



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



pro **in** bio  
Programa para la Investigación Biomédica

# Efectos del Levosimendan sobre la circulación pulmonar en un modelo experimental de hipertensión pulmonar aguda hipoxica en conejos

Dra. Gissel Jorge Coli

Asistente, Unidad Académica de Fisiopatología  
Hospital de Clínicas - Facultad de Medicina  
Universidad de la República

Programa de Maestría para la Investigación Biomédica  
Facultad de Medicina, Universidad de la República

Montevideo – Uruguay  
14 de abril de 2025



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



pro **in** bio  
Programa para la Investigación Biomédica

# Efectos del Levosimendan sobre la circulación pulmonar en un modelo experimental de hipertensión pulmonar aguda hipóxica en conejos

Dra. Gissel Jorge Coli

**Director Académico:**

Dr. Juan Carlos Grignola, PhD. FESC. Ex. Prof. Titular de Unidad Académica de Fisiopatología Hospital de Clínicas - Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Co-Tutor:**

Dr. Juan Pablo Bouchacourt, PhD. Prof. Agregado Unidad Académica de Anestesiología Hospital de Clínicas – Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Tribunal:**

Dr. Javier Hurtado. Médico Intensivista. Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina. Ex Prof Director de la Unidad Académica de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Udelar. Uruguay.

Dr. Alberto Crottogini, PhD, Médico Cardiólogo. Director del Departamento de Ciencias Fisiológicas, Farmacológicas y Bioquímicas de la Universidad Favaloro. Investigador superior de CONICET. Bs. As. Argentina.

Dr. Ignacio Monge-García, PhD, Médico Intensivista. Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera, España. Fundador e investigador principal de la Unidad de Investigación Experimental del Hospital SAS de Jerez y la Universidad de Cádiz. España.

Dr. Juan Riva. Prof. del Depto. de Anestesiología, Hospital de Clínicas, Udelar. Uruguay.

Montevideo – Uruguay

14 de abril de 2025

# Agradecimientos

Al Pro.In.Bio., por hacer posible la formación de investigadores en el área básico-clínica. Agradezco especialmente el apoyo económico recibido a través de una beca de Maestría otorgada por la Comisión Académica de Posgrados (UdelaR).

A la Unidad Académica de Fisiopatología, cuyo trabajo previo y trayectoria han permitido contar con un laboratorio equipado, haciendo posible el desarrollo de este proyecto. Agradezco especialmente a todos sus integrantes por brindarme un ambiente de trabajo enriquecedor y por ser, desde mi ingreso, una segunda familia, acompañándome y apoyándome en cada paso.

A mis compañeros Lucía Quintela, Camila Nan, Gervasio Lorenzo y Martín Isper, con quienes formamos un excelente equipo de trabajo. Al Ing. Martín Vallarino, por el desarrollo del capnógrafo SAMAY-24 y por su apoyo constante a lo largo de este proceso.

A mis tutores, el Dr. Juan Carlos Grignola y el Dr. Juan Pablo Bouchacourt, quienes han sido mis guías en este camino. Les agradezco su confianza en mí para llevar adelante este proyecto, su generosidad al compartir sus conocimientos y experiencias, y su capacidad para motivarme e inspirarme a crecer y mejorar cada día un poco más.

Finalmente, a mi familia y amigos, por su incondicional apoyo, paciencia y aliento en cada etapa.



# Resumen

La vasoconstricción en respuesta a la hipoxia (HX) o vasoconstricción pulmonar hipódrica (VPH) es única a nivel de la circulación pulmonar. Predomina a nivel de las arterias pulmonares (AP) distales musculares de resistencia ( $<900\text{ }\mu\text{m}$ ) determinando el desvío del flujo sanguíneo desde áreas del pulmón hipódicas hacia áreas con mejor ventilación y oxigenación preservando el intercambio gaseoso. Concomitantemente determina un aumento de la presión arterial y resistencia vascular (RVP) pulmonares que puede llevar a la disfunción ventricular derecha. Experimentos *in vitro* e *in vivo* evidencian que el Levosimendan (LSM) reúne ventajas vasodilatadoras farmacodinámicas únicas vinculadas con la selectividad pulmonar, la selectividad sobre áreas pulmonares oxigenadas y la selectividad sobre las AP distales.

Se evaluaron los efectos del LSM sobre la hemodinamia, eficiencia ventrículo-arterial el intercambio gaseoso en conejos en un modelo de HP asociado a VPH secundaria a la HX aguda global normobárica.

Se emplearon conejas adultas ventiladas bajo anestesia general curarizadas expuestas a una HX global normobárica durante 5-8 minutos ( $\text{FiO}_2 10\%$ ). Los animales fueron divididos en 3 grupos: a) HX; b) HX bajo infusión i.v. de LSM; c) HX bajo infusión i.v. de nitrendipina (NT). Se monitorizó la hemodinamia sistémica (presión aórtica) y pulmonar (presión y flujo pulmonares) junto con la eficiencia del intercambio gaseoso mediante el cociente entre la  $\text{PaO}_2$  y la  $\text{FiO}_2$ , la diferencia alveolo-arterial de  $\text{O}_2$ , el gradiente  $\text{PaCO}_2-\text{PetCO}_2$  (presión de fin de espiración del dióxido de carbono - $\text{CO}_2$ -) y el espacio muerto fisiológico y alveolar mediante la capnografía volumétrica.

La HX global normobárica determinó un aumento significativo de la poscarga dinámica ventricular sin afectar significativamente los diferentes parámetros capnográficos. A diferencia de la NT, el LSM preservó tanto el componente estacionario como pulsátil de la poscarga dinámica preservando la eficiencia ventrículo-arterial, sin modificar la eficacia en la cinética de eliminación del  $\text{CO}_2$  durante la HX. Ello permitiría plantear un efecto vasodilatador predominante sobre las AP distales en áreas del pulmón bien oxigenadas.

## Abstract

Vasoconstriction in response to hypoxia (HX) or hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) is unique to the pulmonary circulation. It predominates in the muscularized distal and resistance pulmonary arteries (PA) ( $<900\text{ }\mu\text{m}$ ), determining the deviation of blood flow from hypoxic areas of the lung to regions with better ventilation and oxygenation, preserving gas exchange. Concomitantly, it determines an increase in pulmonary arterial pressure and vascular resistance (PVR) that can lead to right ventricular dysfunction. In vitro and *in vivo* experiments show that Levosimendan (LSM) has unique pharmacodynamic vasodilatory advantages linked to pulmonary selectivity, selectivity over oxygenated lung areas, and selectivity over distal PAs.

The effects of LSM on hemodynamics, ventricle-arterial efficiency, and gas exchange were evaluated in rabbits in a model of HPV-associated PH secondary to normobaric global acute HX.

Adult female rabbits were ventilated under general anesthesia, curarized, and exposed to a normobaric global HX for 5-8 minutes ( $\text{FiO}_2 10\%$ ). The animals were divided into 3 groups: a) HX; b) HX under LSM i.v. infusion; c) HX under nitrendipine (NT) i.v. infusion. Systemic (aortic pressure) and pulmonary (pulmonary pressure and flow) hemodynamics were monitored along with the efficiency of gas exchange using the ratio between  $\text{PaO}_2$  and  $\text{FiO}_2$ , the alveolar-arterial  $\text{O}_2$  difference, the  $\text{PaCO}_2-\text{PetCO}_2$  gradient (arterial to end-expiratory carbon dioxide pressure gradient) and physiological and alveolar dead space using volumetric capnography.

Normobaric global HX determined a significant increase in ventricular dynamic afterload without significantly affecting the different capnographic parameters. Unlike NT, LSM preserved both the steady and pulsatile components of ventricular dynamic afterload, maintaining ventricle-arterial efficiency without altering the effectiveness of CO<sub>2</sub> elimination kinetics during HX. This would allow us to propose a predominant vasodilatory effect on the distal PAs in well-oxygenated lung areas.

## Palabras clave

Hipertensión pulmonar; Poscarga del ventrículo derecho; Capnografía volumétrica; Vasoconstricción pulmonar hipóxica

Pulmonary hypertension; Right ventricular afterload; Volumetric capnography; Hypoxic pulmonary vasoconstriction

# Tabla de contenidos

<i>Abstract</i> .....	III
<i>Tabla de contenidos</i> .....	V
<i>Capítulo 1. Introducción</i> .....	6
<i>Capítulo 2. Fundamentos teóricos</i> .....	8
2.1. Circulación pulmonar .....	8
2.2. Regulación de la circulación pulmonar.....	9
2.3. Caracterización de la poscarga arterial pulmonar y del acoplamiento ventrículo-arterial.....	14
2.4. Capnografía volumétrica .....	20
2.5. Efectos farmacológicos del Levosimendan .....	23
<i>Capítulo 3. Objetivos</i> .....	26
3.1. Objetivo general .....	26
3.2. Objetivos específicos primarios .....	26
3.3. Objetivos específicos secundarios .....	26
<i>Capítulo 4. Metodología</i> .....	27
4.1. Adquisición y análisis de los datos.....	27
4.2. Protocolo experimental .....	31
4.3. Análisis estadístico .....	32
<i>Capítulo 5. Resultados</i> .....	32
5.1. Cambios hemodinámicos y del intercambio gaseoso durante la HX normobárica.....	34
5.2. Efecto de la infusión de las drogas vasodilatadoras.....	41
5.3. Efecto de la infusión de las drogas vasodilatadoras durante la HX normobárica.....	43
<i>Capítulo 6. Análisis y discusión</i> .....	52
6.1. HX normobárica y estrategia del modelo empleado .....	52
6.2. Efecto de la infusión de drogas vasodilatadoras.....	53
6.3. Efectos de la HX normobárica con y sin drogas vasodilatadoras .....	57
<i>Capítulo 7. Consideraciones finales</i> .....	60
<i>Referencias bibliográficas</i> .....	62
<i>Glosario</i> .....	70
<i>Apéndice y Anexos</i> .....	72

# Capítulo 1. Introducción

Una característica común de todas las formas de hipertensión pulmonar (HP) es la presencia de un desequilibrio de los mediadores vasoactivos, con una producción disminuida de vasodilatadores/inhibidores del crecimiento y un exceso de vasoconstrictores/factores de crecimiento. Un fármaco eficaz para tratar la HP debe combinar efectos vasodilatadores pulmonares y antiproliferativos, actuando selectivamente sobre la circulación pulmonar (con mínimo efecto vasodilatador sistémico) y sobre áreas pulmonares oxigenadas, es decir, con mínimo efecto sobre la vasoconstricción pulmonar hipóxica, lo que permitiría preservar el acoplamiento ventilación/perfusión (V/Q) y el intercambio gaseoso. Desde el punto de vista fisiológico, la VPH constituye un reflejo protector presente desde la vida intra-uterina y mantenido en la vida extra-uterina determinando el desvío del flujo sanguíneo desde áreas del pulmón hipóticas hacia áreas con mejor ventilación y oxigenación, uniformizando la relación V/Q y preservando el intercambio gaseoso. No obstante, ello determina un aumento de la poscarga dinámica ventricular. Por ende, la presencia de la VPH en situaciones patológicas si bien puede mejorar el intercambio gaseoso, al aumentar en forma concomitante la poscarga dinámica puede llevar a la disfunción del ventrículo derecho (VD). El estudio de la VPH y su manipulación farmacológica tiene gran relevancia en terapia intensiva y anestesiología, así como en la medicina de alta altitud. (1-3).

La vasoconstricción en respuesta a la HX es única a nivel de la circulación pulmonar. Tanto la HX hipobárica (por encima de 1600-2500 metros por encima del nivel del mar) como normobárica (fracción inspirada de oxígeno - $\text{FiO}_2$ - <15%) determinan un aumento de la resistencia vascular pulmonar y un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) en el ser humano, así como en los mamíferos.(3) La VPH involucra la contracción del músculo liso de los vasos pulmonares expuestos a HX regional predominando a nivel de las AP distales musculares de resistencia (<900  $\mu\text{m}$ ) (von Euler y Liljestrand). (4,5) La VPH presenta una naturaleza bifásica. Una primera fase que comienza rápidamente en los primeros 30-90 seg., y es máxima desde los 5 min. La respuesta es sostenida hasta los 45-60 min y según la especie se mantiene algunas horas (con o sin caída intercurrente) hasta completar unas 6-8 hs. (segunda fase). (6,7) Además de la heterogeneidad temporal, se ha descrito una heterogeneidad espacial de la VPH lo que determina una respuesta del flujo pulmonar (FP) heterogénea con áreas del pulmón de mayor respuesta vasoconstrictora y otras de menor respuesta a la HX global que podría disminuir la eficiencia del intercambio gaseoso, así como podría explicar el edema pulmonar asociado a la alta montaña o ‘mal de montaña agudo’ (HAPE). (8) Si bien la VPH permite reducir el flujo de regiones con atelectasias hasta en un 50%, la eficacia de esta en corregir el desacople V/Q disminuye con la cantidad del volumen pulmonar hipótico. (9,10) Ello es típico en aquellas situaciones que determinan una caída de la presión alveolar de oxígeno ( $\text{PAO}_2$ ) de todo el pulmón como por ejemplo una caída de la presión inspiratoria de  $\text{O}_2$  ( $\text{PiO}_2$ ) (ya sea por someterse a altas altitudes como por una baja  $\text{FiO}_2$ ) o secundario a una hipoventilación alveolar severa. En estos casos la vasoconstricción generalizada aumenta la PAP con una mejoría relativa en el acople V/Q y la eficiencia del intercambio gaseoso. La magnitud de la VPH varía entre los individuos y entre las especies, dependiendo del grado de muscularización de los vasos pulmonares (relacionado con el grado de desarrollo de ventilación colateral mediante los poros de Kohn y los conductos de Lambert) y de la altitud donde viven (los animales nativos y adaptados a altitudes elevadas presentan una respuesta a la HX leve o nula), así como del grado de HX. De esta manera la VPH es intensa en cerdos, caballos y vacas, moderada en roedores, conejos y humanos y muy pequeña en perros, cobayos y llamas (7).

El empleo de drogas vasodilatadoras en presencia de HP hipoxica puede afectar el intercambio gaseoso al atenuar o abolir dicho reflejo. El LSM se utiliza actualmente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha asociada con HP severa debido a su doble acción ino-dilatadora. (11-14) Como vasodilatador pulmonar, el LSM reúne ventajas farmacodinámicas únicas vinculadas con la selectividad pulmonar ~ sistémica, la selectividad sobre áreas pulmonares oxigenadas y la selectividad sobre las AP distales. (15-17). Como inotrópico actúa aumentando la sensibilidad de los miofilamentos al calcio sin aumentar la concentración de Ca<sup>++</sup> citosólica y preservando la función diastólica (18,19).

En el presente trabajo se analizó el efecto del LSM sobre el intercambio gaseoso en comparación con la Nitrendipina (NT, calcio-antagonista de segunda generación perteneciente al grupo de las dihidropiridinas, con acción predominantemente vasodilatadora periférica con mínimos efectos a nivel miocárdico), en un modelo in vivo de HP aguda secundario a la HX global normobárica (FiO<sub>2</sub> 10%) (20,21) . El empleo comparativo con NT resulta de los estudios in vitro de anillos arteriales que demostraron su baja selectividad pulmonar asociado a una leve o nula selectividad al O<sub>2</sub> (15,16).

Se emplearon conejos hembra adultas ventiladas bajo anestesia general curarizadas que fueron expuestas a una HX global severa normobárica durante 5-8 minutos (FiO<sub>2</sub> 10%). Los animales fueron divididos en 3 grupos: a) HX; b) HX bajo infusión i.v. de LSM; c) HX bajo infusión i.v. de NT. Se monitorizó por un lado la hemodinamia sistémica (presión aórtica y presión auricular izquierda, resistencia vascular sistémica) y pulmonar (presión y flujo pulmonares, RVP, capacitancia arterial pulmonar -CAP-, elastancia arterial -Ea-) junto con el análisis de la onda refleja, de las potencias y el acoplamiento ventrículo-arterial derecho (AVA), y por otro la eficiencia del intercambio gaseoso mediante el cociente entre la presión arterial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) y la FiO<sub>2</sub> (PaFiO<sub>2</sub>), la diferencia alvéolo-arterial de O<sub>2</sub> (DA-aO<sub>2</sub> = PAO<sub>2</sub>-PaO<sub>2</sub>), el gradiente PaCO<sub>2</sub>-PetCO<sub>2</sub> (presión de fin de espiración del dióxido de carbono- CO<sub>2</sub>-) y el espacio muerto fisiológico y alveolar mediante la capnografía volumétrica (VCap).

La HX global normobárica determinó un aumento significativo de la poscarga dinámica ventricular y la magnitud de la onda refleja, así como un deterioro no significativo del AVA (HP aguda hipoxica) sin afectar significativamente los diferentes parámetros capnográficos. La infusión de LSM amortiguó el aumento de la poscarga dinámica (RVP, CAP y magnitud de la onda refleja) y preservó el AVA sin deteriorar el intercambio gaseoso. La infusión de NT evitó únicamente el aumento de la poscarga estacionaria, sin impedir el aumento significativo de poscarga pulsátil, sin deteriorar el intercambio gaseoso. En suma, en un modelo experimental de HP aguda hipoxica, el empleo de LSM no deterioró el intercambio gaseoso, asociando ventajas hemodinámicas respecto a la NT al amortiguar el aumento de la poscarga dinámica, preservando el acoplamiento ventrículo-arterial.

# Capítulo 2. Fundamentos teóricos

## 2.1. Circulación pulmonar

Los sistemas circulatorios pulmonar y sistémico son similares en cuanto a que ambos hacen circular el mismo volumen de sangre a través de una bomba de fluido pulsátil con la misma periodicidad (47). Sin embargo, la circulación pulmonar es un sistema de bajas presiones (aproximadamente una sexta parte de la circulación sistémica) y alto flujo, con un tono basal mínimo y paredes arteriales finas que le dan gran capacitancia. Su función es transportar la sangre desoxigenada hacia los alvéolos, donde se produce el intercambio gaseoso. El VD requiere aproximadamente una quinta parte de la energía del ventrículo izquierdo para mover la misma cantidad de sangre a través de la resistencia mucho menor que ofrece la vasculatura pulmonar. Por lo tanto, el VD es una bomba de alto volumen y baja presión que requiere un acoplamiento ventricular-vascular eficiente para mover el volumen total de sangre a través de la circulación pulmonar (22).

