production and action of endothelium-derived relaxing factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8:S45-S50.

Foubert L, Fleming B, Latimer R et al. Safety guidelines for use of nitric oxide. *Lancet* 1992;339:1615-16.

Fowler AA, Hamman RF, Zerbe GO, Benson KM, Hyers TM. Adult respiratory distress syndrome. Prognosis after onset. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:472-478.

Foy T, Marion J, Brigham KL, Harris TL. Isoproterenol and aminophylline reduce lung capillary filtration during high permeability. *J Appl Physiol* 1979;58:33-44.

Fratacci MD, Defouilloy C, Andrivet P, Kuoyoumdjian C, Sediane S, Herigaut R and S Adnot. Responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis (Suppl)* 1992;145:A722.

*Bibliografía*

---

Fratacci MD, Frostell CG, Chen TY, Wain JC, Robinson DR, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction in sheep. *Anesthesiology* 1991; 75:990-999

Frostell C, Hogman M, Hedenstro H, Hedenstierna G. Is nitric oxide inhalation beneficial for the asthmatic patient? *Am Rev Respir Dis* 1993;147:515.

Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993a;78:427-35.

Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R and WM Zapol. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991;83:2038-2047.

Fujiwara T, Adams FH, El-Salawy A, Sipos S. "Alveolar" and whole lung phospholipids of newborn lambs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1968;127:962-69.

Furchgott RF and JV Zawadzki. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature (London)* 1980;288:373-376.

## *Bibliografía*

---

García JL, Fernández N, García-Villalón AL, Monge L, Gómez B. Effects of nitric oxide synthesis inhibition on the goat coronary circulation under basal conditions and after vasodilator stimulation. *Br J Pharmacol* 1992;105:563-67.

Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1774-7.

Garthwite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NDMA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988;336:385-88.

Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler J. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:538-51.

Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D et al. Low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in severe respiratory failure. *JAMA*, 1986;256:881-86.

Gerdeaux M, Lemaire F, Matamis D et al. Syndrome de detresse respiratoire aiguë de l'adulte. *Presse Méd* 1984;13:1315-18.

Gibson QH, Roughton FJW. The kinetics of equilibria of the reactions of nitric oxide with shepp hemoglobin. *J Physiol (Lond)* 1957; 136:507-526

## *Bibliografia*

---

Gighone M, Girling L, Prewitt RM. Effects of hydralazine on cardiopulmonary function in canine low pressure pulmonary edema. *Anesthesiology* 1983;59:187-90.

Gilbert R, Keighley JF. The arterial/alveolar oxygen tension ratio. An index of gas exchange applicable to varying inspired oxygen concentrations. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:142-45.

Gilman MJ, Sylvester JT, Kennedy TP, Menkes HA, Traystman RJ. Vascular effects of cigarette smoke in isolated pig lungs. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:549-53.

Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, Filley S, Ffrench P, Estanove S. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 1992;77:880-83.

Girard C, Durand PG, Vedrinne C et al. Inhaled nitric oxide for right ventricular failure after heart transplantation. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1993;7(4):481-485.

Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. Philadelphia, Lea&Febiger 1936;631.

Grant BJB. Functional aspects of pulmonary vascular anatomy. En: WB Saunders Company. *Cardiopulmonary Critical Care*. Second Ed. Philadelphia 1991:45-69.

Greenbaum R, Bay J, Hargreaves MD et al. Effects of higher oxides of nitrogen on the anesthetized dog. *Br J Anaesth* 1967;39:393-4.

Griffith TM, Edwards DH, Lewis MJ, Henderson AH. Evidence that cyclic guanosine monophosphate (cGMP) mediates endothelium-dependent relaxation. *Eur J Pharmacol* 1985;112:195-02.

Gross NJ. Inhibition of surfactant subtype convertase in radiation model of adult respiratory distress syndrome. *Am J Physiol (lung cell Mol Physiol)* 1991;260:L302-10.

Gross NJ, Smith DM. Impaired surfactant phospholipid metabolism in hyperoxic mouse lungs. *J Appl Physiol* 1981;51:1198-1203.

Grover R, Murdoch I, Smithies M, Mitchell I, Bihari D. Nitric oxide during hand ventilation in patient with acute respiratory failure. *Lancet* 1992;340:1038-9.

Gruetter CA, Gruetter DY, Lyon JE, Kadowitz J, Ignarro LJ. Relationship between cyclic guanosine 3':5'-monophosphate formation and relaxation of coronary artery muscle by glyceryl trinitrate, nitroprusside, nitrite and nitric oxide: effects of methylene blue and Methemoglobine. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;219:181-86.

Gruetter CA, Childres CE, Bosserman MK, Lemke SM, Ball JG, Valentovic MA. Comparison of relaxation induced by glyceryl trinitrate, isosorbide dinitrate, and sodium nitroprusside in bovine airways. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1192-97.

Guide KS, Oldham KT, Johnson KJ, Kunkel RG, Morganroth ML, Ward PA. Pancreatitis-induced acute lung injury. An ARDS model. *Ann Surg* 1988;208:71-7.

Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181:852-7.

Halmagyi DF and HJH Colebatch. Some cardiorespiratory parameters in anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1991;16:45-47.

Hallman M, Spragg R, Harrel JH, Moser KM and L Gluck. Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. *J Clin Invest* 1982;70:673-683.

Hamet P, Pang SC, Trembley J. Atrial natriuretic factor-induced egression of cyclic guanosine 3':5'-monophosphate in cultured vascular smooth muscle and endothelial cells. *J Biol Chem* 1989;264:12364-69.