Desde el punto de vista anatómico-histológico, se distinguen 4 tipos de vasos pulmonares (Figura 1):

1. Arterias elásticas: AP común con sus ramas, arterias lobares, segmentarias y subsegmentarias, hasta arterias de 1 mm de diámetro. Su pared está formada por varias láminas elásticas separadas por capas de músculo liso vascular (MLV). Sus propiedades viscoelásticas resultan fundamentales en la modulación del acoplamiento ventrículo-arterial.
2. Arterias musculares: arterias acinares, desde 1000  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ . Comprenden arterias con lámina elástica interna y externa bien desarrolladas y una gruesa capa de MLV concéntrica. Sitio fundamental en el control activo (neuro-humoral-gaseoso). (23,24)

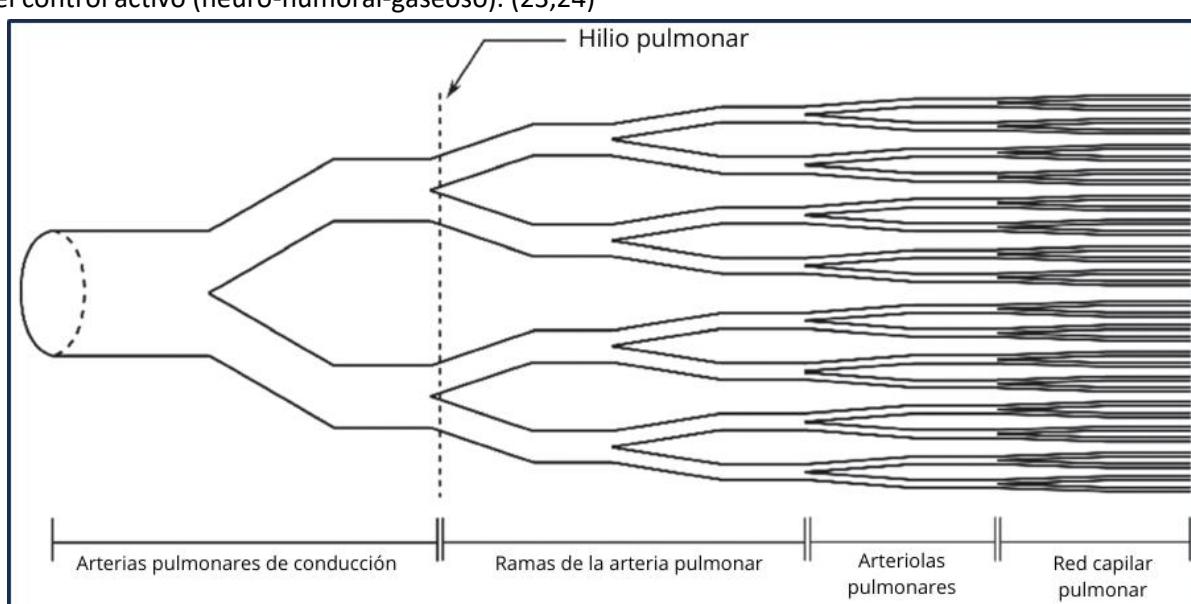


Figura 1. Diagrama del circuito vascular pulmonar

1. Arterias de pequeño calibre: corresponde a las arterias más allá de los bronquiolos terminales y dentro del acino respiratorio, con un diámetro menor a 100  $\mu\text{m}$ . Las arterias pierden gradualmente el MLV, disponiéndose en forma espiralada y discontinua, hasta desaparecer en arteriolas intracinares menores a 30  $\mu\text{m}$ . Constituyen predominantemente los vasos intra-alveolares y dada la poca o ausente muscularización, están sometidos a un control pasivo secundario a las variaciones de la presión alveolar. Como vemos, a diferencia del árbol sistémico, no existen verdaderas arteriolas muscularizadas, determinando que la resistencia vascular periférica tenga una distribución más homogénea: 46% a nivel arterial, 34% a nivel capilar y un 20% a nivel venoso (24,25)
2. Red capilar: por último la red capilar de 50-100  $\text{m}^2$  constituye la membrana alvéolo-capilar de 1  $\mu\text{m}$  de espesor, fundamental para un correcto intercambio gaseoso. (23)

Del punto de vista funcional, se diferencian AP centrales de conducción elásticas (de gran importancia en el acoplamiento ventrículo-arterial y principal determinante de las propiedades capacativas del circuito pulmonar) y AP periféricas de resistencia musculares, donde tiene lugar la VPH (principal determinante de las propiedades resistivas del circuito pulmonar) (25). Mientras que las AP centrales se originan del sexto arco aórtico, las AP distales lo hacen a partir del brote de mesénquima pulmonar (26). Frente a la HX, las primeras se dilatan o no modifican su tono, mientras que las arterias de resistencia se contraen (27,28). Esta respuesta diferencial se explica por la expresión diferencial de canales de potasio ( $K^+$ ) en las células de músculo liso de la arteria pulmonar (PASMC). Estudios electrofisiológicos realizados en PASMC aisladas mediante la técnica de clamped de voltaje han demostrado una distribución diferencial de los canales de  $K^+$  a lo largo del árbol pulmonar (29). En este sentido, se reconocen las células KCa, Kv o mixtas, en función del tipo de canal de K predominante de la corriente de  $K^+$ : canal de  $K^+$  activado por calcio de alta conductancia (KCa), canal de K voltaje-dependiente (Kv) dentro de los cuales destaca el Kv1.3 y mezcla de los 2, respectivamente. Las células Kv son pequeñas, con una protuberancia ('bulge') perinuclear, predominando en las APs de resistencia. Las células KCa son grandes y elongadas, predominando en las APs de conducción. Las células mixtas recuerdan las células Kv pero sin la protuberancia perinuclear, estando distribuidas en gran parte de la vasculatura pulmonar (29,30). Ello explica que las APs distales (ricas en células Kv) determinan en gran parte la RVP, siendo como vimos el sitio de VPH.

La concentración de  $\text{Ca}^{+2}$  citosólica es un determinante importante de la contracción, migración y proliferación en las PASMC. La apertura de los canales de  $K^+$  determina la salida de este ion a favor de gradiente de concentración, lo que conduce a la hiperpolarización de la membrana y el cierre de los canales de calcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ) dependientes de voltaje de tipo L, descenso en las concentraciones citosólicas de  $\text{Ca}^{+2}$  y vasodilatación. A su vez, la disminución de la expresión o inactivación de los canales de  $K^+$  determina la despolarización de la membrana y vasoconstricción secundario al aumento del  $\text{Ca}^{+2}$  intracelular mediante diferentes mecanismos: a) activando el canal de  $\text{Ca}^{+2}$  tipo L voltaje-dependiente; b) facilitando la producción de inositol 1,4,5 trifosfato que a su vez estimula la liberación de  $\text{Ca}^{+2}$  desde el retículo sarcoplasmico al citosol y c) promoviendo la entrada de  $\text{Ca}^{+2}$  por el sarcolema a través del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$  en forma reversa (31).

Los canales Kv y KCa parecen ser los principales responsables del mantenimiento del potencial de membrana en reposo en las PASMC humanas debido a que se encuentran activados en un rango cercano al potencial de membrana en reposo. Las isoformas de los canales de K varían con la especie, el género, el lecho vascular y la etapa del desarrollo y su actividad puede ser modulada por la HX y factores vasoactivos como el Óxido Nítrico (ON) y la Endotelina-1 (ET-1) (30,31). La disminución de su función se encuentra relacionada con la patogenia de algunas formas de HP como la Hipertensión arterial pulmonar idiopática, la HP secundaria a HX y la HP asociada a anorexígenos (32). Entre las diferentes familias de canales de KCa, se destaca el canal KCa de alta conductancia (BKCa), que junto al Kv determinan el potencial de membrana celular. Su activación

tiene un rol crucial en la retroalimentación negativa que limita la despolarización durante la vasoconstricción estimulada por agonistas o por estiramiento (33).

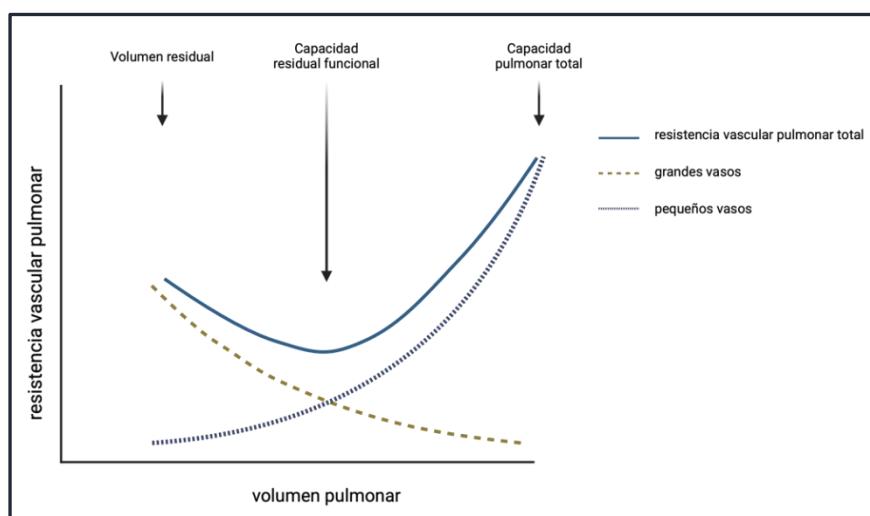
## 2.2. Regulación de la circulación pulmonar

La circulación pulmonar es el único sistema a través del cual pasa todo el gasto cardíaco. Si bien la circulación pulmonar no tiene capacidad de controlar el flujo sanguíneo que le es entregado por el VD, es capaz de modular el acoplamiento ventrículo-arterial optimizando la transferencia de energía desde el VD, así como redistribuir el flujo sanguíneo modulando el acople V/Q y la eficiencia del intercambio gaseoso.

La circulación pulmonar está sometida a un doble control o regulación: pasivo y activo (25).

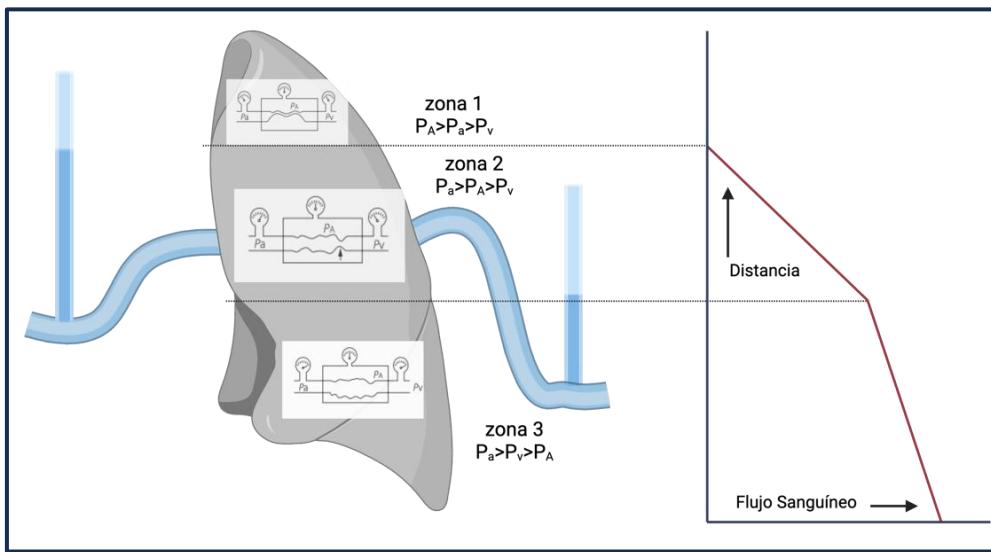
Los vasos intra-alveolares están sometidos fundamentalmente a un control pasivo dado por:

- Efecto del flujo pulmonar:** La circulación pulmonar puede adaptarse a grandes cambios en el gasto cardíaco con sólo pequeños aumentos en la presión arterial pulmonar. Por tanto, la RVP debe disminuir a medida que aumenta el flujo. Esto se produce por un aumento en el área de la sección transversal total del lecho vascular pulmonar y particularmente de los capilares a través de la distensión pasiva de los vasos y en parte por reclutamiento de vasos previamente colapsados, siendo el primero el factor más importante (23).
- Efecto del volumen pulmonar:** la relación entre la RVP y el volumen pulmonar es compleja y depende del efecto de este sobre los capilares alveolares, capilares 'de esquina' y vasos extra-alveolares. En este sentido la RVP es mínima cuando el volumen pulmonar coincide con la capacidad residual funcional (CRF), Cambios en el volumen pulmonar por fuera de la CRF determinan un aumento de la RVP. Por encima de la CRF, la RVP tiende a aumentar por colapso de capilares alveolares y 'de esquina' y por debajo de la CRF la RVP aumenta por estiramiento de los vasos los vasos extra-alveolares (23). (Figura 2).



**Figura 2.** Relación entre la resistencia vascular pulmonar (RVP) y el volumen pulmonar. La línea sólida representa la RVP que es mínima a nivel de la capacidad residual funcional (CRF). Por fuera de la CRF la RVP total aumenta a expensas de los grandes vasos o vasos pequeños.

- Efecto de la gravedad:** el efecto de la presión alveolar ( $P_A$ ) sobre las presiones vasculares pulmonares está influído por la gravedad. Según el principio de la 'presa' el flujo sanguíneo se produce cuando la presión de entrada al vaso (presión arterial,  $P_A$ ) excede a la cámara donde ingresa (presión alveolar,  $P_A$ ) y la presión de salida es baja (presión venosa,  $P_v$ ) (23). Dada la relación entre la presión alveolar, arterial y venosa se pueden definir 3 zonas con flujos diferentes (llamadas zonas de West) (Figura 3). En reposo, la zona 1 carece de flujo, la zona 2 presenta un flujo en aumento que se hace máximo en la zona 3.



**Figura 3.** Efectos de la gravedad sobre la resistencia vascular pulmonar.  $P_A$ ,  $P_a$  y  $P_v$ : presiones alveolar, arterial y venosa, respectivamente.

4. **Efecto de la respiración:** durante la inspiración aumenta el FP y durante la espiración disminuye, con mínimos cambios de la PAP (variación respirofásica) secundarios a los cambios de la presión intratorácica.

Los vasos extra-alveolares (especialmente las AP musculares) están sometidos a un control activo y son responsables del tono vasomotor, vasoconstricción y vasodilatación. Si bien la vasculatura pulmonar mantiene una resistencia baja, este estado de vasodilatación es activo y depende del balance entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores. Muchos de los mecanismos celulares que controlan el tono vascular pulmonar dependen del endotelio, que actúa como modulador de la respuesta. Tanto el endotelio como las células musculares lisas de la vasculatura pulmonar tienen varios tipos de receptores, cuyos agonistas se originan de terminaciones nerviosas (acetilcolina o noradrenalina), se producen en forma local (eicosanoides o endotelina) o llegan por medio de la sangre (péptidos). Los vasodilatadores pulmonares que actúan en forma directa sobre el músculo liso lo hacen principalmente a través de la adenilato-ciclasa y la guanilato-ciclasa, produciendo AMPc y GMPc como segundos mensajeros y activando las proteinquininas A y G, respectivamente, las que reducen la fosforilación de la miosina y los niveles de  $Ca^{+2}$  intracelular, determinando relajación de la célula muscular. Por el contrario, los receptores que causan contracción vascular pulmonar en general son receptores acoplados a proteínas G, cuya activación produce inositol trifosfato, el cual determina salida de  $Ca^{+2}$  de las reservas intracelulares, activación de la fosforilación de la miosina y consecuente contracción (23).

Los mecanismos de control activo vascular pulmonar pueden ser agrupados en 3 niveles:

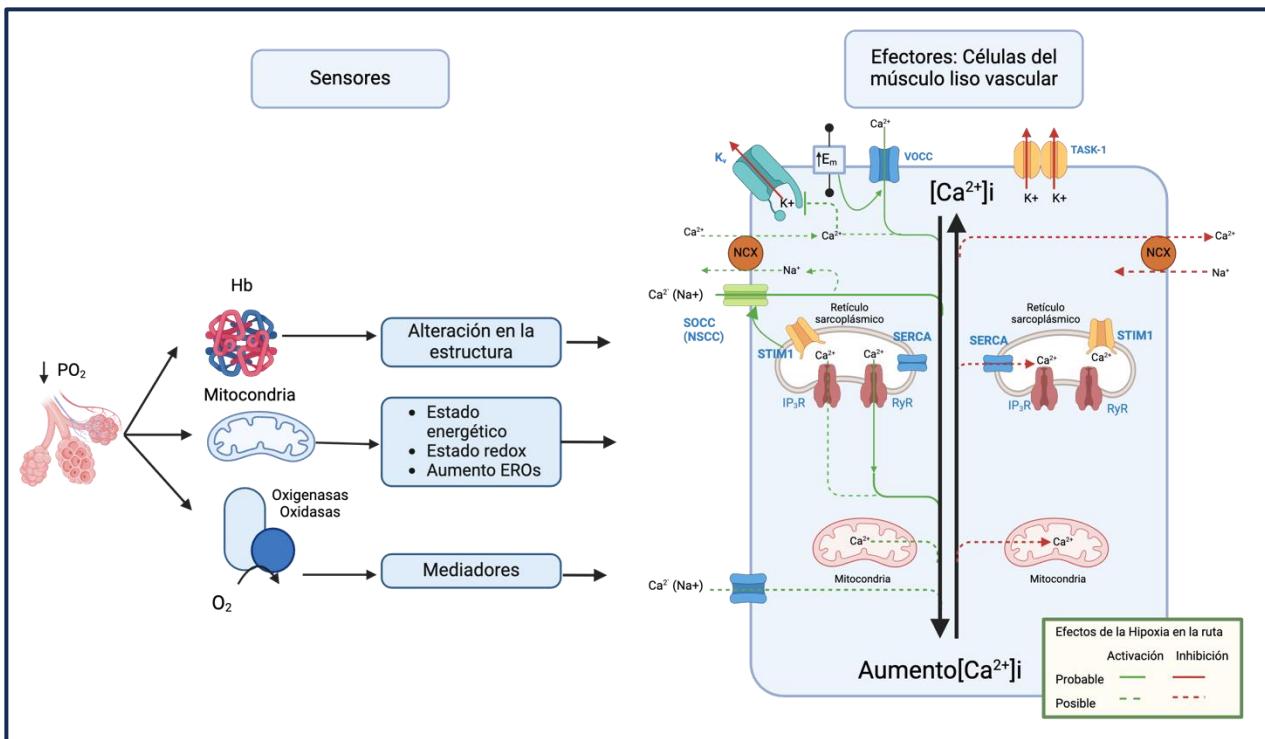
1. **Control Humoral:** existen múltiples mediadores que participan en la regulación activa del tono vascular pulmonar. Entre los factores que determinan vasodilatación pulmonar se encuentran el ON, adenosina, péptido natriurético atrial y prostaciclina. La vasoconstricción pulmonar está determinada por una variedad de factores entre los que se incluyen la serotonina, endotelina y angiotensina II. Algunos derivan del endotelio vascular, siendo las células circulantes también importantes en su producción (34).
2. **Control Neural:** está dado por el sistema simpático y parasimpático y nervios no adrenérgicos no colinérgicos. La circulación pulmonar se encuentra ricamente inervada por el sistema nervioso autónomo, sin embargo, ejerce un escaso control sobre el tono vasomotor en condiciones basales. La evidencia sugiere un rol en la modulación de las RVP y el flujo sanguíneo pulmonar en el ejercicio y en situaciones patológicas como el edema y la embolia pulmonar (24). En cuanto a la inervación simpática, predomina el efecto  $\alpha_1$  vasoconstrictor que disminuye la capacitancia arterial vascular con escaso cambio de la

resistencia pulmonar total (34). La inervación colinérgica a través del vago es francamente menor que la simpática. La estimulación parasimpática, con liberación de acetilcolina, determina la vasodilatación y disminución de las RVP mediante su acción sobre los receptores muscarínicos tipo 3 (23).