Hamilton PP, Onayemi A, Smith JA et al. Comparison of conventional and high-frequency ventilation; oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 1983;55:131-38.

## *Bibliografia*

---

Hansen-Flaschen J, Fishman AP. Adult respiratory distress syndrome: Clinical features and pathogenesis. En: Fishman AP ed. Pulmonary disease and disorders. Second ed. McGraw-Hill Book Co, New York 1988;2201-13.

Harper JF and Brooker. Femtomole sensitive radioimmunoassay for cyclic AMP and cyclic GMP after 2'0 acetylation by acetic anhydride in aqueous solution. J Cyclic Nucleoyide Res 1975;1:207-218.

Harris JD, Jackson F, Moxley MA, Longmore WJ. Effect of exogenous surfactant instillation on experiemntal acute lung injury. J Appl Physiol 1989;66(4):1846-51.

Harvey CF, Sugerman JH, Tatum JL, Sielaff TD, Lee EC, Bloker CR. Ibuprofen and methylprednisolone in a pig Pseudomonas ARDS model. Circ Shock 1987;21:175-83.

Hawkins DJ, Meyrick BO, Murray JJ. Activation of guanilate ciclase and inhibition of platelet agregation by endothelium-derived relaxing factor released from cultured cells. Biochem Biophys Acta 1988;969:289-96.

Hecker M, Sessa WC, Harris HJ, Anggard EE, Vane JR. The metabolism of L-arginina and its significance for the biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: cultured endothelial cells recycle L-citrulina to L-arginine. Proc Natl Acd sci USA 1990;87:8612-16.

## *Bibliografia*

---

Henderson RF, Hackett NA. Effect of pulmonary lavage on lung lecithin synthesis in the Sirian hamster. *Biochem Med* 1978;20:98-06.

Henry Y, Lepiivre M, Drapier JC, Druccoco C, Boucher JL, Guissani A. EPR characterization of molecular targets for NO in mammalian cells and organelles. *FASEB J* 1993;7:1124-34.

Hibbs JB, Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;157:87-94.

Hickling G. Ventilatory management of ARDS: can it affect the outcome?. *Intensive Care Med* 1990a;16:219-26.

Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990b;16:372-77.

Higenbottam T, Pepke-Zaba J, Scott J, Woolman P, Coutts C, Wallwork J. Inhaled "endothelium derived-relaxing factor" in primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1990.

High KM, Snider MT, Richard R et al. Clinical trials of an intravenous oxygenator in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1992,77:856-63.

## *Bibliografia*

---

Hill JD, Obrien TG, Murray JJ et al. Extracorporeal membrane oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). *N Engl J Med* 1972;286:629-34.

Hinson JM Jr, Hutchinson AA, Ogletree ML, Brigham KL, Snapper JR. Effect of granulocyte depletion on altered lung mechanics after endotoxemia in sheep. *J Appl Physiol* 1983; 55:92-9.

Hishikawa K, Nakaki T, Suzuki H, Kato R, Saruta T. L-arginine as an antihypertensive agent. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(suppl 12):S196-97.

Hogman H, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates methacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit. *Eur Respir J* 1993;6:177-80.

Hogman M, Frostell CG, Hedenström H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1474-78.

Högman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet* 1993b;341:1664-65.

Hugod C. Effect of exposure to 43 ppm nitric oxide and 3.6 ppm nitrogen dioxide on rabbit lung. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;42:159-67.

Hyers TM. Adult respiratory distress syndrome: definition, risk factors and outcome. In: WM Zapol, F Lemaire ed. *Adult respiratory distress syndrome*. Marcel Dekker, New York 1991;23-36.

### *Bibliografia*

---

Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns ER and G Chaudhuri. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9265-9269.

Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC et al. Mechanism of vascular Smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exper Therap* 1981;218:739-49.

Ishizaka A, Wu Z, Stephens KE, et al. Attenuation of acute lung injury in septic guinea pigs by pentoxifylline. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:376-82.

Jamieson DD, Taylor KM. Comparison of the bronchodilator and vasodilator activity of sodium azide and sodium nitroprusside in the guinea-pig. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1979;6:515-25.

Jobe A, Ikegame M. Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1256-75.

Jones LF, Brody MJ. Coronary blood flow in rats is dependent on the release of vascular nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;260:627-31.

Julien M, Hoeffel JM, Flick MR. Oleic acid lung injury in sheep. *J Appl Physiol* 1986;60(2):433-40.

## *Bibliografia*

---

Julou-Scheeffe G, Gray GA, Fleming I, Schott C, Parrat JR, Stoclet JC. Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves L-arginine pathway. *Am J Physiol* 1990;259:H1038-43.

Katsuki S, Arnold WP, Mittal C, Murad F. Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine. *J Cyclic Nucl Res* 1977;3:23-25.

Kawano t, Mori S, Cybulsky M, Burger R, Ballin E, Cutz E, Bryan C. Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. *J Appl Physiol* 1987;62(1):27-33.

Kelm M, Schrader J. Control of coronary vascular tone by nitric oxide. *Circulation Research* 1990;66:1561-75.

Kelman GR, Nunn JF, Prys-Roberts C, Greenbaum R. The influence of cardiac output on arterial oxygenation: a theoretical study. *Br j Anaesth* 1967;39:450-58.

Kelman GR. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. *J Appl Physiol* 1966;21:1375-1376.

Keogh BF, Evans TW, Morgan CJ. Improved oxygenation with ultra high frequency jet ventilation in adult respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 1990;3(suppl 10):62S.

## *Bibliografia*

---

Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994;343:133-35.