3. **Control mediado por gases:** La VPH o reflejo de von Euler-Liljestrand se define como la contracción intrínseca del músculo liso vascular a nivel de las AP distales ( $< 900 \mu\text{m}$ ) frente a baja presión parcial de oxígeno regional. Su rol es la distribución del flujo a regiones mejor ventiladas y así favorecer la relación V/Q (7). La HX mantenida en el tiempo provoca modificaciones a nivel vascular y consecuentemente hipertensión arterial pulmonar crónica (35). Como se mencionó anteriormente, se trata de un reflejo conservado en las diferentes especies de mamíferos, pero con gran variabilidad interespecies, siendo este mayor en aquellas especies con ausencia de poros de Kohn y conductos de Lambert (cerdos), de manera que, en ausencia de ventilación alveolar colateral, este mecanismo está exacerbado (36). El estímulo para la vasoconstricción ( $\text{PsO}_2$ ) es mediado por la presión alveolar de  $\text{O}_2$  ( $\text{PAO}_2$ ) y la presión venosa mixta de  $\text{O}_2$  ( $\text{PvmO}_2$ ); esta última por su parte se ve alterada por cambios en la poscarga cardíaca, consumo de oxígeno y vasoconstricción sistémica. La ecuación de Marshall permite estimar la  $\text{PsO}_2$  mediante la siguiente fórmula:  $\text{PsO}_2 = \text{PAO}_2^{0.62} + \text{PvmO}_2^{0.38}$

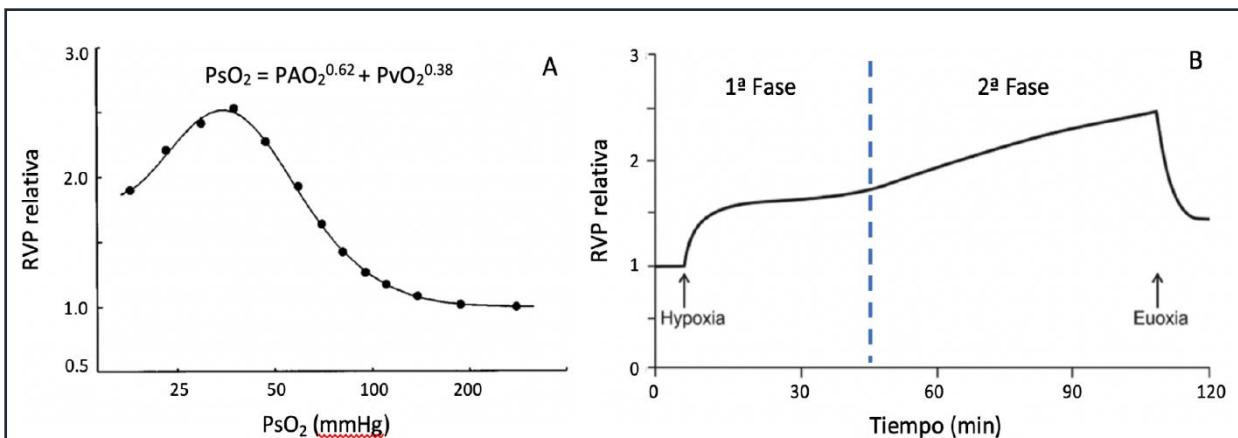
La disminución de la  $\text{PO}_2$  determina una serie de cambios que son sensados por las propias PASMC. Si bien no se conocen con exactitud los mecanismos de sensado y traducción a la respuesta biológica observada, existe evidencia que el principal sitio de sensado es la cadena de transporte de electrones de la mitocondria y un estado redox y/o energético alterado de la célula activaría vías de señalización intracelular dado por las especies reactivas del oxígeno (ROS), lo que finalmente resulta en un aumento de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y la activación del aparato contráctil. No obstante, tanto el origen como el sentido del cambio de las ROS varían en los distintos estudios realizados. La hipótesis postulada por Archer y col. (teoría Redox) propone el descenso de las ROS como mediador y se basa en que la producción de las mismas cae durante la HX al reducirse el flujo de electrones en la cadena respiratoria (37). Actualmente, la evidencia indica que durante la HX aumenta la producción de ROS y esto desencadena la VPH. Se demostró un aumento en la producción de ROS en el complejo III de la cadena respiratoria, lo que activa varios caminos intracelulares que determinan finalmente el aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular (38,39). En los últimos años, se ha producido evidencia que apoya el rol del endotelio capilar a nivel de la membrana alvéolo-capilar en el sensado de la HX. A este nivel, la HX determina despolarización por inhibición de canales de  $\text{K}$  oxígeno sensibles, con propagación de la despolarización a través de uniones gap hacia las arteriolas (39,40).

La señalización por aumento de las ROS determina inhibición canales de  $\text{K}$  voltaje dependiente (7,41). La despolarización por bloqueo de la salida de  $\text{K}$  (en especial canales Kv homoméricos formados por Kv1.2, Kv1.5, Kv2.1 y los heterotetrámeros formados por Kv1.22/Kv1.5, Kv2.1/Kv9.3) determina un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular por liberación desde el retículo sarcoplasmico y mitocondrias, aumento del influjo desde el extracelular a través de canales sarcolémicos de  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  y descenso de eflujo a través de bombas de  $\text{Ca}^{2+}$  hacia el extracelular (37). El aumento de las ROS también media aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular por liberación de retículo sarcoplasmico al unirse receptores operados por  $\text{Ca}^{2+}$  y receptores de rianodina. El aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular provoca su unión con la calmodulina, que activa la kinasa de la cadena liviana de miosina, esta fosforila la miosina y lleva a contracción de la PASMC (38) (Figura 4).



**Figura 4:** Esquema adaptado de Sylvester et. al, 2012 (7) que ilustra los posibles sensores y rutas intracelulares que determinan el aumento del  $Ca^{2+}$  intracelular en respuesta a la hipoxia a nivel de la célula de músculo liso arterial pulmonar.

Las características finales de la respuesta a la VPH de animales intactos o humanos está influenciada por factores extrínsecos a las PASMC. Moduladores derivados del endotelio, eritrocitos, el sistema nervioso simpático, pH extracelular y la Presión de CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) (27). Se observa un efecto acentuado en presencia de acidosis o atenuado en presencia de alcalosis. Muchos de los mecanismos de modulación humoral no han sido demostrados *in vivo* en humanos, se destaca el efecto de la angiotensina II en potenciar la VPH (2,3). Se describen 2 fases de la VPH, la fase 1 comienza a los segundos y es máxima a los 15 minutos, y está mediada por el  $Ca^{2+}$  intracelular. Si se mantiene la HX por más de 30-60 minutos se pasa a la fase 2, la cual supone una mayor RVP y un tiempo más prolongado para volver a la RVP basal luego de retornar a normoxia (Figura 5) (7).



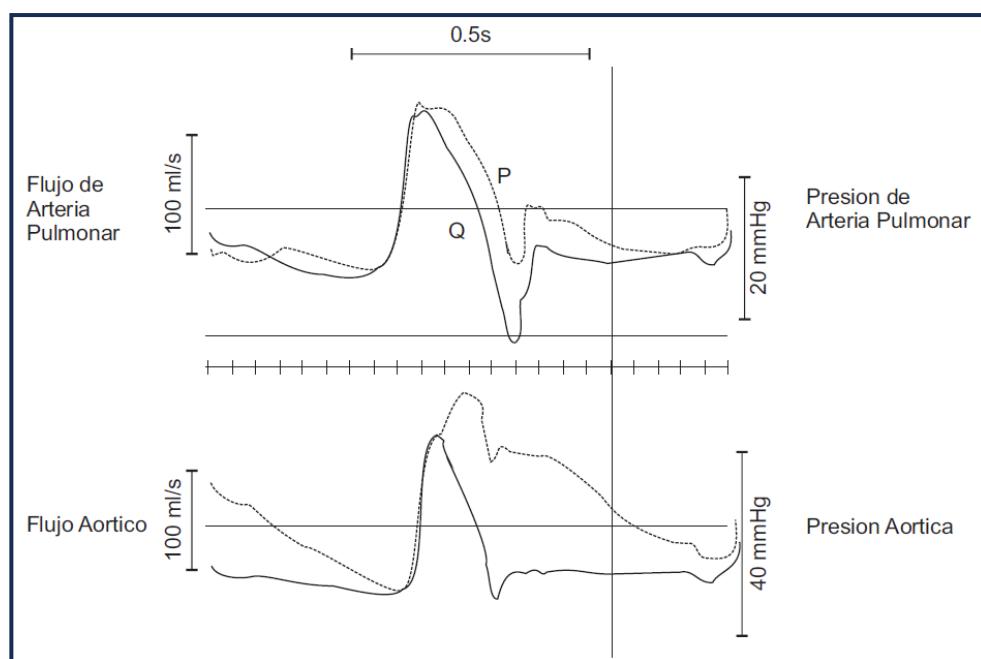
**Figura 5. A:** Relación estímulo (PsO<sub>2</sub>)-respuesta de la vasoconstricción pulmonar hipóxica.(42) **B:** Fases de la vasoconstricción pulmonar hipóxica en sujetos sanos sometidos a una hipoxia global moderada (3). (RVP: resistencia vascular pulmonar).

La VPH tiene importancia clínica en la medicina de altitud. Cuando el ser humano se expone a gran altitud (>2500 mts), la menor presión barométrica determina disminución en la presión inspirada de O<sub>2</sub> y en consecuencia HX global. La VPH generalizada determina aumento de la PAP y falla ventricular derecha. La respuesta vasoconstrictora es heterogénea con una distribución del flujo sanguíneo a regiones superiores del pulmón. Dicha distribución desigual de la VPH en estas condiciones puede llevar a sobreperfusión de algunas áreas y generación de HAPE. (43)

### 2.3. Caracterización de la poscarga arterial dinámica pulmonar y del acoplamiento ventrículo-arterial derecho

La circulación pulmonar recibe el mismo flujo sanguíneo y con la misma periodicidad que la circulación sistémica. No obstante, presenta las siguientes diferencias, con respecto a la circulación sistémica:

- Longitud menor, con una menor asimetría entre la AP izquierda y derecha que la que existe entre el sector cefálico y el caudal de la circulación sistémica
- El espesor de su pared es menor, con una relación  $h/R_o = 0.087$  y  $0.045$  vs  $0.126$  en la aorta torácica ( $h$ : espesor;  $R_o$ : radio a presión 0)
- NO existen arteriolas bien desarrolladas
- La presión arterial pulmonar (PAP) media es mucho menor (12-16 mmHg), teniendo un valor 1/6 del sistémico al igual que la resistencia vascular pulmonar (PVR) que también es 1/6 de la sistémica
- La distensibilidad arterial es mayor (0.74 a 1.4 106 dinas/cm<sup>2</sup> vs 4.7 106 dinas/cm<sup>2</sup>)
- Las arterias pulmonares no exhiben aumentos de rigidez parietal hacia la periferia
- El coeficiente de reflexión periférico es menor
- La velocidad de la onda de pulso es menor (2.5 m/s vs 5 m/s en la aorta)
- La onda de FP es de menor amplitud y de mayor duración, con una incisura más ancha.
- La onda de presión generada en la AP se asemeja a la curva de flujo pulmonar (FP), debido a la menor magnitud de la onda refleja (Figura 6).



**Figura 6.** Registro simultáneo de las ondas de presión (P) y flujo (Q) pulmonares y aórticos en el perro. (extraído de Nichols et al 2022) (44). Se destaca la gran similitud de las curvas P y Q pulmonares secundaria a la escasa reflexión de ondas, a diferencia del circuito sistémico.

### 2.3.1. Análisis de la poscarga arterial pulmonar

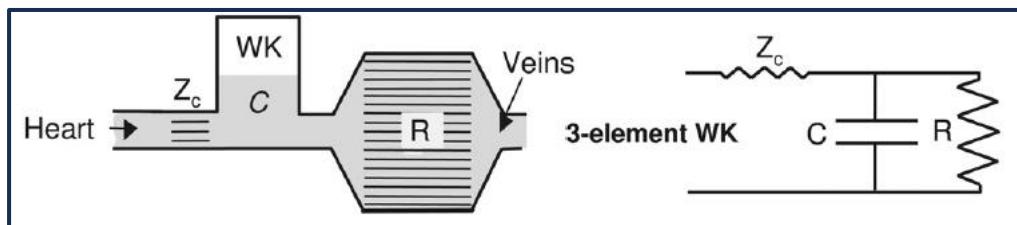
En mecánica cardíaca la poscarga representa la carga o resistencia impuesta al ventrículo durante la contracción. Dicha carga determina la tensión parietal del ventrículo y debe ser vencida para lograr expulsar sangre y generar gasto cardíaco. Teniendo en cuenta la naturaleza pulsátil de la eyección ventricular la poscarga ventricular se compone de 2 componentes: estacionario y pulsátil. El componente estacionario representa la oposición al flujo hacia delante, y el componente pulsátil representa la energía necesaria adicional para superar el aumento de la presión sistólica durante la eyección. En la circulación sistémica, el componente aórtico pulsátil contribuye solo con el 5-10% de la poscarga total, pero en la circulación pulmonar la poscarga pulsátil contribuye aproximadamente con el 20-25% de la carga de trabajo (45). En el dominio temporal se puede estimar el valor medio estacionario de la P y Q pulmonares mediante la integral de las curvas respectivas y el valor oscilatorio o pulsátil mediante la sustracción PAPp-PAPm.

Existen diferentes definiciones conceptualmente válidas de la poscarga total del VD. Desde la mirada ventricular (poscarga ‘ventricular’) y siguiendo a la Ley de Laplace, corresponde a la tensión parietal sistólica correspondiente al máximo valor del producto entre la presión ventricular transmural y el volumen ventricular dividido por el espesor parietal. Desde la circulación pulmonar (poscarga ‘vascular’) y aplicando el análisis de Fourier, la poscarga corresponde al espectro de la impedancia vascular pulmonar dado por la relación entre la PAP y FP pulsátiles (46). El análisis de Fourier se basa en el principio general de que toda onda periódica puede ser matemáticamente expresada como la suma de una serie de armónicos sinusoidales puros. Esta serie de Fourier incluye frecuencias que van desde 0 Hz (componente medio) a frecuencias múltiples de la frecuencia periódica del fenómeno biológico, también llamada frecuencia fundamental que corresponde a la frecuencia cardíaca. Cada término de la serie está definido por un módulo, dado por cociente presión/flujo para cada frecuencia, y una fase dada por la diferencia de fase de los armónicos de la presión y flujo (47). Si bien ambos parámetros de poscarga son conceptualmente estándar oro, la forma irregular del VD, el requerimiento de obtener la presión y flujo pulmonares en forma simultánea y mediante sensores de alta fidelidad, así como la complejidad del análisis frecuencial han determinado una escasa aplicabilidad clínica de ambos parámetros.

Para analizar los diferentes factores (ya sean globales o locales) que afectan la impedancia vascular (o poscarga arterial) existen dos grandes modelos de la circulación: a) Modelo de parámetros concentrados o modelo “Windkessel” que representa la circulación completa con unos pocos componentes conceptuales obtenidos en un único lugar de medición y b) Modelo de parámetros distribuidos o modelo de “línea de trasmisión” que contiene grupos de componentes únicos para cada rama o segmento de la circulación. En este caso la geometría de ramificación (que implica el diámetro, espesor parietal y la longitud de cada segmento y la conectividad de las ramificaciones) se puede especificar en función de la medición directa o se puede obtener mediante fractales, redes fractales o funciones aleatorias. A partir de la obtención simultánea de la presión y flujo pulmonares en la AP, resulta claro que es mucho más fácil emplear el modelo de parámetros concentrados. A su vez, como alternativa al abordaje en dominio frecuencial mediante el análisis de Fourier para caracterizar la poscarga vascular arterial se puede emplear un abordaje en dominio temporal a partir del análisis morfológico directo de las ondas de presión y flujo. Ello permite una aplicación sencilla en el escenario clínico, además de analizar la reflexión de ondas así como de los diferentes componentes de potencia y con ello el análisis del AVA derecho (22).

En cuanto al modelo de parámetros concentrados, se han descrito modelos de 2, 3 y 4 elementos. La adición de la impedancia característica a la resistencia vascular y capacitancia arterial pulmonares constituyendo el modelo de tres elementos permite mejorar la representación de los componentes de alta

frecuencia de la impedancia de entrada vascular, conciliando ambos modelos (concentrado y distribuido) y resultando uno de los más empleados (Figura 7) (48).



**Figura 7.** Modelo de Windkessel de 3 elementos. C: capacitancia arterial pulmonar; R: resistencia vascular pulmonar y Zc: impedancia característica.

En este modelo el componente estacionario está representado por la RVP (excluye la carga procedente del corazón izquierdo y considera el gradiente de presión a través de la circulación pulmonar -2-2.2 uW-) y RPT (impedancia de entrada que incluye la trasmisión de la presión procedente de las cavidades izquierdas), mientras que el componente pulsátil está determinado por la CAP. Mientras que la PAPm es la ‘cara visible’ de la oposición del componente estacionario al flujo, la PAPP corresponde a la oposición del componente pulsátil al flujo.

El componente estacionario de la vasculatura pulmonar normal comprende ~75% de la poscarga total y si bien se distribuye homogéneamente por el árbol pulmonar tanto los factores neurohumorales como ‘químicos’ ( $O_2$  y  $CO_2$ ) modulan el grado de dilatación/constricción de las AP distales/musculares (RVP: y la RPT: que incorpora la trasmisión de la presión de las cavidades izquierdas). Los cambios en el radio vascular determinan los cambios más dramáticos de la poscarga, aunque también depende del estado de la red capilar.