Kilbourn RJ, Jubran A, Gross SS et al. reversal of endotoxin-mediated shock by N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys res commun* 1990b;172:1132-38.

Kilbourn RG, Gross SS, Jubran A et al. N<sup>G</sup>-Methyl-L-arginine inhibits tumor necrosis factor-induced hypotension: implications for the involvement of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1990a;87:3629-32.

Kinsella JP, McQueston JA, Rosenberg AA, Abman SH. Hemodynamic effects of exogenous nitric oxide in ovine transitional pulmonary circulation. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 1993;263:H875-80.

Kinsella JP, Toews WH, Henry D, Abman SH. Selective and sustained pulmonary vasodilation with inhalational nitric oxide therapy in a child with idiopathic pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1993; 122:803-6.

Kinsella JP, Neish E, Shaffer E and SH Abman. Low dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:819-820.

## *Bibliografía*

---

Klaboude RE, Ritger RC Heldren MC. Cardiovascular actions of inhibitors of endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide) formation/release in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 1991;199:51-59.

Klabunde RE, Ritger RC, Helgren MC. Cardiovascular actions of inhibition of endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide) formation/release in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 1991b; 199:51-59

Klabunde RE, Ritger RC. N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine (NMA) restores arterial blood pressure but reduces cardiac output in a canine model of endotoxic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1991a;178:1135-40.

Kobayashi T, Kataoka H, Ueda T, Murakami S, Takada and M Kokudo. Effects of surfactant supplement and end expiratory pressure in lung-lavaged rabbits. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1984;57:995-1001.

Kobayashi T, Ganzuka M, Taniguchi J, Nitta K, Murakami S. Lung lavage and surfactant replacement for hydrochloric acid aspiration in rabbits. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:216-21.

Kolobow T, Zapol WM, Sigman RL et al. Partial cardiopulmonary bypass lasting up to seven days in adult lambs with membrane lung blood oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970,60.781-788.

## *Bibliografía*

---

Kubes P, Granger DN. Nitric oxide modulates microvascular permeability. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol 31)* 1992;262:H611-H615.

Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4651-55.

Kucklet W, Dauberschmidt R, Bender V et al. Experimental investigations in adult respiratory distress syndrome (ARDS):repeated pulmonary lavage in LEWE-mini-pigs. *Exp Pathol* 1981;20:88-04.

Kuma F. Propierties of methemoglobin reductase and kinetic study of methemoglobin reduction. *J Biol Chem* 1981;256:5518-23.

Lachman B, Robertsson B and J Vogel. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrom. *Acta Anaesth Scand* 1980;24:231-236.

Lachman B. The role of pulmonary surfactant in the pathogenesis and therapy of ADRS. En: *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Vincent JL, ed. Spring Verlag. Berlin 1987;123-134.

Lachman B, Hallman M, Bergmann KC. Respiratory faillure following anti-lung serum: study on mechanisms associated with surfactant system damage. *Exp Lung Res* 1987;12:163-80.

## *Bibliografia*

---

Lachmann B, Jonson B, Lindroth M, Robertson B. Modes of artificial ventilation in severe respiratory distress syndrome. Lung function and morphology in rabbits after wash-out of alveolar surfactant. *Cri Care Med* 1982;10:724-32.

Laguenie G, Berg A, Saint-Maurice JP, Dinh-Xuan AT. Measurement of nitrogen dioxide by chemiluminescence in ventilated children. *Lancet* 1993;341:969.

Lamy M, Deby-Dupont G, Faimonville ME. Adult respiratory distress syndrome (ARDS): A systemic disease?. In: JL Vincent Ed. *Update in intensive care and emergency medicine*. Springer-Verlag, Berlin 1990;40-49.

Langrehr JM, Murase N, Markus PM et al. Nitric oxide production in host-versus-graft and graft-versus-host reactions in the rat. *J Clin Invest* 1992;90:679-83.

Larm O, Larsson R, Olsson P. A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via modified reducing terminal residue. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1983;2:161-73.

Lassen HMC. Preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen: with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet* 1953;1:37-41.

## *Bibliografia*

---

Leeman M, Lejeune P, Melot C, Naeije R. Pulmonary vascular pressure-flow plots in canine oleic acid pulmonary edema. effects of prostaglandin E<sub>1</sub> and nitroprusside. *Am rev respir Dis* 1988;138:362-67.

Leeman M, Zegers De Beyl V, Gilbert E, Melot C and R Naeije. Is nitric oxide released in oleic acid lung injury?. *J Appl Physiol* 1993;74(2):650-654.

Leeman M, Lejeune P, Halleman R, Melot C, Naeije R. Effects of increased pulmonary vascular tone on gas exchange in canine oleic acid pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1988;65:662-68.

Lefroy DC, Crake T, Uren NG, Davies GJ, Maseri A. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on epicardial coronary artery caliber and coronary blood flow in humans. *Circulation* 1993;88:43-54.

Lemaire F, Harf A, Teisseire BP. Oxygen exchange across the acutely injured lung. In: *Acute respiratory failure*, edited by WM Zapol and KJ Falke. New York Dekker 1985, vol. 24 (17), p,521-52.

Lentz CW, Meyer J, Herndon DH, Traber LD, Nelson S and DL Traber. Hemodynamic responses to nitric oxide synthase inhibition in healthy sheep. *FASEB J* 1992;6(1):A1853.

## *Bibliografía*

---

Lewis JF, Tabor B, Ikedami M, Jose AH, Joseph M, Absolom D. Lung function and surfactant distribution in saline-lavaged sheep given instilled vs nebulized surfactant. *J Appl Physiol* 1993b; 74(3): 1256-1264.

Lewis J, Ikegami M, Higuchi R, Jobe A, Absolom D. Nebulized vs instilled exogenous surfactant in an adult lung injury model. *J Appl Physiol* 1991;71(4):1270-76.

Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993a;147:218-33.

Liau DF, Redington Barret C, Loomis Bell AL, Ryan S. Functional abnormalities of lung surfactant in experimental acute alveolar injury in the dog. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:395-01.

Liu S, Crawley DE, Barnes PJ, Evans TW. Endothelium-derived relaxing factor inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:32-37.

Lorente JA, Renes E, Gómez-Aguinaga MA, Landín L, Dela Morena JL, Liste D. Oxygen delivery-dependent oxygen consumption in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1991;19:770-75.

Lowenstein E, Jhonston WE, Lappas DG et al. Catastrophic pulmonary vasoconstriction associated with protamine reversal of heparin. *Anesthesiology* 1983; 59:470-73.

## *Bibliografia*

---

Lowestain CJ, Dinerman JL, Solomon H, Snyder H. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120:227-37.

Lowry SF, Moldawer LL. Cytokines and cytokine antagonists in sepsis and critical illness. In: *Year Book of intensive Care and Emergency Medicine*, JL Vincent Ed. Spring-Verlag. Berlin-Heidelberg 1992;36-43.

Loyd JE, Newman JH, English D, Ogletree ML, Meyrick BO, Brigham KL. Lung vascular effects of phorbol myristate acetate in awake sheep. *J Appl Physiol* 1983;54(1):267-76.

Luce JM. The cardiovascular effects of mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure. *JAMA* 1984;252:807-11.

Lugnier C, Schoeffler P, Le Bec A, Strouthou E, Stoclet JC. Selective inhibition of cyclic nucleotide phosphodiesterases of human, bovine and rat aorta. *Biochem Pharmacol* 1986;35:1743-51.

Lynch JP, Mhyre JG and DR Dantzker. Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercice Physiol* 1979;46:315-321.

Macnaughton PD and Evans T. Management of adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992,339:469-72.

## *Bibliografia*

---

Mang H, Kacmareck RM, Ritz R, Wilson R, Kimball WR. Cardiorespiratory effects of volume and pressure controlled CPPV at various I:E ratios in an acute lung injury model. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(Suppl):A524.

Marletta MA, Yoon PS, Iyengar R, Leaf CD, Wishnok JS. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. *Biochemistry* 1988;27:8706-11.

Masaki Y, Munakata M, Uhita H, Homma Y, Kawakami Y. Nitric oxide (NO) can relax canine airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 1991;139(suppl):A350.

Matalon S, Holm BA, Notter RH. Mitigation of pulmonary hyperoxic injury by administration of exogenous surfactant. *J Appl Physiol* 1987;62(2):756-61.

Matheis G, Sherman MP, Buckberg GD, Haybron DM, Young HH, Ignarro LJ. Role of L-arginine-nitric oxide pathway in myocardial reoxygenation injury. *Am J Physiol* 1992; 262 (Heart Circ Physiol 31):H616-20.

Mayer B, Schmidt, Humbert R, Bohme E. Biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor ; a cytosolic enzyme in porcine aortic endothelial cells  $Ca^{2+}$ -dependently converts L-arginine into an activator of soluble guanylate cyclase. *biochem Biophys Res Commun* 1989;164:678-85.

McCaffree DR. Adult respiratory distress syndrome. En: WB Saunders Company Ed. *Cardiopulmonary critical care*. Second Ed. Philadelphia 1991:657-75.

## *Bibliografia*

---

Melot C, Naeije R, Mols P et al. Pulmonary vascular tone improves gas exchange in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1232-36.

Mélot C, Lejeune P, Leeman M, Moraine JJ, Naeije R. Prostaglandin E<sub>1</sub> in the adult respiratory distress syndrome. Benefit for pulmonary hypertension and cost for pulmonary gas exchange. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:106-10.

Mercer RR, Costa DL, Crapo JD. Alveolar septal injury from low levels exposures to nitric oxide (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1993;147:A385.

Meyer J, Herndon DN, Traber LD, Lentz CW, Nelson S and DL traber. Pulmonary response to nitric oxide inhibition in hyperdynamic endotoxemia. *Am Rev Respir Dis (Suppl)* 1992; 145:A312.

Miller OI, James J, Elliot MJ. Intraoperative use of inhaled low-dose nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:550-51.

Mitzner W. Resistance of the pulmonary circulation. *Clin Chest med* 1983;4:127-137.

Modig J, Samuelson T. Prevention by granulocyte depletion of endotoxin-induced adult respiratory distress syndrome. An experimental study in pigs. *Resuscitation* 1987, 15:187-99.

## *Bibliografća*

---

Mohsenifar Z, Goldbach P, Tashkin DP, Campisi DJ. Relationship between O<sub>2</sub> delivery and O<sub>2</sub> consumption in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1983;84:267.

Moinard J, Pillet O, Castaing Y, Guenard H. Inhaled nitric oxide: effects on pulmonary circulation and gas exchange in man. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(suppl):A207.

Molloy DW, Ducas J, Dobson K, Girling L, Prewitt RM. Hemodynamic management in clinical acute hypoxemic respiratory failure. Dopamine vs dobutamine. *Chest* 1986;89:636-640.

Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from l-arginine; a pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989;38:1709-15.

Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension* 1988;12:365-72.