La carga pulsátil habitual del árbol pulmonar representa el 25% restante de la carga total siendo de gran importancia en la determinación del AVA y la eficiencia HD en la transferencia de energía V-A (48). Este componente depende tanto de factores ventriculares (patrón de contracción y tiempo eyectivo), como de factores del árbol arterial (función de amortiguamiento arterial dado por las propiedades viscoelásticas parietales y magnitud y ‘timing’ de la reflexión de ondas, dado por la velocidad de la onda del pulso y por el lugar y el número de sitios de reflexión o discontinuidad estructural y funcional del árbol arterial). La CAP es una medida de la distensibilidad global arterial y da cuenta de la carga pulsátil (~VS/PAPP) del VD (~3.4 mL/mmHg >65 años, y disminuye 0.05 c/5 años). Estima la capacidad de TODAS las arterias y arteriolas pulmonares para almacenar sangre durante la sístole y liberarla en la diástole. A diferencia del árbol sistémico donde el 80% de la capacitancia arterial se concentra en la Ao y ramas proximales, en el circuito pulmonar sólo un 20% se concentra en la AP y sus ramas y un 80% a nivel periférico. Otra manera de estimar la carga pulsátil es mediante la distensibilidad vascular pulmonar ( $\alpha$ ) estimada durante el ejercicio (aumento del FP), la que se define como el porcentaje de aumento del diámetro (o área seccional) de las AP pequeñas por mmHg de aumento de la PAP (~1.5-2%/mmHg). Al igual que la relación RVP-CAP, existe una relación hiperbólica inversa entre la RVP y  $\alpha$ . Es decir, la distensibilidad es menos modificable cuando la RVP es alta, y  $\alpha$  puede mejorar solo cuando la RVP se acerca a un valor inferior ~3–4 uW. Estos hallazgos sugieren que la pérdida de la CAP se produce en etapas tempranas de la enfermedad en la HAP, lo que puede ser objetivado con una remodelación vascular pulmonar avanzada (48). La CAP permite que las AP de conducción (proximales) actúen como un reservorio de presión y reduzcan la pulsosidad del flujo asociada a la actividad cíclica del corazón, lo que reduce la carga de trabajo ventricular durante la sístole. De esta manera actúan como filtro ‘pasa bajo’ hacia la periferia y disminuye la reflexión de ondas hacia el VD. Tanto la geometría como las propiedades

mecánicas de la pared vasculares (rigidez parietal: remodelación y cambio del tono vasomotor) modulan la función amortiguadora de las AP proximales y la reflexión de ondas de las AP distales. Cuando aumenta la rigidez parietal de las AP proximales elásticas, se reduce la complacencia del sistema vascular y, por lo tanto, se reduce la capacidad de estos vasos para modular la pulsatilidad del flujo, aumentando la tensión de cizallamiento y tensil sobre el endotelio de la AP distales favoreciendo su remodelación y viceversa el aumento de rigidez de las AP distales determinan una mayor OR (en magnitud y velocidad) que aceleran la remodelación arterial proximal.

Por último, el componente inercial de la poscarga secundario a la inercia de la sangre durante la eyección ventricular se considera despreciable.

### 2.3.2. Análisis de las ondas de presión y flujo pulmonares

El análisis de las ondas en los vasos sanguíneos proporciona información importante sobre los procesos biomecánicos y las interacciones en el sistema cardiovascular, muchos de los cuales no se pueden discernir a partir de índices estándar, como la presión sistólica y diastólica, el gasto cardíaco, la RVP/RPT y la CAP. Las propiedades biomecánicas del corazón y del sistema circulatorio, (incluidas el patrón de contracción cardíaca, el acoplamiento ventriculo-arterial, la rigidez de las arterias grandes y las propiedades de la microvasculatura), influyen en el patrón de ondas de presión/flujo que se pueden medir en los vasos sanguíneos. La fiabilidad del análisis de las ondas de presión y flujo arteriales obtenidas dependerá de la adquisición de señales reproducibles con alta fidelidad. La medición invasiva de la presión mediante los catéteres equipados con un micromanómetro de estado sólido (ej. Millar Inc.) proporcionan una forma de onda de presión de alta fidelidad debido a su excelente respuesta de frecuencia. Por otro lado, las sondas de flujo perivasculares que utilizan el tiempo de tránsito del ultrasonido (ej. Transonic Inc.) son el estándar de oro para la medición invasiva del flujo debido a su elevada precisión siempre que se mantenga un buen acoplamiento acústico del ultrasonido entre la pared del vaso y la sonda de flujo (49). En este contexto se entiende como "onda" al cambio en la presión y el flujo que se propaga a lo largo de un vaso sanguíneo. Por el contrario, el término "forma de onda" se refiere a la señal de pulso de presión o flujo que se puede medir en un vaso en particular. Las ondas se trasladan a una velocidad, conocida como velocidad de onda o velocidad de onda de pulso, que normalmente es más de diez veces más rápida que la velocidad de la sangre que fluye. La mayoría de las técnicas que analizan las ondas requieren la obtención simultánea de una onda de presión y una onda de flujo de alta calidad.

Cada onda tiene un efecto tanto en la presión como en el flujo, y estos efectos están intrínsecamente vinculados por la impedancia característica ( $Z_c$ ) del vaso. La  $Z_c$  cuantifica la carga pulsátil en ausencia de la reflexión de ondas y está dada por el cociente entre la presión y flujo incidentes. Dado que la  $Z_c$  excluye la reflexión de ondas, su valor es dependiente del módulo elástico, la velocidad de onda de pulso y de las características geométricas (área seccional) del vaso e independiente de la frecuencia cardíaca y las propiedades viscoelásticas de la periferia (50,51). En el abordaje temporal y para evitar la onda refleja, se toma el cociente entre la presión y flujo arteriales pulmonares en los primeros 30-40 msec de iniciada la eyección mediante el ajuste de la pendiente P/F durante el inicio de la eyección (52,53). En ausencia de reflexión de las ondas, las formas de onda de presión y de flujo serán idénticas, aunque escaladas por la  $Z_c$ . Por lo tanto, cualquier diferencia entre estas formas de onda surgirá de la reflexión de las ondas. Cuando una onda encuentra un cambio (desajuste o 'mismatch') en la  $Z_c$ , parte de la energía de la onda se refleja y parte se transmite. Dicho desajuste de impedancia puede adoptar diversas formas: a) en la ramificación de los vasos si la admitancia combinada de los vasos hijos no coincide con la admitancia del vaso principal; b) el estrechamiento del vaso produce un desajuste de impedancia que se distribuye a lo largo de su longitud y c) el cambio de la rigidez parietal a lo largo de los vasos (cambio en el tono vasomotor, remodelación parietal y geométrica) crea también desajustes en la impedancia característica.

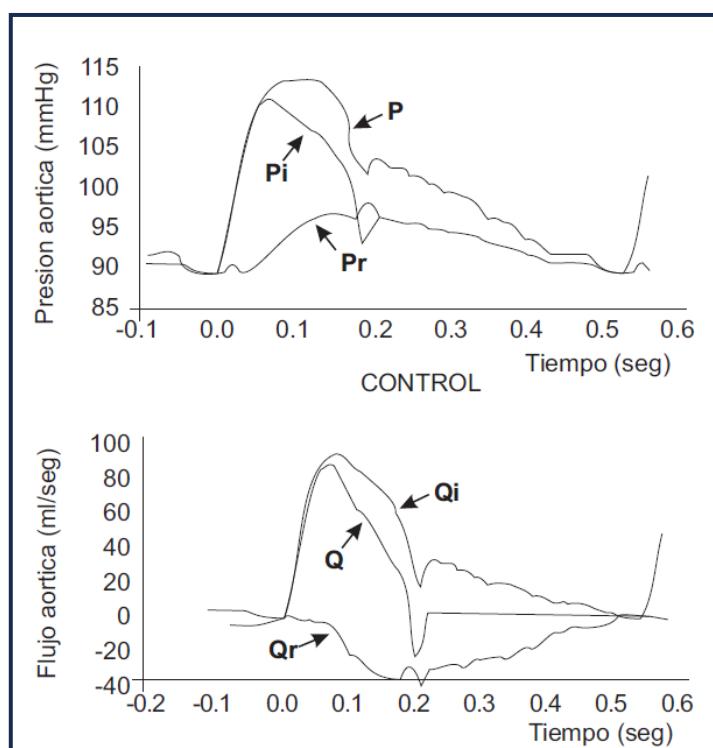
Por lo tanto, la medida de la presión y flujo en cualquier parte del árbol pulmonar resulta de la suma de la onda incidente ( $P_i$ ;  $Q_i$ ) que se propaga desde el ventrículo a la periferia y de una onda refleja que se propaga desde la periferia hacia el ventrículo ( $P_r$ ;  $Q_r$ ) (53). Mientras que la contracción ventricular durante la sístole y la CAP durante la diástole mantienen el flujo anterógrado, el circuito pulmonar genera ondas reflejas de P y Q que retornan hacia el VD. Estas ondas se generan en zonas de discontinuidad en el diámetro o rigidez parietal vasculares (variación espacial de las propiedades elásticas o mismatch de la impedancia característica local) y en los sitios de ramificación vascular (48). Por lo que mientras la onda incidente depende de las propiedades mecánicas de las arterias pulmonares elásticas centrales y del patrón de contracción ventricular, la onda refleja depende de las propiedades elásticas de la periferia distal al lugar de obtención de las curvas P y Q, la velocidad de la onda de pulso y la distancia al sitio de mayor reflexión de ondas.

Conociendo el valor de la  $Z_c$  local del vaso donde se obtienen la P y Q es posible obtener ambas curvas mediante las siguientes ecuaciones:

$$P_i = \frac{P + ZcQ}{2} ; P_r = \frac{P - ZcQ}{2}$$

$$Q_i = \frac{Q + P/Zc}{2} ; Q_r = \frac{Q - P/Zc}{2}$$

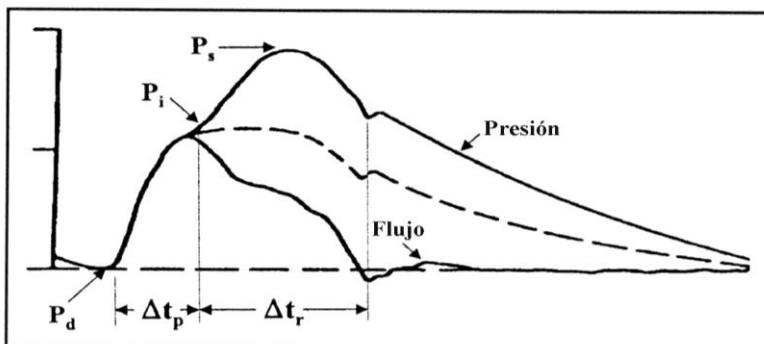
Como puede observarse, la onda reflejada genera efectos opuestos sobre la P y Q. Un aumento de la onda reflejada aumenta la amplitud de la P y disminuye la amplitud de la Q. (Figura 8)



**Figura 8.** Descomposición de las ondas de presión (P) y flujo (Q) arteriales en sus componentes incidente ( $P_i$ ,  $Q_i$ ) y reflejo ( $P_r$ ,  $Q_r$ ) (53).

Analizando la morfología y la amplitud de la onda de presión central pulmonar se puede observar la presencia de una inflexión que corresponde al pico de la velocidad de flujo arterial y marca el inicio de la onda refleja (Figura 9). La presión de inflexión ( $P_i$ ) indica el fin de la onda incidente (por encima del cual todo lo que

se agrega hacia la Ps resulta de la onda refleja) y el tiempo al punto de inflexión informa acerca del tiempo de retorno de la onda refleja ( $\Delta t_p$ ) (44)(54).



**Figura 9.** Trazado representativo de la presión y flujo arteriales.  $P_s$ ,  $P_d$  y  $P_i$ : presión sistólica, diastólica e incidente.  $\Delta t_p$  y  $\Delta t_r$ : tiempo de la onda incidente ( $T_i$ ) y duración sistólica de la onda refleja, respectivamente.  $\Delta t_p + \Delta t_r$ : tiempo sistólico ( $T_s$ ). La línea punteada representa la onda de presión arterial en ausencia de reflexión.  $P_p = (P_s - P_d) = (P_s - P_i) + (P_i - P_d)$  (44).

Tanto la separación de las curvas de  $P$  y  $Q$  en sus componentes incidente y refleja como el análisis de la morfología de la onda de presión, permiten obtener diferentes parámetros que estiman tanto la magnitud como el momento de retorno o ‘timing’ de la onda refleja (OR). Los parámetros que cuantifican la magnitud de la OR son: a) magnitud de reflexión: cociente de los valores medios  $P_b/P_f \times 100$  (%), varía de 0 a 1; b) índice de reflexión:  $P_b/(P_b+P_f)$ ; c) coeficiente de reflexión:  $(RPT-Zc)/(RPT+Zc)$ , corresponde a la relación entre la impedancia de entrada (RPT) y la impedancia incidente (Zc), varia de 0 a 1 (0 ausencia de reflexión -RPT = Zc- ; 1 presencia de una reflexión total de las ondas -RPT =  $\infty$ -); d) coeficiente de trasmisión ( $\gamma$ ): cociente  $P_f/P_b$  durante el ciclo cardíaco ( $t$ ) (cuantifica la cantidad de presión “emitida” en la AP hacia la periferia en relación con la cantidad de presión que llega a la AP central desde la periferia en dominio temporal, es decir durante todo el ciclo cardíaco, proporcionando una evaluación instantánea de la dinámica de las ondas en la AP y es aproximadamente proporcional al flujo sanguíneo pulmonar).

Los parámetros que cuantifican el momento de retorno o ‘timing’ de la onda refleja son: a) tiempo de inflexión ( $T_i$ , msec); b) cociente tiempo de inflexión/tiempo sistólico ( $T_i/T_s \times 100$ , %): valora el porcentaje de tiempo sistólico libre de reflexión de ondas; c)  $T_i/T_{tot}$  (%): tiempo de retorno OR en relación al período cardíaco; d)  $1-(T_i/T_s) \times 100$  (%): valora el porcentaje de tiempo sistólico ocupado por la onda refleja.

Por último existen 2 parámetros que dependen tanto de la magnitud como del ‘timing’ de la onda refleja: a) Índice de Aumento (IA, %):  $(P_s - P_i)/PAP_p \times 100$  donde  $P_s - P_i$  corresponde a la presión de aumento luego del punto de inflexión asociada a la onda refleja dependiendo también del tiempo de llegada de la misma en relación al tiempo sistólico (por ello algunos autores lo normalizan con la frecuencia cardíaca) (55) y b) trabajo extra que debe realizar el ventrículo secundario a la onda refleja ( $E_w$ , mmHg.s) =  $(P_s - P_i) \times (T_s - T_i) \times \pi/2$  (donde  $T_s - T_i$  y  $P_s - P_i$  corresponden a la duración sistólica ( $\Delta t_r$ ) y magnitud de la onda refleja, respectivamente).

### 2.3.3. Potencia ventricular derecha y acoplamiento ventrículo-arterial:

La potencia ventricular corresponde a la energía generada por el ventrículo que se pierde en tanto la sangre fluye por árbol circulatorio. Es una medida más representativa de la performance del VD en comparación con el trabajo sistólico, ya que corresponde a la cantidad de trabajo por unidad de tiempo disipada por el pasaje de la sangre a través del circuito pulmonar.

La potencia hidráulica total ( $W_T$ ) resulta de la integral temporal del producto instantáneo entre la P y Q generados por el VD y obtenidos en la AP proximal lo que permite analizar diferentes parámetros de la potencia hidráulica ventricular y a partir de ellos abordar la eficiencia y el AVA (56). La potencia hidráulica es una magnitud fisiológica extremadamente importante relacionada con la tasa de producción y gasto de energía en el sistema cardiovascular. El análisis de la potencia total cumple con el principio de conservación que resulta fundamental para el estudio de la dinámica y reflexión de la transmisión de ondas en presencia de cambios de diámetro, ramificaciones y propiedades viscoelásticas de la vasculatura. Mynard y col. han propuesto un abordaje para analizar la energía de las ondas de potencia (49). El análisis de la potencia de las ondas propuesto abarca la separación de las ondas de la potencia hidráulica mediante el cálculo de los componentes incidente y reflejo proporcionando un nuevo enfoque más robusto en el dominio temporal para analizar la hemodinámica, agregando una nueva ‘dimensión’ de análisis de la hemodinámica. Teniendo en cuenta que a partir de la presión y flujo arterial pulmonares (‘primera dimensión’) se puede estimar el trabajo cardíaco externo (presórico y cinético) (‘segunda dimensión’), el trabajo cardíaco en función del tiempo permite alcanzar una ‘tercera dimensión’ de análisis dado por la potencia cardíaca y sus componentes.

Ignorando los efectos gravitacionales, la potencia hidráulica en determinada localización resulta de la suma de los componentes presórico y cinético. El primero representa el trabajo hidráulico potencial por segundo y resulta del producto de la presión arterial y flujo medios. El segundo representa la tasa de transferencia energética debido al flujo sanguíneo y depende de la densidad de la sangre, sección del vaso y flujo. Al igual que para la P y Q, cada uno de estos componentes resultan de la sumatoria de una onda incidente y otra refleja. Por otro lado, la  $W_T$  puede subdividirse en potencia estacionaria ( $W_S$ ) y oscilatoria ( $W_O$ ). La primera corresponde a la energía requerida para mover la columna sanguínea y mantener el gasto cardíaco (GC) y la segunda es la diferencia entre la  $W_T$  y  $W_S$  y representa la energía extra que se gasta para acelerar la sangre en forma pulsátil.

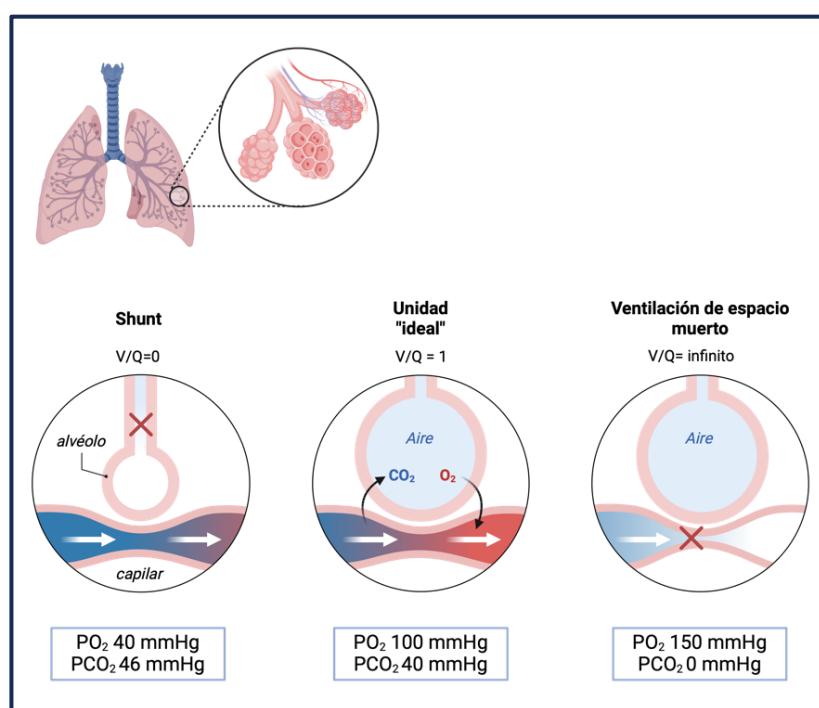
En base al análisis de las potencias en dominio temporal se pueden obtener 3 parámetros que ilustran diferentes abordajes de la eficiencia ventricular y del grado de AVA: a) el coeficiente de transmisión de energía (‘energy transmission ratio’, ETR) se estima mediante cociente entre la  $W_T$  y la potencia hidráulica de la onda incidente y está dado por el porcentaje de la potencia hidráulica total incidente expresado como  $W_T$  (57,58). Representa el porcentaje de transmisión de energía entre el VD y la circulación pulmonar: cuanto menor sea la ETR, mayor será la influencia de las reflexiones arteriales que reducen la potencia del VD. b) el cociente  $W_O/W_T$  (o fracción de  $W_O$ , % $W_O$ ) representa la porción de  $W_T$  desperdiciada en potencia oscilatoria y cuantifica la eficiencia de disipación de potencia del sistema arterial, es decir la capacidad del sistema arterial para amortiguar la pulsatilidad de la presión y flujo. Una mayor fracción de  $W_O$  indica que una mayor cantidad de la  $W_T$  es utilizada en la pulsatilidad en detrimento de la generación de flujo incidente, es decir el sistema es menos eficiente. De esta forma, puede emplearse como medida de la optimización del AVA. Dicha fracción se relaciona directamente con la magnitud de la onda refleja (59–61); y c) la eficiencia transpulmonar (ETP) dado por el cociente entre  $FP/W_T$ . La ETP acopla los requerimientos energéticos del VD con las propiedades físicas del árbol pulmonar, y cuantifica la potencia hidráulica del VD necesaria para generar una unidad de FP (mL.mW/min). Un aumento de la ETP indica un menor requerimiento energético del VD para un determinado FP y por ende puede ser utilizado como un indicador de acople ventrículo-arterial (62,63).

## 2.4. Capnografía volumétrica (VCap)

La principal función de los pulmones es mantener una  $PaO_2$  y Presión arterial de  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) normales mediante el aporte de  $O_2$  a la sangre arterial (~290 L/día) y la remoción de  $CO_2$  (~360 L/día) de la sangre venosa mixta. Este proceso, denominado intercambio gaseoso o hematosis, se logra mediante la interacción

coordinada de la ventilación (V), y la perfusión (Q). El oxígeno llega a la interfaz gas-sangre por la ventilación, difunde en la sangre (transporte difusivo) y es transportado a los tejidos por el flujo sanguíneo sistémico (transporte convectivo). Al mismo tiempo, el flujo sanguíneo entrega CO<sub>2</sub> desde los tejidos (transporte convectivo), el cual difunde en el gas alveolar y es eliminado de los pulmones por la ventilación (transporte difusivo). Dado que el O<sub>2</sub> es entregado por la ventilación y eliminado por la perfusión, y el CO<sub>2</sub> es entregado por la perfusión y eliminado por la ventilación, la presión parcial de oxígeno y dióxido de carbono en cada alvéolo (PAO<sub>2</sub>; PACO<sub>2</sub>) debe ser determinada por su relación de V/Q alveolar (64).

Una forma de simplificar la fisiología del intercambio gaseoso a nivel pulmonar fue propuesto por Riley mediante el llamado modelo tri-compartmental de Riley. Según este, un alvéolo "ideal" tiene una relación V/Q=1 que permite el intercambio de CO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub> en una proporción tal que la eliminación de CO<sub>2</sub> y el aporte de O<sub>2</sub> por los pulmones sea igual a la producción de CO<sub>2</sub> y consumo de O<sub>2</sub> por los tejidos, respectivamente (cociente respiratorio). Cuando la relación se aleja de 1, el intercambio se hace ineficiente. Si un alvéolo recibe flujo sanguíneo, pero no ventilación (V/Q=0), no se puede aportar O<sub>2</sub> y el CO<sub>2</sub> no puede eliminarse, por lo que la PAO<sub>2</sub> y PACO<sub>2</sub> serán similares a los valores en la sangre venosa mixta. Si la ventilación está intacta pero la perfusión está ausente (V/Q=∞), el O<sub>2</sub> no es consumido y el CO<sub>2</sub> no es aportado por lo que la PAO<sub>2</sub> y PACO<sub>2</sub> serán similares a los valores de las vías aéreas conductivas (Figura 10). La gravedad determina que la perfusión aumente más rápido que la ventilación entre las regiones pulmonares no dependientes y dependientes, y esto, junto con el ramificado asimétrico de las vías aéreas y arteriales, conduce a un pequeño grado de desajuste de V/Q (7).



**Figura 10.** Ilustración del modelo tri-compartmental ventilación-perfusión y su efecto en la presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) y Dióxido de Carbono (PCO<sub>2</sub>) en el gas alveolar y la sangre al final del capilar

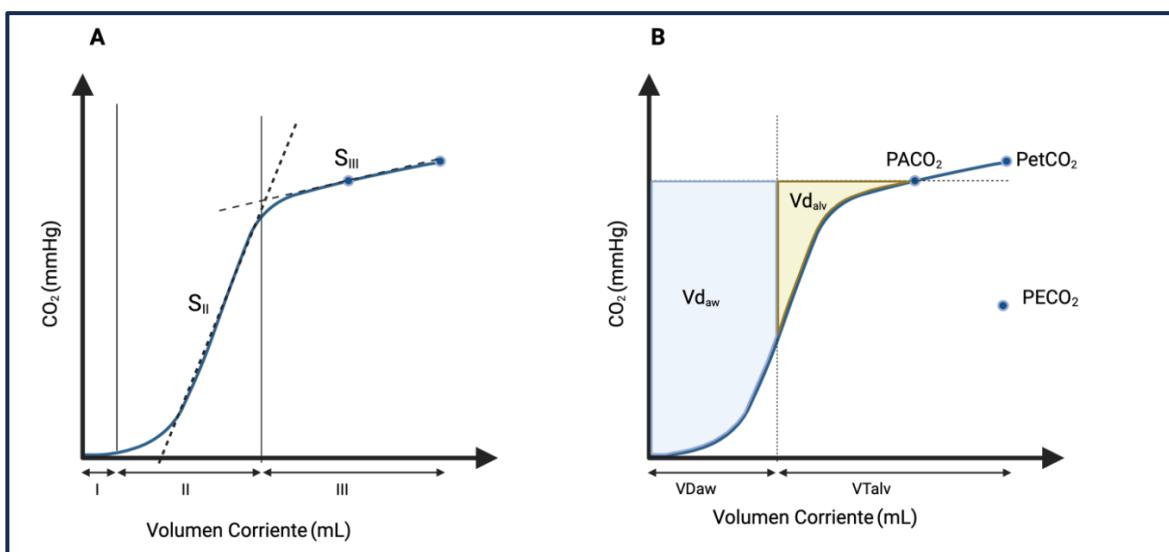
El espacio muerto es la porción de ventilación que no participa en el intercambio gaseoso porque no se pone en contacto con el flujo sanguíneo capilar pulmonar. Por lo tanto, la ventilación por unidad de tiempo (VM: ventilación minuto), está formada por una porción efectiva (ventilación alveolar -VAlv-) y una porción que no participa del intercambio (ventilación de espacio muerto -Vd). Debido a que las unidades de espacio

muerto no están perfundidas, su composición gaseosa no es muy diferente de los gases inspirados que no contienen CO<sub>2</sub>. Este volumen de gas libre de CO<sub>2</sub> se mezcla con gases que provienen de unidades ideales con CO<sub>2</sub>, diluyendo estos últimos para disminuir las concentraciones de CO<sub>2</sub> espiradas (65).

La suma del espacio muerto alveolar (Vd<sub>alv</sub>) y de vía aérea (Vd<sub>aw</sub>) se denomina espacio muerto fisiológico (Vd<sub>phys</sub>): Vd<sub>phys</sub> = Vd<sub>aw</sub> + Vd<sub>alv</sub>. Cada respiración o volumen corriente (Vt) se puede dividir en gas ideal que intercambia CO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub> en una proporción igual al cociente respiratorio (volumen alveolar; Vt<sub>alv</sub>) y el gas desperdiaciado que entra y sale del Vd<sub>phys</sub>: VT = Vt<sub>alv</sub> + Vd<sub>phys</sub>. El espacio muerto fisiológico suele expresarse como una fracción del Vt (Vd<sub>phys</sub> /VT o simplemente Vd/VT). (64) Normalmente, la proporción de Vd<sub>phys</sub> es pequeña, pero aumenta en situaciones patológicas como el embolismo pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). La monitorización del espacio muerto es muy importante para evaluar la respuesta a estrategias terapéuticas, como por ej. el aumento de la presión positiva al final de la espiración en el SDRA (66).

La medición de la fracción de CO<sub>2</sub> espirado (capnografía) es de gran utilidad clínica. La capnografía permite obtener el valor de la fracción de CO<sub>2</sub> de manera continua y no invasiva, relacionándolo con el tiempo (capnografía temporal, TCap) o con el volumen pulmonar (correspondiente a la integral de la señal de flujo aéreo pulmonar (capnografía volumétrica, VCap)). El empleo del volumen en lugar del tiempo tiene la ventaja de poder derivar directamente variables basadas en el volumen como el espacio muerto o la cantidad de CO<sub>2</sub> eliminada por cada respiración. Los sensores pueden colocarse en paralelo ('side-stream') o en serie ('main-stream') a la vía aérea, siendo esta última la forma más exacta para la medición (67).

El VCap se divide en 3 fases: fase I, o la porción libre de CO<sub>2</sub>; fase II, que representa el CO<sub>2</sub> proveniente de unidades pulmonares con diferentes constantes de ventilación y perfusión; y fase III, el gas alveolar puro. Las pendientes de las fases II y III contienen información fisiológica importante principalmente relacionada con la distribución de la ventilación dentro de los pulmones. VCap separa el volumen de gas que pertenece a las vías respiratorias principales del que se encuentra dentro del compartimento alveolar. Por lo tanto, VCap contiene toda la información necesaria para calcular el espacio muerto de respiración a respiración (Figura 11) (65).



**Figura 11. A:** El Vcap y sus componentes. Se observa el vaciado secuencial de los diferentes compartimientos, con las fases I, II y III. También se ilustra las pendientes de dichas fases (S<sub>II</sub> y S<sub>III</sub> respectivamente). **B:** El Vcap con los puntos de interés para el cálculo de las variables del espacio muerto. Se observa el punto de inflexión de la curva, que se corresponde con el volumen del espacio

En el contexto clínico, el  $Vd_{alv}$  generalmente aumenta por dos procesos generales. El primero implica la sobreinsuflación del pulmón, debido a la hiperinflación dinámica asociada a que el período espiratorio es demasiado corto para expulsar completamente el volumen inflado, el nivel de presión positiva al final de la inspiración (PEEP) es alto, o el  $Vt$  entregado es grande. El segundo proceso implica una disminución de la perfusión pulmonar o cambios en la distribución de la perfusión causados tanto por la obstrucción directa de los vasos pulmonares arteriales como por la reducción del gasto del VD. El  $Vd_{aw}$  normalmente es relativamente fijo. (68)

En 1891, Bohr propuso una ecuación para calcular el espacio muerto fisiológico normalizado al volumen corriente, para ello utilizaba una bolsa de Douglas con la que medía la concentración de  $CO_2$  que recolectaba en el gas exhalado en cierta cantidad de tiempo. La ecuación de Bohr se presenta generalmente en términos de la presión parcial de  $CO_2$  en lugar de fracciones:  $VdBohr/Vt = \frac{(PACO_2 - P\bar{E}CO_2)}{PACO_2}$  Donde  $PACO_2$  es la  $PCO_2$  alveolar y  $P\bar{E}CO_2$  es la  $PCO_2$  exhalada mixta. En un pulmón ideal la  $PaCO_2$  sería equivalente a la  $PACO_2$ . Basado en este razonamiento, en 1938 Enghoff propuso una adaptación de la ecuación de Bohr en la cual se utiliza la  $PaCO_2$  en lugar de la  $PACO_2$ :  $VdEnghoff/Vt = \frac{(PaCO_2 - P\bar{E}CO_2)}{PaCO_2}$  (68). Rápidamente, esta ecuación se popularizó y erróneamente se tomó como equivalente a la ecuación del espacio muerto introducida por Bohr. Se debe tener en cuenta que los pulmones patológicos, así como los sanos cuando se someten a ventilación mecánica, siempre tienen áreas de shunt y espacio muerto. Por lo tanto, los valores de  $PaCO_2$  se alejan de los de  $PACO_2$ , lo que conduce a una sobreestimación del verdadero  $VDPhys$  si se utiliza el enfoque de Enghoff. Este agregado del  $Vd_{alv}$  por la mezcla venosa (espacio muerto ficticio) no debe confundirse con el verdadero espacio muerto antes descrito (69).

En 1981, Fletcher y col. lograron caracterizar el  $VCap$  de manera que la estimación directa del  $P\bar{E}CO_2$  y  $Vd_{aw}$  por método de Fowler simplificó aún más la medición clínica del espacio muerto. (69,70). La medición de la verdadera  $PACO_2$  llevó más tiempo en dilucidarse. Dado que el  $CO_2$  alveolar cambia a lo largo del ciclo respiratorio y que el valor medio está mejor representado por una muestra de gas alveolar tomada alrededor de la mitad de la inspiración, se propuso que la  $PACO_2$  podría obtenerse a partir de la porción media de la fase III del  $VCap$ . Esto ha sido validado mediante el empleo de la técnica de eliminación de gases inertes múltiples (MIGET). (71)

Al usar la  $PACO_2$  medida en lugar de la  $PaCO_2$ , la fórmula de Bohr proporciona valores del verdadero  $VDphys$ , caracterizado exclusivamente por unidades alvéolo-capilares que presentan una relación  $V/Q$  alta y/o infinita sin ser afectados por la mezcla venosa. En contraste, el  $VdEnghoff$  no puede considerarse un espacio muerto en el sentido estricto de su definición, ya que incluye todas las causas de inhomogeneidad  $V/Q$ . Es por ello que el  $VdEnghoff$  es un excelente índice global de la eficiencia del intercambio gaseoso pulmonar. El análisis combinado de  $VdBohr$  y  $VdEnghoff$  proporciona información complementaria de las causas de ineficiencia del intercambio gaseoso debido a relaciones  $V/Q$  altas o bajas en situaciones patológicas. (65,69)

## 2.5. Efectos farmacológicos del Levosimendan

El LSM es el primer calcio-sensibilizador de uso clínico. Corresponde al levoisómero del compuesto racémico simendan, un derivado piridazinona-dinitrilo. Se trata de un fármaco inotrópico positivo con propiedades vasodilatadoras. Su mecanismo de acción es complejo dado que involucra un metabolito de vida media larga (75-80 hs), el OR-1896 (acetilación hepática LSM) que explica la persistencia de los efectos cardiovasculares durante 7-9 días después de la interrupción de su administración e interacciona con más de un blanco molecular dentro del sistema cardiovascular.

En este punto, el levosimendan podría ser utilizado no sólo como inotrópico sino también como inodilatador en la práctica clínica. Además, el levosimendan tiene varias ventajas sobre los inotrópicos tradicionales: (1) el efecto positivo de la contractilidad no está relacionado con el aumento de la concentración de calcio intracelular, por lo que el consumo de oxígeno del miocardio no aumentará; (2) si se administran betabloqueantes, el efecto no se ve comprometido; (3) la acción se prolonga mediante la formación de metabolitos activos; y (4) el agente tiene un efecto beneficioso sobre la perfusión y la función de los órganos periféricos (riñones e hígado) a través de la vasodilatación.

En cuanto a sus efectos miocárdicos, el LSM se une a la porción N-terminal de la troponina C y determina un aumento de la sensibilidad de ésta por el  $\text{Ca}^{+2}$ , estabilizando el complejo  $\text{Ca}^{+2}\text{-TpC}$  lo que reduce la inhibición de la actina-miosina ATPasa por la troponina inhibitoria, resultando en una estabilización en los puentes cruzados por las proteínas contráctiles. Dicha unión es dependiente de la concentración  $\text{Ca}^{+2}$ , presentando mayor afinidad cuando la concentración de  $\text{Ca}^{+2}$  es alta (durante la sístole) y menor afinidad con la caída de la concentración del  $\text{Ca}^{+2}$  (durante la diástole). Es por ello que, a diferencia de las drogas inotrópicas adrenérgicas ( $\beta$  adrenérgicos e inhibidores de la fosfodiesterasa) que aumentan el  $\text{Ca}^{+2}$  y el AMPc intracelular, el LSM aumenta la fuerza contráctil sin aumentar significativamente el consumo de  $\text{O}_2$  ni afectar la función diastólica. (72,73)

El LSM es un potente vasodilatador. Su acción vasodilatadora ha sido demostrada en diferentes lechos vasculares tanto arterial (la circulación pulmonar, coronaria, y periférica) como venosa (circulación portal y safena). En cuanto a su mecanismo vasodilatador se plantean diferentes mecanismos de acción según el lecho vascular estudiado y el calibre del vaso: a) reducción de la sensibilidad por el  $\text{Ca}^{+2}$  de las proteínas contráctiles sin modificar la concentración de  $\text{Ca}^{+2}$  intracelular; b) inhibición de la fosfodiesterasa III, con aumento del AMP-c en el músculo liso vascular, lo que ocurre a altas dosis (1mM) y c) activación de varios tipos de canales de  $\text{K}^+$ , entre los cuales están los canales Kv, los KCa y los ATP-dependientes tanto sarcolemiales como mitocondriales ( $\text{K}_{\text{ATP}}$ ). La apertura de los canales de K determina la salida de dicho ion lo que hiperpolariza la membrana, inhibe la corriente entrante de  $\text{Ca}^{+2}$  al disminuir la probabilidad de apertura de los canales  $\text{Ca}^{+2}$  tipo L y activando el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$  para expulsar el  $\text{Ca}^{+2}$  del citosol y determinar la vasodilatación. (74,75). Estudios de anillos arteriales ‘in vitro’ demostraron que el LSM tiene una eficacia vasodilatadora intermedia con una potencia similar por la AP respecto a la arteria mesentérica (es decir una selectividad pulmonar similar a la sistémica) y una selectividad al  $\text{O}_2$  moderada (es decir potencia vasodilatadora reducida en HX) (15–17).