Moncada S, Higgs A. Mechanisms of disease. The L-Arginine-nitric oxide pathway. *New Engl J Med* 1993;30:2002-12.

Moncada S, Rees DD, Schultz R, Palmer RMJ. Development and mechanism of a specific supersensitivity to nitrovasodilators after inhibition of vascular nitric oxide synthesis in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991b;88:2166-70.

## *Bibliografia*

---

Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-41.

Montgomery B, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:485-89.

Moon VH. The pathology of secondary shock. *Am J Path* 1948;24:235-74.

Moore PK, Al-Swayeh OA, Chong NWS, Evans RA, Gibson A. L-N<sup>G</sup>-nitro arginine (L-NOARG), anovel, L-arginine-reversible inhibitor of endothelium-dependent vasodilatation in vitro. *Br J Pharmacol* 1990;99:408-12.

Mortensen JD, Berry G. Conceptual and desing features of a practical, clinically effective intravenous mechanical blood oxygen/carbon dioxide exchange device (IVOX). *Int J Artif Organs* 1989;12:384-89.

Murad F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J Clin Invest* 1986;78:1-5.

Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-23.

## *Bibliografia*

---

Murray JF. Conference report: mechanisms of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:1071-78.

Naeije R, LeJeune P, Leeman M, Melot C and T Deloof. Pulmonary artery pressure-flow plots in dogs: effects of isoflurane and nitroprusside. *J Appl physiol* 1987;63:967-977.

Nieman GF, Bredenberg CE, Clark WR, West NR. Alveolar function following surfactant deactivation. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1981;51(4):895-04.

Nieman GF, Bredenberg CE, Clark WR, West NR. Alveolar function following surfactant deactivation. *J Appl Physiol:Respirat Environ Exercise Physiol* 1981; 51(4):895-04.

Nijkamp FP, Van der Linde HJ, Folkerts G. Nitric oxide synthesis inhibitors induce airway hyperresponsiveness in the guinea pig in vivo and in vitro. Role of the epithelium. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:727-34.

Nishiwaki K, Nyhan DP, Rock P, Desai PM, Peterson WP, Pribble CG and PA Murray. N-nitro-L-arginine and pulmonary vascular pressure-flow relationship in conscious dogs. *Am J Physiol (heart Circ Physiol)* 1992;262:H1331-H1337.

Norlander OP, Björk VO, Crafoord C et al. Controlled ventilation in medical practice. *Anaesthesia* 1961;16:285-307.

## *Bibliografía*

---

Norman V, Keith CH. Nitrogen oxides in tobacco smoke. *Nature* 1965;205:915-16.

Nosaka S, Sakai T, Yonekura M, Yoshikawa K. Surfactant for adults with respiratory failure. *Lancet* 1990;336:947-8.

Oda H, Kusomoto S, Nakajima T. Nitrosyl-hemoglobin formation in the blood of animals exposed to nitric oxide. *Arch Environ Health* 1975;30:453-6.

Oriot D, Boussemart T, Bertier M, Boneau D, Coisne D. Paradoxical effect of inhaled nitric oxide in a newborn with pulmonary hypertension. *Lancet* 1993;342:364-5.

OSHA Centers for Disease Control. Recommendations for Occupational Safety and Health Standard. *Morvidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 1988;37(S-7):21.

Palacios M, Knowles RG, Palmer MRJ, Moncada S. Nitric oxide from L-arginine stimulates the soluble guanylate cyclase in adrenal glands. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:802-09.

Palmer RMJ, Ferriage AG and S Moncada. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-526.

## *Bibliografia*

---

Palmer RMJ, Rees DD, Ashton DS and S Moncada. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Bioch Biophys Res Commun* 1988;153:1251-1256.

Palmer RMJ, Moncada S. A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys res Commun* 1989;158:348-52.

Panza JA, Quyyumi AA, Brush J, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *New Engl J Med* 1990;323:22-7.

Parker Re, Hardin JR, Brigham KL. Verapamil attenuates lung vascular responses to endotoxin in sheep. *J Appl Physiol* 1988,65:2138-43.

Payen DM, Gatecel C, Plaisance P. Almitrine effect on nitric oxide inhalation in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1993a;341:1664.

Payen DM, Carli PA, Brun-Bruisson CJL et al. Lower body positive pressure vs dopamine during PEEP in humans. *J Appl Physiol* 1985;58:77-82.

Payen DM, Gatecel C, Guinard N. Inhalation of low dose of nitric oxide (NO) and IV L-arg in ARDS: effects on pulmonary hemodynamics, gas exchange and NO metabolites. *Am Rev Respir Dis* 1993b;147(suppl):A720.

## *Bibliografia*

---

Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Tuan Dinh-Xuan A, Stone A and J Wallwork. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338:1173-1174.

Perlman MB, Lo SK, Malik AB. Ibuprofen prevents thrombin-induced lung vascular injury. *J Appl Physiol* 1987;242:H605-15.

Persson MG, Winklund NP, Gustafsson LE. Endogenous nitric oxide in single exhalations and the change during exercise. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1210-4.

Persson MG, Gustafsson LE, Wiklund NP, S Moncada and P Hedqvist. Endogenous nitric oxide as a probable modulator of pulmonary circulation and hypoxic pressor response in vivo. *Acta Physiol Scand* 1990a;140:449-457.

Persson MG, Gustafson LE, Wiklund NP, Hedqvist, Moncada M. Endogenous nitric oxide as a modulator of rabbit skeletal muscle microcirculation in vivo. *Br J Pharmacol* 1990b;100:463-66.