Se han descrito efectos farmacológicos adicionales (‘pleiotrópicos’), entre los que se destacan las propiedades antioxidantes, anti-isquémicas, antiatontamiento, antiapoptóticas y anti-inflamatorias (76). En este sentido existe evidencia que el LSM disminuye los niveles de neurohormonas y citoquinas proinflamatorias circulantes en la insuficiencia cardíaca aguda y perioperatorio de cirugía cardíaca. Asimismo, se describen efectos cardioprotectores del LSM vinculados con la injuria provocada por fenómenos de isquemia-reperfusión como la activación de la ON sintasa, inhibición de la apoptosis y modulación de la autofagia. A su vez, tiene propiedades como modulador del balance oxidativo/antioxidativo (77).

Como se mencionó anteriormente la eficacia de un agente vasodilatador para tratar la HP depende de 2 propiedades: la selectividad vascular predominantemente pulmonar vs la sistémica (para evitar la hipotensión sistémica) y la selectividad sobre áreas pulmonares oxigenadas (para evitar anular la VPH). En ese sentido los agentes vasodilatadores inhalatorios como el iloprost (derivado carbacíclico estable de la prostaciclina) y el ON cumplirían dichas condiciones: tienen un efecto dilatador selectivo sobre la vasculatura pulmonar y actúan sobre aquellas unidades alvéolo-capilares funcionantes. Dentro de los vasodilatadores i.v. el LSM ha

demonstrado una selectividad pulmonar similar a la sistémica y una selectividad al O<sub>2</sub> moderada (reducción de la potencia vasodilatadora en HX). En un modelo ovino de embolia pulmonar aguda submasiva, nuestro grupo ha demostrado la presencia de una tercera selectividad espacial del LSM con una vasodilatación preferente sobre las AP de resistencia distales respecto a las AP de conducción proximales. Se observó que el LSM redujo significativamente el aumento de la poscarga dinámica, atenuando el impacto sobre la función arterial a pesar de la persistencia de la obstrucción mecánica (78). Dicha reducción fue a expensas de la RVP, sin cambios significativos de la impedancia característica, atenuando la magnitud y velocidad de la onda refleja, planteándose un efecto predominante a nivel de las APs distales (79).

De esta manera, el empleo de LSM en presencia de disfunción VD secundaria a un aumento agudo de la poscarga dinámica ventricular derecha en presencia de VPH tendría la doble ventaja hemodinámica dado por el aumento del inotropismo del VD (sin modificar la concentración de Ca<sup>+2</sup> intracelular ni el consumo de O<sub>2</sub> miocárdico) y la disminución de la poscarga dinámica (80). La existencia de las 3 ‘selectividades’ ubicarían al LSM como el único vasodilatador pulmonar i.v. (en comparación con nitroglicerina, nitroprusiato y prostaglandina) con la capacidad de reducir la poscarga dinámica manteniendo el acoplamiento ventrículo-arterial (vasodilatación predominante sobre AP distales), preservando el acople de la relación V/Q y la eficiencia del intercambio gaseoso (al abolir parcialmente la VPH) con un efecto hipotensor sistémico limitado (debido a una selectividad sistémico-pulmonar similar).

# Capítulo 3. Objetivos

## 3.1. Objetivo general

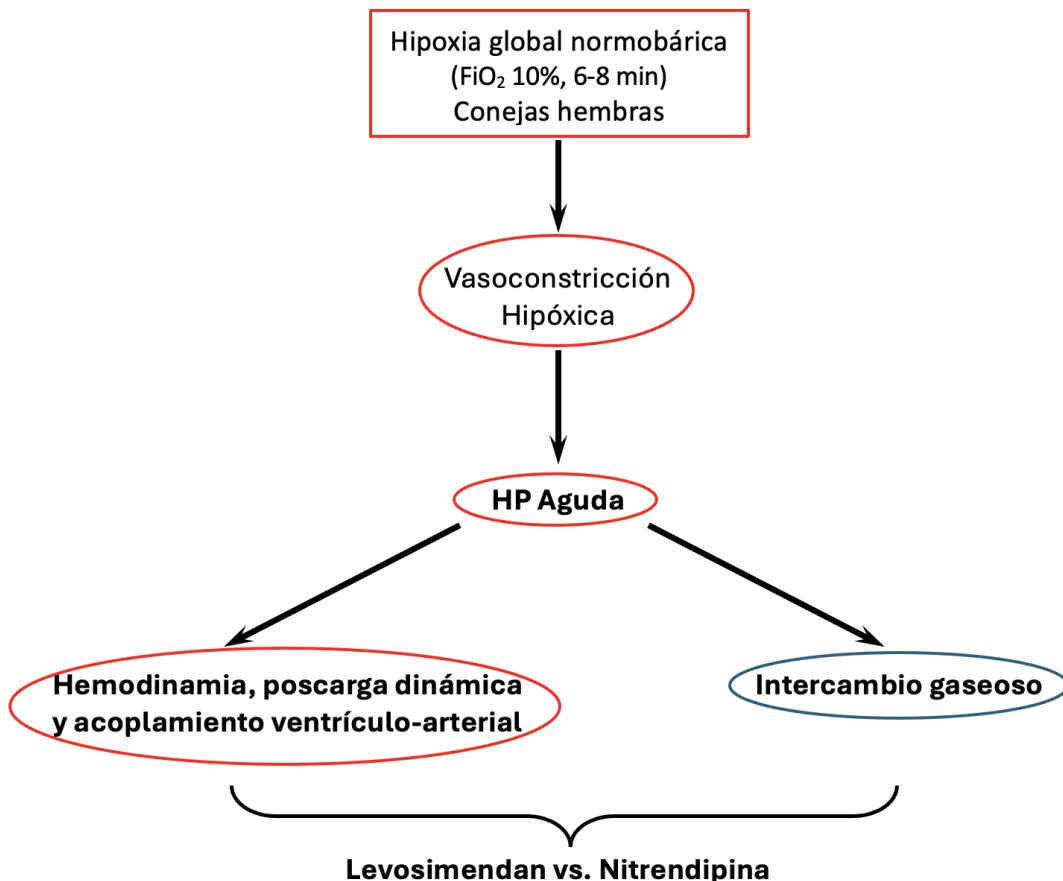
Evaluar los efectos del LSM (vasodilatador pulmonar) sobre la poscarga dinámica y AVA derecho en conejos anestesiados y curarizados sometidos a ventilación mecánica en un modelo de HP asociado a VPH secundaria a la HX aguda global normobárica.

## 3.2. Objetivos específicos primarios

- a) Caracterizar los cambios en la poscarga dinámica (componentes estacionario y pulsátil) y el AVA en dominio temporal durante la HX aguda global normobárica. En cuanto a la poscarga dinámica mediante la RVP, CAP, Zc, Ea, magnitud y 'timing' de la onda refleja. En cuanto al AVA mediante el ETR y ETP a partir del análisis de las potencias ventricular presórica/cinética, estacionaria/pulsátil, incidente/refleja.
- b) Analizar los efectos del LSM sobre la poscarga dinámica y el AVA durante la HX.
- c) Comparar los efectos del LSM sobre la poscarga dinámica y el AVA con la NT durante la HX.

## 3.3. Objetivos específicos secundarios

- a) Caracterizar los cambios en el intercambio gaseoso a nivel pulmonar durante la HX mediante los diferentes parámetros de la capnografía volumétrica (Bohr y Enghoff).
- b) Analizar los efectos del LSM sobre el intercambio gaseoso durante la HX.
- c) Comparar los efectos del LSM sobre el intercambio gaseoso con la NT durante la HX.



# Capítulo 4. Metodología

Se realizó en la Unidad Académica de Fisiopatología, Sala 1 (Laboratorio de Experimentación animal), piso 15, Hospital de Clínicas. Se utilizaron 23 conejos hembra adultos New Zealand White, de peso  $3,0 \pm 0,3$  kg, los cuales fueron aportados por la Unidad de Reactivos y Biomodelos de Experimentación (URBE, Facultad de Medicina), luego se trasladaron al Bioterio del Dpto. de Fisiopatología (Hospital de Clínicas) donde fueron alojados y aclimatados hasta su manipulación experimental. El protocolo experimental está aprobado por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal - CHEA - (Exp. 070153-000141-19).

Se realizó la premedicación con acepromacina (0.3 mg/kg i/m) y meperidina (10 mg/kg i/m). Se realizó una vía venosa periférica a nivel de una vena auricular y se administró Midazolam (0,5 mg/kg i/v) como inducción anestésica. La fase de mantenimiento se realizó con Midazolam (0,5-1 mg/kg/hr) y Fentanyl 5 (mcg/kg/hr) y el bloqueo neuromuscular con Rocuronio (bolos de 2 mg i/v). Se realizó un aporte continuo de suero Ringer Lactato a razón de 7 ml/kg/h para mantener los requerimientos basales. Se mantuvo la normotermia mediante un panel de calentamiento de la mesa de trabajo.

Se monitorizó saturometría de pulso manteniendo la misma por encima de 96% (Rainbow 7 LNOP newborn sensor, Radical 7, Masimo Corporation, Irvine, CA, USA). Se realizó una traqueostomía quirúrgica colocando tubo endotraqueal (ID 3,5 mm), y se conectó a asistencia ventilatoria mecánica, utilizando parámetros de ventilación protectora: ventilación controlada por volumen, con volumen corriente 8 mL/kg, PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O, FR  $28 \pm 6$  rpm y FiO<sub>2</sub> 0.6 (Servo Ventilator 300, Siemens). El CO<sub>2</sub> fue monitorizado a través de capnografía volumétrica (SAMAY S24, SAMAY Instruments, Montevideo-URUGUAY). El hardware y software fue puesto a punto en el Laboratorio de experimentación animal de la Unidad Académica de Fisiopatología (81). También se realizó gasometrías (ABL520, Radiometer, Denmark) para monitoreo de gases sanguíneos.

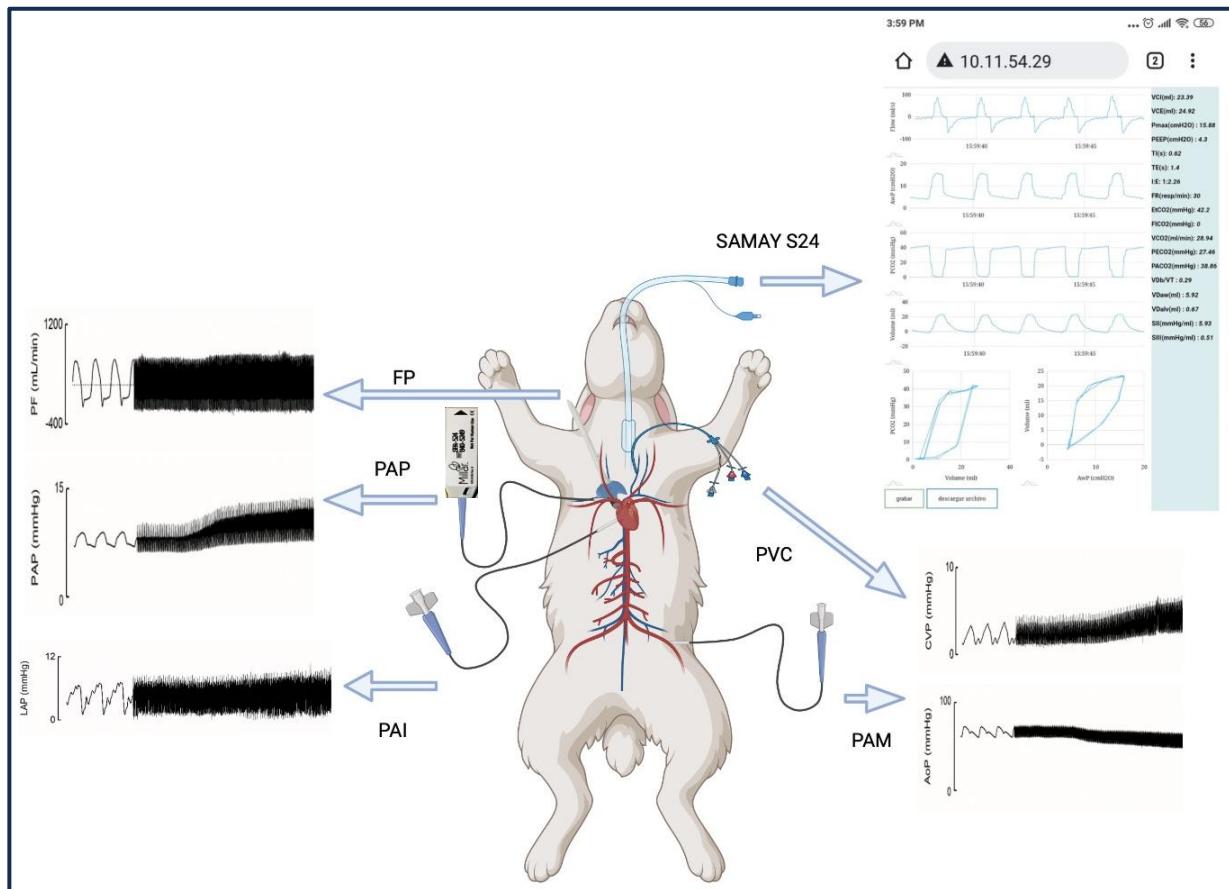
Se cateterizó una vía venosa central a nivel de la vena yugular izquierda mediante un catéter triple vía (4.5 Fr, Paediatric Multicath 3-Vygon) para monitoreo de la presión venosa central (PVC), extracción de sangre (gasometría venosa central y hemograma) e infusión de drogas. Se cateterizó la arteria femoral izquierda para la medición de presión arterial sistémica y extracción de sangre arterial para gasometrías. Luego, se realizó una toracotomía a nivel del 4° - 5° espacio intercostal izquierdo, donde se expuso el corazón y los grandes vasos a través de la apertura pericárdica. Una vez identificado el tronco de la arteria pulmonar se colocó un sensor de presión de estado sólido (Pressure Catheter SPR-249A, 3F Millar Inc.) para la medición de presión de la arteria pulmonar mediante un corte realizado a nivel del tracto de salida del ventrículo derecho y se fijó el mismo, evitando la pérdida sanguínea, por medio de una sutura de jareta. Se colocó un sensor de flujo perivasculares próximo a la medición de presión (2.5PSB-Series Flow probe, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) para medir el flujo de la arteria pulmonar. Se colocó un catéter de columna fluida en la aurícula izquierda para monitorizar la presión auricular.

## 4.1. Adquisición y análisis de los datos

### 4.1.1. Análisis de la hemodinamia

Se registró en forma continua la PAP, FP, presión arterial sistémica (PA), PVC y presión en aurícula izquierda (PAI). Se conectó el catéter de estado sólido a una unidad de control (Control Unit TC-500, Millar Inc) y los catéteres de columna fluida a transductores de presión (Abbott Critical Care Systems, IL USA). El sensor de flujo se conectó a un flujímetro Doppler (model T101, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA). Todas las señales fueron digitalizadas con una frecuencia de muestreo de 1 KHz mediante el empleo del equipo

Powerlab de 8 canales y analizadas a través del software LabChart Lighting (Version 8, AD Instruments) (Figura 12).



**Figura 12.** Ilustración de la instrumentación animal. A nivel hemodinámico: FP, flujo pulmonar. PAI, presión auricular izquierda. PAM, presión arterial sistémica. PAP, presión arterial pulmonar. PVC, presión venosa central. A nivel respiratorio: las diferentes variables de la cinética de CO<sub>2</sub> exhalado mediante SAMAY S24

A partir de los valores hemodinámicos se calculó frecuencia cardíaca (FC), RPT, RVP, CAP, volumen sistólico (VS) y Ea. La presión arterial pulmonar media (PAPm) y el flujo pulmonar medio (FPm) se obtuvieron a partir de la integral de la curva. Se valoró la circulación sistémica a través del cálculo de la presión arterial media (PAM) y la resistencia vascular sistémica (RVS).

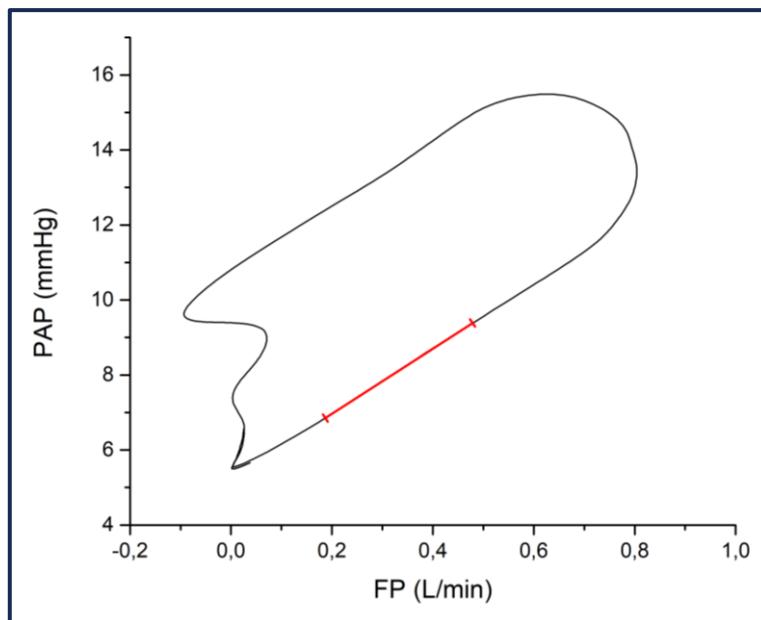
#### 4.1.2. Análisis de las ondas de presión y flujo arterial pulmonar en dominio temporal

El análisis en dominio temporal de la onda de presión arterial, permitió estimar la Zc, obtenida a través de la pendiente de la recta de ajuste lineal durante la fase de eyección temprana en el bucle presión – flujo de la arteria pulmonar (Figura 13) (50,82). Conociendo esta variable, se obtuvieron las ondas de P<sub>i</sub>, Q<sub>i</sub> y P<sub>r</sub>, Q<sub>r</sub> (Figura 14), como fue detallado en la introducción, obteniendo su valor medio a través de la integral de un ciclo. Utilizando el valor medio de P<sub>i</sub> (P<sub>i</sub>m) y P<sub>r</sub> (P<sub>r</sub>m) se calculó el índice de reflexión (IR), la magnitud de reflexión (MR) y el coeficiente de emisión ( $\gamma$ ) (ver anexo). Estos parámetros, en conjunto con el coeficiente de reflexión (CR) permitieron estimar la magnitud de la OR.