Pesenti A, Pelosi P, Gattinoni L. Lung mechanics in ARDS. En: Vincent JL Ed. Update in intensive care and emergency medicine. Spring-Verlag, Berlin 1990;231-38.

Petros A, Bennett D, Wallace P. Effects of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet* 1991;338:1557-58.

## *Bibliografía*

---

Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971;60:233-39.

Petty TL. Indicators of risk, course, and prognosis in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:471

Petty TL, Fowler AA. Another look at ARDS. *Chest* 1982;1:98-104.

Pinto A, Sorrentino R, Sorrentino P et al. Endothelium-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:507-13.

Pison U, Lopez FA, Heidelmeyer CF, Roissant R and KJ Falke. Inhaled nitric oxide reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction without impairing gas exchange. *J Appl Physiol* 1993;74(3):1287-1292.

Pizqueta MP, Piqué JM, Bosch J, Whittle BJR, Moncada S. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *Br J Pharmacol* 1992;105:184-90.

Prewitt RM, Oppenheimer L, Sutherland JB, Wood LDH. Acute effects of nitroprusside (NP) on hemodynamics and oxygen exchange in patients with hypoxemic respiratory failure (HRF) (Abstract). *Am Rev Respir Dis* 1980;121:179.

Prewitt RM, McCarthy K, Wood LDH. Treatment of acute low pressure pulmonary edema in dogs. *J Clin Invest* 1981;67:409-18.

Quezado Z, Natanson C, Hoffman W et al. Cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in canine lobar and diffuse gram-negative pneumonia. *Cri Care Med* 1993;4(suppl)S210.

Rabinovici R, Bugelski J, Esser KM, Hillegass LM, Vernick J, Feuerstein G. ARDS-like lung injury produced by endotoxin in platelet-activating factor-primed rats. *J Appl Physiol* 1993;74(4):1791-02.

Radermacher P, Santak B, Wust JH, Tarnow J and KJ Falke. Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary capillary and ventilation-perfusion distribution. *Anesthesiology* 1990a;72:238-244.

Radermacher P, Santak B, Wüst HJ, Tarnow J, Falke KJ. Prostacyclin and right ventricular function in patients with pulmonary hypertension associated with ARDS. *Intensive Care Med* 1990b;16:227-32.

Radermacher P, Huet Y, Pluskwa F et al. Comparison of ketanserin and sodium nitroprusside in patients with severe ARDS. *Anesthesiology* 1988,68.152-57.

Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987;2:1057-58.

## *Bibliografia*

---

Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. An L-arginine-nitric oxide pathway present in humans platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:5193-97.

Rajagopalan B, Cheng C, Strauss HW, Treves S, Quinn D, Zapol WM. Cardiopulmonary interaction in ARDS: studies of right ventricular function using first pass nuclear angiocardiology with iridium 191m. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:77

Ralph DD, Robertson HT, Weaver LJ, Hlastala MP, Carrico CJ, Hudson LD. Distribution of ventilation and perfusion during positive end-expiratory pressure in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:54-60.

Rand MJ. Nitroergic transmission; nitric oxide as a mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission. *Clin Exp Pharmacol* 1992;19:147-69.

Rapoport RM, Murad F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. *Circ Res* 1983;52:352-57.

Rees DD, Palmer RMJ, Schulz R, Hodson HF and S Moncada. Characterization of three inhibitors of endothelium nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 1990;101:746-752.

Rees DD, Palmer RMJ and S Moncada. Role of the endothelium derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3375-3378.

## *Bibliografía*

---

Renotte MT, Reynaert M, Clerbaux T et al. Effects of two inotropic drugs , dopamine and dobutamine, on pulmonary gas exchange in artificially ventilated patients. *Intensive Care Med* 1989;15:160-5.

Repine JE, Beehler CJ. Neutrophils and adult respiratory distress syndrome:two interlocking prespectives in 1991. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:251-52.

Repine JE. Scintific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992;339:466-69.

Reyes A. Intercambio gaseoso en el SDRA. En: Reyes A. Monografías clínicas en neumología. Síndrome de distres respiratorio del adulto. Ed. Doyma, Barcelona 1991,45-54.

Reyes A, Roca J, Rodríguez-Roisin R, Torres A, Ussetti P, Wagner PD. Effects of almitrina on ventilation-perfusion distribution in adult respiratory distress syndrom. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1062-67.

Reyes A, López Messa J-B, Alonso P. Almitrine in acute respiratory failure. Effects on pulmonary circulacion and gas exchange. *Chest* 1987;91:388-93.

Rich GF, Murphy GD, Roos CM, Johns RA. Inhaled nitric oxide. Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993;78:1028-35.

## *Bibliografia*

---

Rich GF, Lowson SM, Johns RA, Daugherty MO, Uncles DR. Inhaled nitric oxide selectively decreases pulmonary vascular resistance without impairing oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994;80:57-62.

Rinaldo JE. The prognosis of adult respiratory distress syndrome. Inappropriate pessimism. *Chest* 1986;90:470-71.

Roberts JD, Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993b;87:447-453.

Roberts JD, Polaner DM, Lang P and WM Zapol. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:818-819.

Roberts JD, Chen TY, Kawai N, Wain J, Dupuy P, Shimouchi K, Block K, Polaner D and WM Zapol. Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. *Circ Res* 1993a;72:246-254.

Robertson B. Surfactant inactivation and surfactant replacement in experimental models of ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:22-28.

Robertson B. Surfactant substitution experimental models and clinical application. *Lung* 1980;158:57-68.