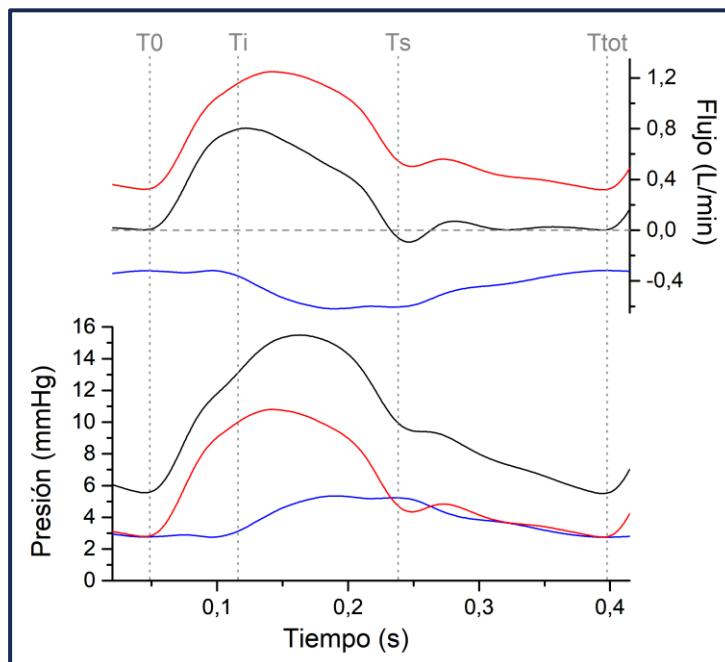
El tiempo de retorno o “timing” de la OR se estimó a través del tiempo de inflexión. Concomitantemente se estimaron el cociente tiempo de inflexión/tiempo sistólico, cociente tiempo de inflexión/tiempo total del

ciclo y porcentaje de tiempo sistólico ocupado por la onda refleja. También se obtuvieron el IA y Ew los cuales dependen de la magnitud y timing de OR (ver anexo).

Concomitantemente se realizó la descomposición de la onda de flujo y presión en sus componentes oscilatorio ( $Q_o = Q_t - Q_m$ ;  $P_o = P_t - P_m$ , respectivamente) y estacionario, este último corresponde al valor medio.



**Figura 13.** Bucle presión – flujo de la arteria pulmonar. En rojo recta de ajuste lineal durante la fase de eyección temprana cuya pendiente permite estimar la  $Z_c$ .



**Figura 14.** Muestra las ondas de presión y flujo (en negro) y la descomposición de ambas en incidente (rojo) y refleja (azul).  $T_0$  corresponde al tiempo de inicio del ciclo,  $T_i$  al tiempo al punto de inflexión,  $T_s$  al tiempo sistólico y  $T_{tot}$  al tiempo total del ciclo.

#### 4.1.3. Análisis de la potencia ventricular derecha y acoplamiento ventrículo - arterial

Se realizó el cálculo de la  $W_T$  punto a punto (ver anexo) y se obtuvo el valor medio de la misma a través de la integral de la curva resultante. Del mismo modo, se calcularon sus componentes presórico y cinético, los

cuales a su vez se subdividieron en componentes estacionario ( $W_s$ ) y oscilatorio ( $W_o$ ). También se calculó el componente incidente y reflejo de las potencias.

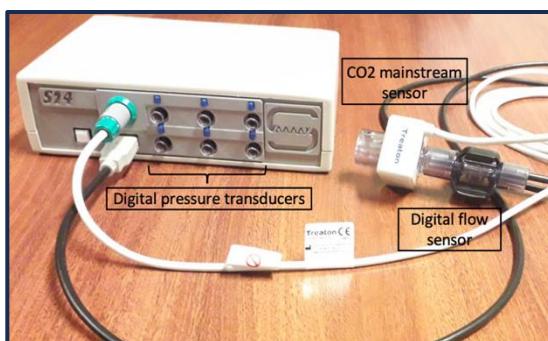
A partir de las potencias obtenidas, se calcularon el ETR, el cociente  $W_o/W_t$  y ETP para valorar el AVA (ver anexo).

#### 4.1.4. Análisis de los gases respiratorios

Se obtuvieron muestras de sangre arterial y venosa central ( $<1$  mL) de los catéteres dispuestos en dichos vasos, mediante el empleo de jeringas precargadas con heparina liofilizada para asegurar una anticoagulación adecuada y evitar la formación de pequeños coágulos de sangre que pueden invalidar los resultados. Se calculó el índice de oxigenación arterial mediante la relación PAFI ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ). Se estimó la  $\text{PAO}_2$  para el cálculo de la  $\text{DA-aO}_2$  mediante la ecuación del gas alveolar.

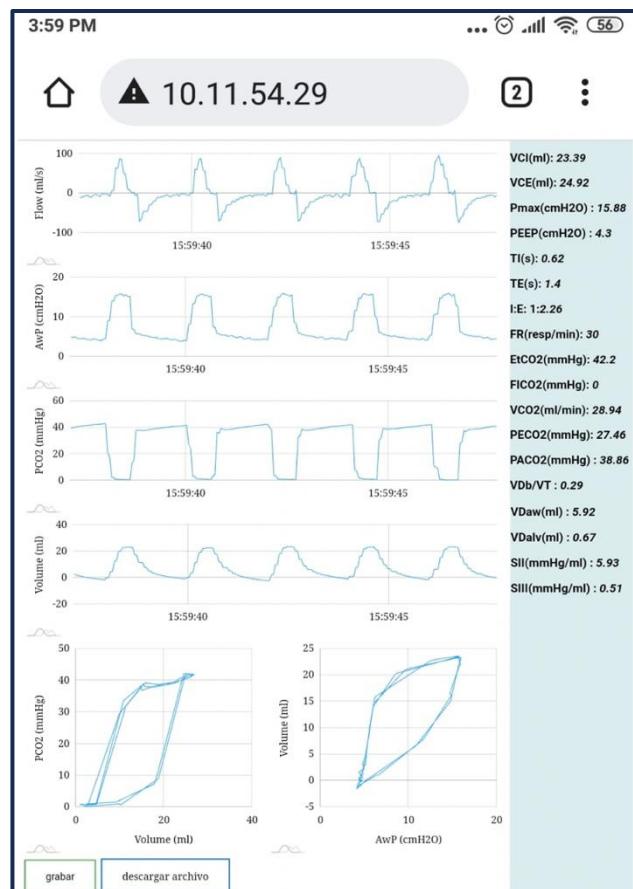
#### 4.1.5. Análisis de la cinética del $\text{CO}_2$

Se monitorizaron las siguientes señales temporales mediante SAMAY S24: flujo aéreo y su integral (volumen corriente  $V_t$ , a BTPS: temperatura corporal y presión de vapor de agua saturado), capnografía temporal y presión de vía aérea (PVA), así como los bucles de PVA-volumen y  $\text{PCO}_2$ -volumen (VCap). A partir de las señales adquiridas, se obtuvieron los siguientes parámetros:  $V_t$ , volumen inspirado -VCI- y espirado -VCE-, presión pico de la vía aérea (Pmax), PEEP, FR, tiempo inspiratorio (Ti) y espiratorio (Te), relación Ti:Te,  $\text{PetCO}_2$ ,  $\text{PACO}_2$ ,  $\text{PECO}_2$ , volumen de  $\text{CO}_2$  espirado minuto (VCO<sub>2</sub>) (Figura 15).



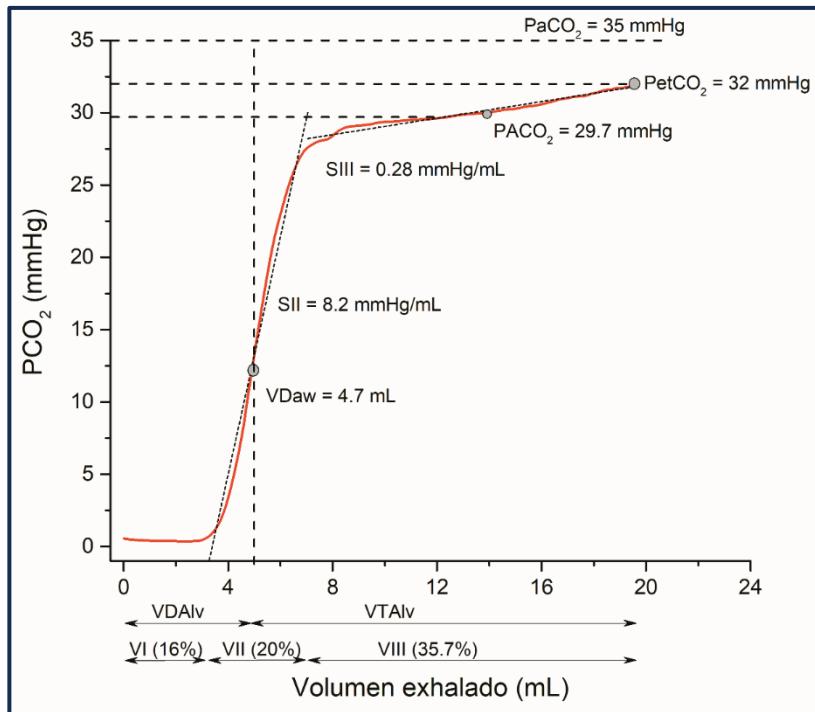
A

**Figura 15 A:** SAMAY S24 (capnógrafo Treaton® y sensor digital de flujo Sensirion®). **B:** Señales temporales ‘on-line’ y variables calculadas monitorizadas por el S24 en pantalla de un teléfono celular Android (VCI y VCE: volumen corriente inspiratorio y espiratorio; Ti y Te: tiempo inspiratorio y espiratorio; FR: frecuencia respiratoria; PEtCO<sub>2</sub> y PECO<sub>2</sub>: pCO<sub>2</sub> fin espiración y espiratorio medio; VCO<sub>2</sub>: volumen de CO<sub>2</sub> espirado minuto; VD/VT: espacio muerto Fisiológico de Bohr estimado), abajo: bucle capnográfico y bucle presión-volumen.



B

Los datos online se almacenaron en una computadora utilizando una plantilla de Excel exportable y se utilizaron para el análisis offline de la cinética del CO<sub>2</sub>. Se realizó el promedio de 10 ciclos respiratorios en cada tiempo experimental (Figura 16).



**Figura 16.** Capnografía volumétrica (VCap). Se muestra una curva de PCO<sub>2</sub> en función del volumen exhalado obtenida con el SAMAY S24 y analizada en forma offline. La presión arterial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) se obtuvo de la gasometría. El resto de las variables: Presión de CO<sub>2</sub> al final de la inspiración (PetCO<sub>2</sub>), presión alveolar de CO<sub>2</sub> (PACO<sub>2</sub>), Presión media de CO<sub>2</sub> espirado (PECO<sub>2</sub>) pendiente de la fase II (SII) y III (SIII) de la curva, volumen del espacio muerto de la vía aérea (VDaw) y volumen (en porcentaje del volumen corriente) de la fase I, II y III (VI, VII y VIII respectivamente).

A partir de los datos obtenidos y almacenados, se estimaron los diferentes componentes del volumen espirado de CO<sub>2</sub>. (83)

- PACO<sub>2</sub>: se estimó como el punto medio de la pendiente de la fase III
- VCO<sub>2</sub>br: cantidad de CO<sub>2</sub> eliminado en un ciclo respiratorio
- VCO<sub>2</sub>br/Vt: se normalizó el VCO<sub>2</sub>br según el Vt
- VCO<sub>2</sub>: se estimó como VCO<sub>2</sub>br (área A) × frecuencia respiratoria
- PECO<sub>2</sub>: se calculó como la fracción espirada de CO<sub>2</sub> por la presión barométrica (FeCO<sub>2</sub> × Pbar). La FeCO<sub>2</sub> se calculó como VCO<sub>2</sub>/VM

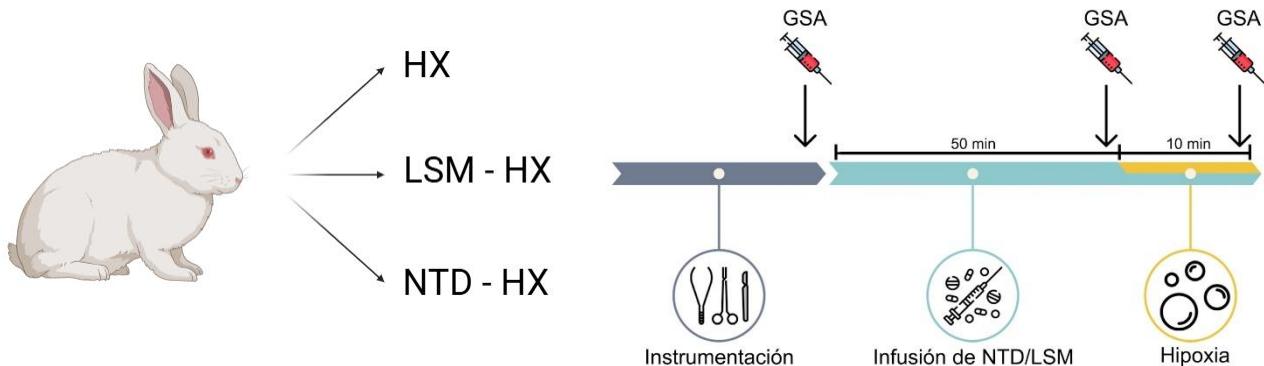
A partir de los valores anteriores, se estimó el valor del espacio muerto fisiológico mediante fórmula de Bohr (VdBohr) e índice de ineficiencia de Enghoff (VdEng). Como se mencionó anteriormente, la sustitución de la PACO<sub>2</sub> por la PaCO<sub>2</sub> de la fórmula de Bohr agrega el efecto de la perfusión que no participa del intercambio gaseoso (shunt y baja relación V/Q) sobre la cinética de CO<sub>2</sub> (espacio muerto ficticio). En lo anatómico se estimó el Vd<sub>aw</sub> como el valor de volumen espirado hasta el punto de inflexión de la fase II y el volumen corriente alveolar (VtAlv) como la sustracción del Vt - Vd<sub>aw</sub>. En lo funcional, se obtuvo el Vd<sub>alv</sub> mediante la sustracción del VDphys obtenido por fórmula de Bohr con el Vd<sub>aw</sub>. Por último, se estimó la relación Valv/Q global.

## 4.2. Protocolo experimental

Los animales fueron divididos en forma randomizada en tres grupos (Figura 17):

1. Grupo control (HX): este grupo de animales fue sometido a 8 minutos de HX (FiO<sub>2</sub> de 0.10) mediante una mezcla comercial de O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> (Linde Group).

2. Grupo Levosimendan (LSM): este grupo recibió LSM bolo de 6 µg/kg/min i.v. por 10 minutos e infusión 0.2 µg/kg/min i.v. por 30 minutos y 10 minutos previos al final de la infusión se realizó 8 minutos de HX.
3. Grupo Nitrendipina (NT): este grupo recibió (8 µg/kg/min i.v. por 30 minutos) y 10 minutos previos al final de la infusión se realizó 8 minutos de HX.



**Figura 17. Protocolo Experimental.** Se ilustran el grupo control (HX), grupo tratado con Levosimendan (LSM-HX) y Nitrendipina (NTD-HX). Las gasometrías y el registro capnográfico se realizaron pretoracotomía, prehipoxia e intrahipoxia a los 6 minutos.

Para realizar la maniobra de HX normobárica se administró la mezcla comercial de O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> con FiO<sub>2</sub> 0.1 a través de la rama de O<sub>2</sub> del ventilador seteado a FiO<sub>2</sub> 1. Se estimó una PsO<sub>2</sub> mediante ecuación de Marshall & Marshall (84):  $PsO_2 = PAO_2^{0.62} + PvmO_2^{0.38}$

donde PAO<sub>2</sub> es la presión alveolar de O<sub>2</sub> y PvmO<sub>2</sub> es la presión venosa mixta de O<sub>2</sub>.

Se tomaron muestras de sangre arterial y venosa para realizar gasometrías en los siguientes tiempos experimentales:

1. Pretoracotomía
2. Basal: luego de realizada la toracotomía, previo a infusión de drogas en el caso de LSM y NT.
3. Prehipoxia: previo al inicio de HX, bajo infusión de drogas en el caso del grupo LSM y NT. En el caso del grupo CTL, este tiempo coincidió con el basal.
4. Intrahipoxia (durante los 8 minutos).

En los mismos tiempos experimentales, se obtuvieron las variables hemodinámicas y de la cinética de CO<sub>2</sub>.

Una vez completado el protocolo experimental se realizó la eutanasia del animal mediante la inyección de KCl i/v bajo anestesia profunda.

#### 4.3. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como la media ± EEM o mediana [intervalo intercuartílico] según el test de normalidad (Shapiro-Wilk).

Se analizaron los cambios de los parámetros hemodinámicos, poscarga dinámica y AVA, así como de la cinética del CO<sub>2</sub> durante la HX en las 3 condiciones experimentales mediante el test de t de Student no pareado para muestras independientes o su equivalente no paramétrico (Prueba U de Mann-Whitney). Se empleó el test de t de Student pareado o su equivalente no paramétrico (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon) para evaluar los cambios de los diferentes parámetros dentro de cada grupo experimental.

La fuerza y dirección de la asociación entre variables continuas se midieron mediante el coeficiente de correlación de rangos de Spearman ( $r_s$ ). Un valor del coeficiente de Spearman  $>0.7$  se consideró fuerte, un valor entre 0.4 y 0.69 se consideró moderado y un valor  $<0.4$  se consideró deficiente.

Se tomó como significativa una  $P <0.05$  a dos colas empleándose el software SPSS 20.0 para Windows. Para la realización de gráficos se utilizó el software OriginPro9.