## *Bibliografía*

---

Roger N, JA Barberá, R Farré, et al. Inhaled nitric oxide does not modify bronchial tone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Abstract aceptado en el 6º Congreso Europeo de Neumología, Octubre 1994, Niza.

Roissant R, Falke KJ, Keitel M, Lopez F, Pison U, Slama K, Gruning T and WM Zapol. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328(6):399-405.

Romaldini H, Rodriguez-Roisin R, Wagner PD, West JB. Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by almitrine in the dog. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:288-93.

Ronco JJ, Phang PT, Walley KR, Wiggs B, Fenwick JC, Russell JA. Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1267-73.

Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol 19)* 1986;250:H1145-49.

Rüfer R. Der Einfluss oberflächenaktiver substanzen auf entfaltung und retraktion isolierter lungen. *Pflügers Arch* 1967;298:170-84.

## *Bibliografia*

---

Ryan SF, Redington Barret C, Lavietes MH, Loomis Bell AL, Rochester DF. Volume-pressure and morphometric observations after acute alveolar injury in the dog from n-nitroso-n-methylurethane. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:735-38.

Said SI, Foda HD. Pharmacologic modulation of lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1553-64.

Sakuma I, Stuehr DJ, Gross SS, Nathan C, Levi R. Identification of arginine as a precursor of endothelium-derived relaxing factor (EDRF). *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:8664-67.

Sandoval J, Long GR, Skoog C, Wood LDH and L Oppenheimer. Independent influence of blood flow rate and mixed venous PO<sub>2</sub> on shunt fraction. *J Appl Physiol: Respirat Environ exercise Physiol* 1983;55:1128-1133.

Saugstad OD, Hallman M, Becker G, Oddoy A, Lachman B. protective effect of superoxide dismutasa on severe lung damage caused by xanthine oxidasa. *Pediatr Res* 1984;18:802.

Schemeling DJ, Caty MG, Oldham KT, Guide KS, Hinshaw DB. Evidence for neutrophil-related acute lung injury after intestinal ischemia-reperfusion. *Surgery* 1989;106:195-02.

Schmidt HHHW, Seifert R, Boheme E. Formation and release of nitric oxide from human neutrophil and HL-60 cells induced by chemotactic peptide, platelet activating factor and leukotriene B<sub>4</sub>. *FEBS lett* 1989;244:357-60.

### *Bibliografía*

---

Schultz KD, Schultz K, Schultz G. Sodium nitroprusside and others smooth muscle relaxants increase cyclic GMP levels in rat ductus deferents. *Nature* 1977;265:750-51.

Schumaker PT, Kazaglis J, Monk R y cols. Effects of nitric oxide synthase inhibition on oxygen extraction during endotoxemia in the dog. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(Suppl):A615.

Selldén H, Winberg P, Gustafsson L, Lundell B, Böök K, Frostell CG. Inhalation of nitric oxide reduced pulmonary hypertension after cardiac surgery in a 3.2-kg infant. *Anesthesiology* 1993;78:577-80.

Shiel FO. Morbid anatomical changes in the lungs of dogs after inhalation of higher oxides of nitrogen during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1967;39:413-24.

Shoemaker WC, Appel PL. Effects of prostaglandin E<sub>1</sub> in adult respiratory distress syndrome. *Surgery* 1986;99:275-82.

Sladen A. Methylprednisolone: pharmacologic doses in shock lung syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71:800-6.

Slama K, Rossaint R, Keitel M, Lewandowski K, Steudel W, Falke K. Effects of inhaled nitric oxide and iv prostacyclin on right ventricular function in patients with severe ARDS. *Intensive Care Med* 1992;18(S2):S66.

## *Bibliografia*

---

Smiesko V, Kozik J, Dolezel S. Role of endothelium in control of arterial diameter by blood flow. *Blood Vessels* 1985;22:247-51.

Smith G, Cheney FW, Winter PM. The effect of change in cardiac output on intrapulmonary shunting. *Br J Anaesth* 1974;46:337-42.

Smith REA, Palmer RMJ, Bucknall CA, Moncada S. Role of nitric oxide synthase in the regulation of coronary vascular tone in the isolated perfused rabbit heart. *Cardiovasc Res* 1992;26:508-12.

Smythe PM, Bull A. Treatment of tetanous neonatorum with intermitent positive-pressure respiration . *Bri Med J* 1959;2.107-13.

Snyder SH, Bredt DS. Biological roles of nitric oxide. *Scientific American* 1992,5:68-77.

Sprague RS, Stephenson AH, Dahms TE, Lonigro AJ. Effect of cyclooxygenasa inhibition on ethchlorvynol-induced acute lung injury in dogs. *J Appl Physiol* 1986;61(3):1058-64.

Sprague RS, Thiernemann C, Vane JR. Endogenous endothelium-derived relaxing factor opposes hypoxic pulmonary vasoconstriction and supports blood floww to hypoxic alveoli in anesthetized rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:8711-8715.

## *Bibliografća*

---

Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992;258:1898-01.

Stavert DM, Lehnert BE. Nitrogen oxide and nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled at relatively high concentrations for briefs periods. *Inhal Toxicol* 1990;2:53-67.

Stowe CM and AL Good. Estimation of cardiac output in calves and sheep by the dye Fick oxygen techniques. *Am J Physiol* 1960;198:987-990.

Strohmaier W, Redl H, Schlag G. Studies of the potentila role of a synthetic surfactant preparation in an experiemntal aspiration trauma in rabbits. *EXp Lung Res* 1990;16:101-10.

Susuki Y, Robertson B, Fujita Y, Grossman G. Respiratory failure in mice caused by a hybridoma making antibodies to the 15kDa surfactant apoprotein. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988:283-289.

Suter PM, Fairly HB, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 1975a;288:284-89.

Suter PM, Fairley HB, Schlobohm RM. Shunt, lung volume and perfusion during short periods of ventilation with oxygen. *Anesthesiology* 1975b;43:617-27.

## *Bibliografía*

---

Sutherland GR, Calvin JE, Driedger AA, Holiday RL, Sibbald WJ. Anatomic and cardiopulmonary responses to trauma with associated lung chest injury. *J Trauma* 1981;21:1-12.

Tarratt RS, Allen RP, Albertson TP. Pressure controlled inverse ratio ventilation in severe adult respiratory failure. *Chest* 1988;94:551-59.

Thiemermann C and J Vane. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces the hypotension induced by bacterial lipopolysaccharides in the rat in vivo. *Eur J Pharmacol* 1990;128:591-95.

Togashi H, Sakuma I, Yoshioka M et al. A central nervous system action of nitric oxide in blood pressure regulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;262:343-47.

Tönz M, Segesser LK, Turina M. Selective pulmonary vasodilation with inhaled nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:760-62.

Tresham JJ, Dusting GJ, Coghlan JP and JA Whitworth. Hemodynamic and hormonal effects of N-nitro-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide biosynthesis. *Clin Experiment Pharmacol and Physiol* 1991;18:327-330.

Vallace P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis. A role for nitric oxide?. *Lancet* 1991;337:776-78.

## *Bibliografija*

---

Vallace P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-75.

Van Daal GJ, So KM, Gommers D et al. Intratracheal surfactant administration restores gas exchange in experimental adult respiratory distress syndrome associated with viral pneumonia. *Anesth Analg* 1991;72:589-95.

Vandenbroucke-Grauls CMJE, Vandenbroucke JP. Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. *Lancet* 1991;338:859-62.

Von Nieding G, Wagner HM, Kreheler H. Investigation of acute effects of nitrogen monoxide on lung function in man; in Proceedings of the 3 International Clean Air congress, Düsseldorf, CDI-Verlag, 1973, pp A14-A16.

Wagner PD, Schaffartzik W, Prediletto R, Knight DR. Relationship among cardiac output, shunt and inspired O<sub>2</sub> concentration. *J Appl Physiol* 1991;71(6):2191-97.

Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, West JB. Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100% O<sub>2</sub>. *J Clin Invest* 1974;54:54-68.

Warren JB, Maltby NH, MacCormack D, Barnes PJ. Pulmonary endothelium-derived relaxing factor is impaired in hypoxia. *Clin Sci* 1989;77:671-76.

## *Bibliografia*

---

Weg J, Reines H, Balk R, et al. Safety and efficacy of an aerosolized surfactant (Exosurfa) in human sepsis induced ADRS. *Chest* 1991;100:137S.

Weidner WJ. Effects of indometacin on pulmonary hemodynamics and extravascular lung water in sheep after pulmonary microembolism. *Prostaglandin Med* 1979;3:72-80.

Weigelt JA, Gewwertz BL, Aurbakken CM, Snyder WH. Pharmacological alterations on pulmonary artery pressure in the adult respiratory distress syndrome. *J Surg Res* 1982;32:343-48.

Weisman IM, Rinaldo JE, Rogers RM. Positive end-expiratory pressure in adult respiratory failure. *N Engl J Med* 1982;307:1381-84.

Weitzberg E, Rudehill A, Lundberg JM. Nitric oxide inhalation attenuates pulmonary hypertension and improves gas exchange in endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 1993;233:85-94.

Wennmalm A, Benthin G, Edlund A et al. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. *Cir res* 1993;73:1121-27.

Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, Thompson JE, Kulik TJ. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993;88:2128-38.

### *Bibliografra*

---

Wheeler AP, Hardie WD, Bernard G. Studies of an antiendotoxin antibody in preventing the physiologic changes of endotoxemia in awake sheep. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:775-81.

Wiklund NP, Persson MG, Gustafsson LE, Moncada S, Hedqvist P. Modulatory role of endogenous nitric oxide in pulmonary circulation in vivo. *Eur J Pharmacol* 1990;185:123-124.

Woodman OL, Dusting GJ. N-nitro L-arginine causes coronary vasoconstriction and inhibits endothelium-dependent vasodilation in anesthetized greyhounds. *Br j Pharmacol* 1991;103:1407-10.

Woolfson RG, Poston L. Effects of N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine on endothelium-dependent relaxation of human subcutaneous resistance arteries. *Clin Sci* 1990;79:273-78.

Wright PE, Bernard GR. The role of airflow resistance in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:11-69-74.

Yoshida K, Kasama K. Biotransformation of nitric oxide. *Environ Health Persp* 1987;73:201-06.

Zapol WM, Rie MA, Frikker M, Snider MT, Quin DA. Pulmonary circulation during adult respiratory distress syndrome. En: WM Zapol, Falke KJ eds. *Acute respiratory failure*. Marcel Dekker, New York 1985:241-73.

## *Bibliografia*

---

Zapol WM and MT Snyder. Pulmonary hypertention in severe acute respiratory faillure. New Engl J Med 1977;296:476-480.

Zapol WM, Snider MT, Dill JD et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. JAMA 1979;242:2193-96.

Zayek M, Cleveland D, Morin FC. Treatment of persistent pulmonary hypertension in the newborn lamb by inhaled nitric oxide. J Pediatr 1993; 122:743-50.

Zeigler EJ, Fisher Sprung CL et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. N Engl J Med 1991;324:429-36.