# Capítulo 5. Resultados

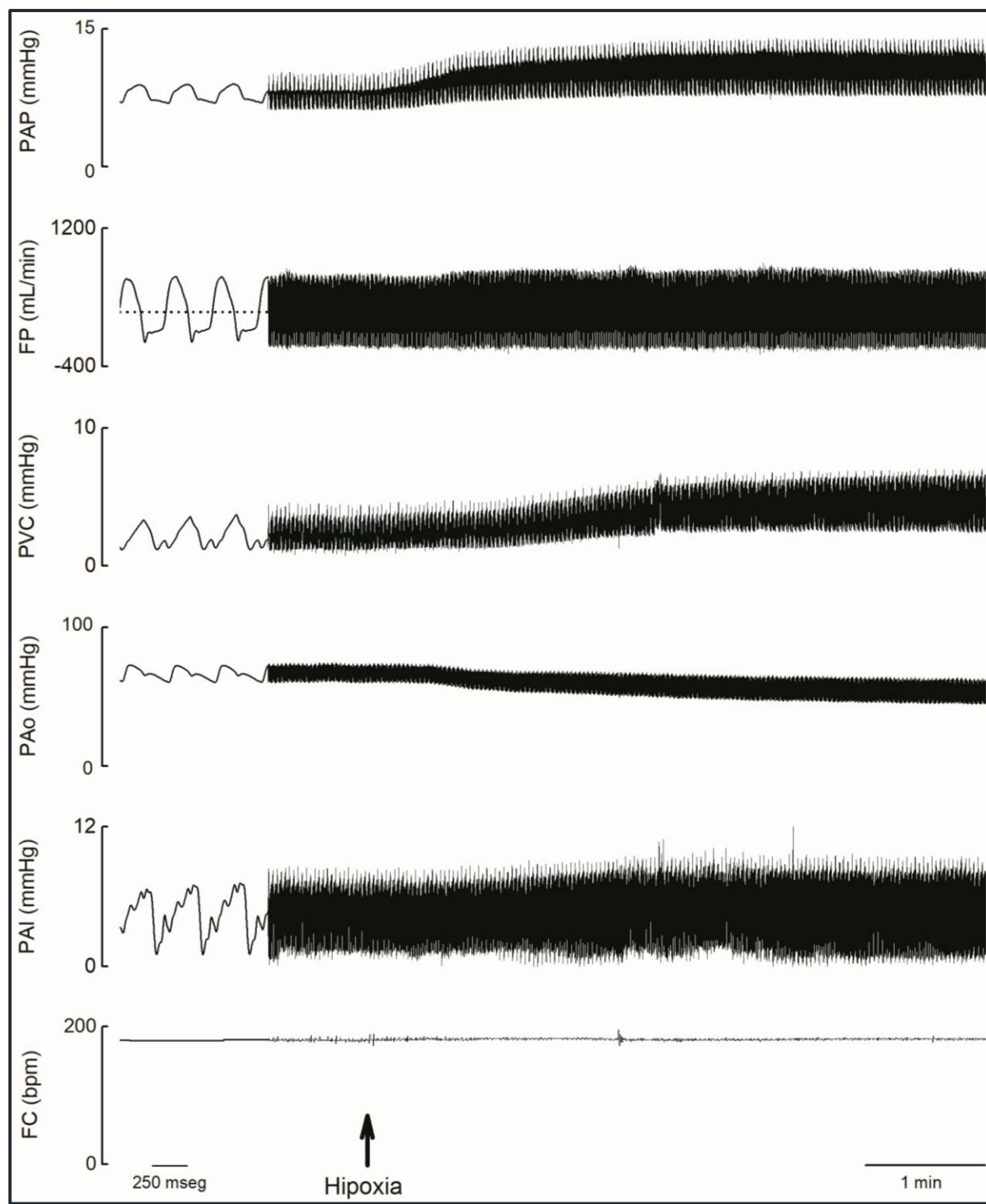
## 5.1. Cambios hemodinámicos y del intercambio gaseoso durante la HX normobárica

### 5.1.1. Cambios hemodinámicos y de la poscarga arterial pulmonar dinámica

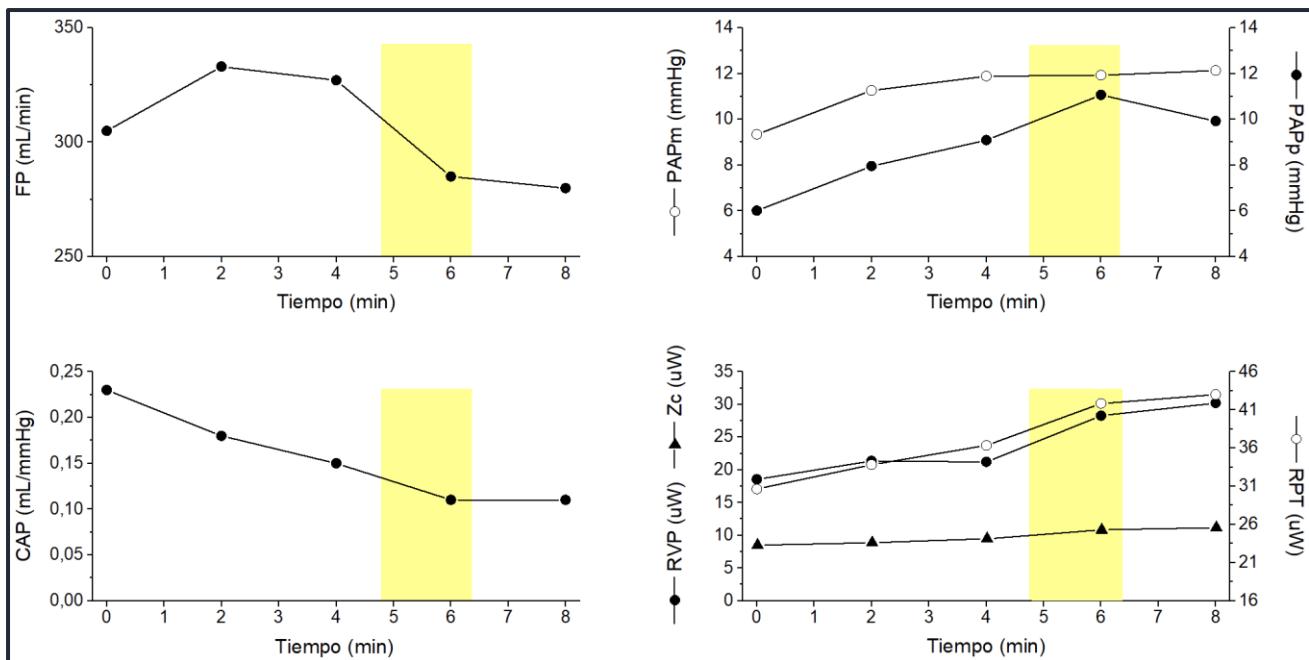
Las Figuras 18 y 19 muestran el trazado hemodinámico y los cambios temporales en la hemodinamia en un conejo representativo durante 8 minutos de HX, respectivamente. Se estimó una presión estímulo para la VPH promedio durante la HX de  $26 \pm 2$  mmHg. Los cambios en la hemodinamia durante la HX reflejan la presencia de VPH, con un aumento sostenido de la PAP, RPT y RVP acompañado de una caída del FP y CAP que se hacen más acentuados entre los 5-6'.

La HX global normobárica determinó un aumento de la PAP media (40%) y pulsátil (33%) con caída del FP (-16%) a expensas del VS (-12%) ( $P < 0.05$ ) sin cambios significativos a nivel sistémico. Ello se asoció con un aumento significativo del 62% de la Ea a expensas de ambos componentes: estacionario (99% RVP; 80% RPT) y pulsátil (-33% CAP), sin cambios significativos de la Zc (Tabla 1 y Figura 20).

Se observó una correlación significativa de la Ea con cada uno de los componentes de la poscarga dinámica ( $r_s$  0.85, 0.91 y -0.73 con RVP, RPT y CAP, respectivamente).



**Figura 18. Trazado hemodinámico en un conejo representativo durante la hipoxia.** Flujo pulmonar (FP), Presión arterial pulmonar (PAP), frecuencia cardíaca (FC), presión aórtica (PAo), presión auricular izquierda (PAI), presión venosa central (PVC).



**Figura 19. Evolución temporal de los cambios hemodinámicos y de la poscarga dinámica durante la hipoxia global normobárica en un conejo representativo.** Flujo pulmonar (FP), Presión arterial pulmonar media y de pulso (PAPm y PAPP), capacitancia arterial pulmonar (CAP), resistencia vascular pulmonar (RVP), resistencia pulmonar total (RPT) e, impedancia característica (Zc).

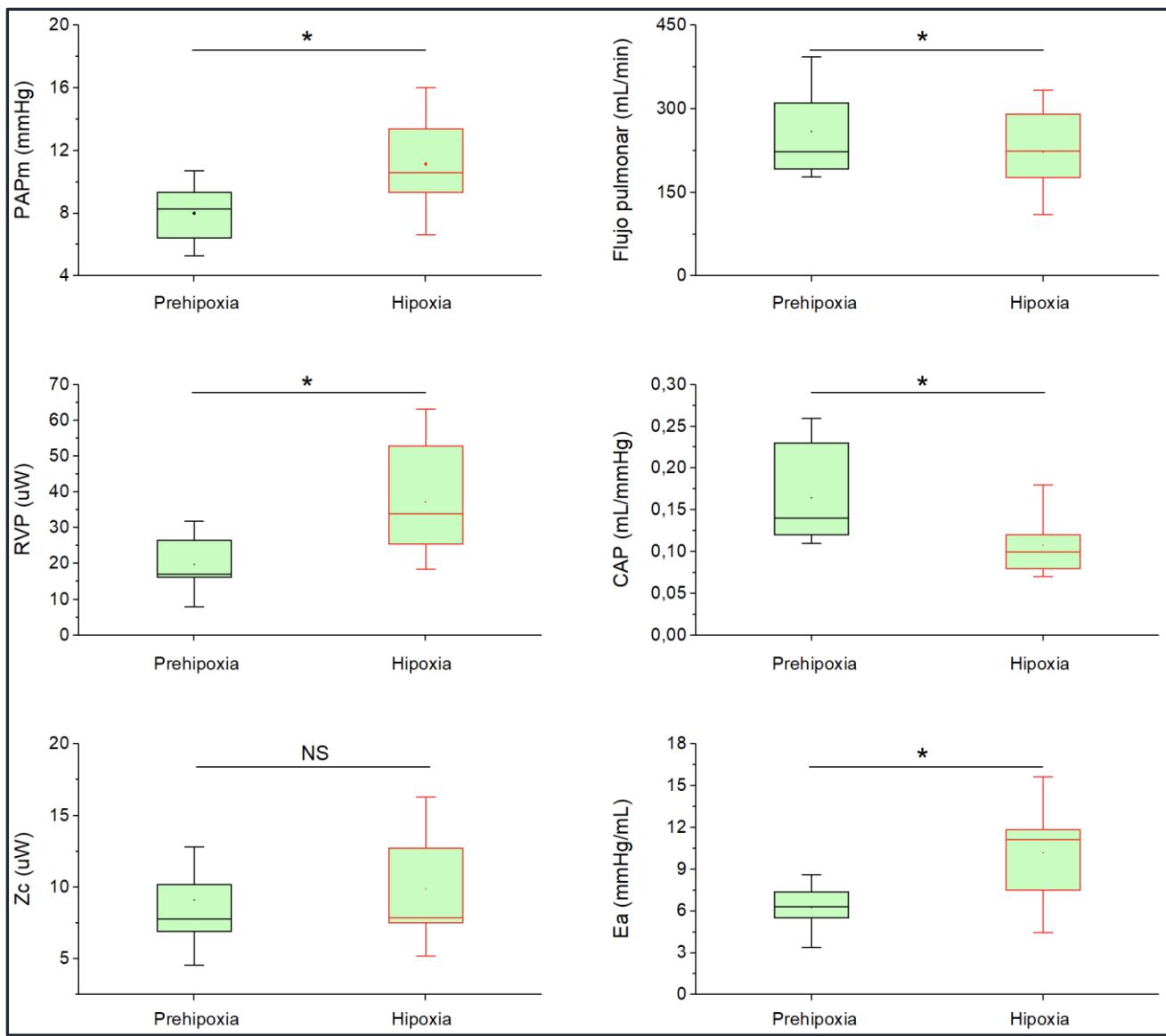
	Basal HX	HX	Valor P
FP, mL/min	259 ± 23	222 ± 24	<b>0.008</b>
Fc, lpm	195 ± 8	187 ± 11	0.29
VS, mL	1.35 ± 0.14	1.20 ± 0.15	<b>0.048</b>
PAM, mmHg	57 ± 5	53 ± 3	0.42
PAPm, mmHg	8.0 ± 0.6	11.1 ± 0.9	<b>0.002</b>
PAPP, mmHg	8.4 ± 0.5	11.0 ± 0.5	<b>0.003</b>
PVC, mmHg	3.4 ± 0.5	5.1 ± 0.7	<b>0.006</b>
PAI, mmHg	3.2 ± 0.3	3.8 ± 0.5	0.10
RVS, uW	211 ± 13	238 ± 25	0.42
RVP, uW	19.7 ± 2.5	37.2 ± 4.9	<b>0.006</b>
RPT, uW	31.2 ± 3.0	56.1 ± 6.8	<b>0.004</b>
CAP, mL/mmHg	0.16 ± 0.02	0.11 ± 0.01	<b>0.0007</b>
Zc, uW	9.1 ± 1.1	9.9 ± 1.1	0.86
Ea, mmHg/mL	6.2 ± 0.5	10.2 ± 1.1	<b>0.004</b>

**Tabla 1. Cambios en la hemodinamia y la poscarga dinámica durante la hipoxia normobárica.** Elastancia arterial (Ea), Flujo pulmonar (FP), Presión arterial pulmonar media y de pulso (PAPm y PAPP), capacitancia arterial pulmonar (CAP), resistencia vascular pulmonar (RVP), resistencia pulmonar total (RPT), impedancia característica (Zc).

Media ± EEM.

n = 9

\*P <0.05 vs. Basal



**Figura 20. Cambios hemodinámicos y de la poscarga dinámica durante la hipoxia global normobárica.** Media  $\pm$  EEM, n = 9. Flujo pulmonar (FP), Presión arterial pulmonar media y de pulso (PAPm y PAPP), capacitancia arterial pulmonar (CAP), resistencia vascular pulmonar (RVP), resistencia pulmonar total (RPT), impedancia característica (Zc), elastancia arterial (Ea).

\*P <0.05 vs Basal (Prehypoxia)

#### 5.1.2. Análisis de las ondas de presión y flujo y de la potencia ventricular y acoplamiento ventrículo-arterial

La HX determinó una aumento significativo y diferencial de ambos componentes de la PAP, donde el aumento de la PAP refleja duplicó el aumento de la PAP incidente (55% vs 28%; P <0.05). La ausencia de cambios significativos en la Zc (impedancia incidente) con un aumento significativo de la RPT (impedancia de entrada) determinó un aumento del coeficiente de reflexión del 12% (P =0.08). Al analizar el aumento de la carga pulsátil esta se debió a un aumento significativo de la onda refleja y más específicamente al aumento predominante de la magnitud de la misma que se evidenció en el aumento del índice de reflexión, IA y Ew con una caída del coeficiente de emisión (P <0.05). Ello se asoció con una correlación significativa entre la PAPP y el IA ( $r_s$  0.58, P =0.012) y el Ew ( $r_s$  0.62, P =0.008). Al analizar los diferentes componentes y parámetros de la

potencia ventricular, se evidenció una caída de la  $W_T$  (~-9%) a expensas de la caída de la  $W_Q$  (~-21%) no compensada por un aumento de la  $WP$  (~12%). Ello se reflejó en el componente estacionario de cada potencia, observándose una caída del 27% de la  $W_{Q_s}$  ( $P = 0.06$ ) no compensada por el leve aumento de la  $W_{P_s}$  (~13%). La  $W_o$  presentó un aumento no significativo proporcional de ambas potencias ( $W_{Q_o}$  y  $WP_o$ ). Ello se asoció con una caída significativa de la eficiencia de trasmisión (ETR, -33%) y un aumento significativo de la proporción de la  $W_o/W_T$  (~20%) (Tabla 2).

	<b>Basal HX</b>	<b>HX</b>	<b>Valor P</b>
$WP$ , mW	$6.8 \pm 0.8$	$7.6 \pm 0.9$	0.26
$WP_o$ , mW	$1.8 \pm 0.2$	$1.9 \pm 0.2$	0.56
$WP_s$ , mW	$5.0 \pm 0.6$	$5.7 \pm 0.8$	0.18
$W_Q$ , mW	$14.6 \pm 4.3$	$11.7 \pm 3.3$	0.15
$W_{Q_o}$ mW	$2.5 \pm 1.1$	$2.6 \pm 0.9$	0.72
$W_{Q_s}$ mW	$12.1 \pm 3.3$	$9.2 \pm 2.4$	0.06
$W_o$ , mW	$4.2 \pm 1.3$	$4.35 \pm 1.1$	0.76
$W_s$ , mW	$17.1 \pm 3.8$	$15.0 \pm 3.1$	0.20
$W_T$ , mW	$21.3 \pm 5.0$	$19.4 \pm 4.1$	0.34
$W_{fT}$ , mW	$89 \pm 30$	$125 \pm 33$	<b>0.046</b>
$W_o/W_T$ , %	$20 \pm 1.7$	$23.6 \pm 1.9$	<b>0.0001</b>
ETR, %	$36 \pm 6$	$23 \pm 5$	<b>0.02</b>
ETP, mL.mW/min	$15 \pm 2$	$15 \pm 2$	0.32
$PAP_i$ , mmHg	$5.3 \pm 0.4$	$6.7 \pm 0.5$	<b>0.01</b>
$PAP_r$ , mmHg	$3.0 \pm 0.3$	$4.6 \pm 0.4$	<b>0.0005</b>
$PAP_r/(PAP_i + PAP_r)$	$0.36 \pm 0.01$	$0.4 \pm 0.01$	<b>0.03</b>
$PAP_r/PAP_i$ , %	$57 \pm 3$	$69 \pm 4$	<b>0.018</b>
Coeficiente emisión ( $\gamma t$ )	$1.83 \pm 0.11$	$1.55 \pm 0.10$	<b>0.02</b>
Coeficiente de Reflexión	$0.58 \pm 0.03$	$0.65 \pm 0.04$	0.08
$T_i$ , ms	$56 \pm 3$	$53 \pm 3$	0.28
$T_s$ , ms	$174 \pm 8$	$169 \pm 5$	0.61
$T_{tot}$ , ms	$313 \pm 13$	$327 \pm 18$	0.64
$T_i/T_{tot}$ , %	$18 \pm 2$	$17 \pm 2$	0.45
$T_i/T_s$ , %	$33 \pm 2$	$32 \pm 3$	0.75
$1-(T_i/T_s)$ , %	$67 \pm 2$	$68 \pm 2$	0.75
Indice de Aumento	$0.11 \pm 0.03$	$0.20 \pm 0.04$	<b>0.011</b>
$Ew$ , mmHg.s	$0.22 \pm 0.08$	$0.44 \pm 0.09$	<b>0.049</b>

**Tabla 2. Cambios de las potencias, magnitud y timing de la onda refleja durante la hipoxia normobárica.** ETP: eficiencia transpulmonar; ETR: cociente de trasmisión de energía; PAPr y PAPi: presión arterial pulmonar refleja e incidente, respectivamente;  $T_i$ ,  $T_s$ ,  $T_{tot}$ : tiempos incidente, sistólico y total, respectivamente;  $Ew$ : magnitud de la onda refleja;  $WP$  y  $W_Q$ : potencia presórica y cinética, respectivamente;  $W_o$  y  $W_s$ : potencia total oscilatoria y estacionaria, respectivamente;  $W_{P_s}$  y  $W_{Q_s}$ : potencia presórica estacionaria y potencia cinética estacionaria;  $WP_o$  y  $W_{Q_o}$ : potencia presórica oscilatoria y potencia cinética oscilatoria.

Media  $\pm$  EEM.

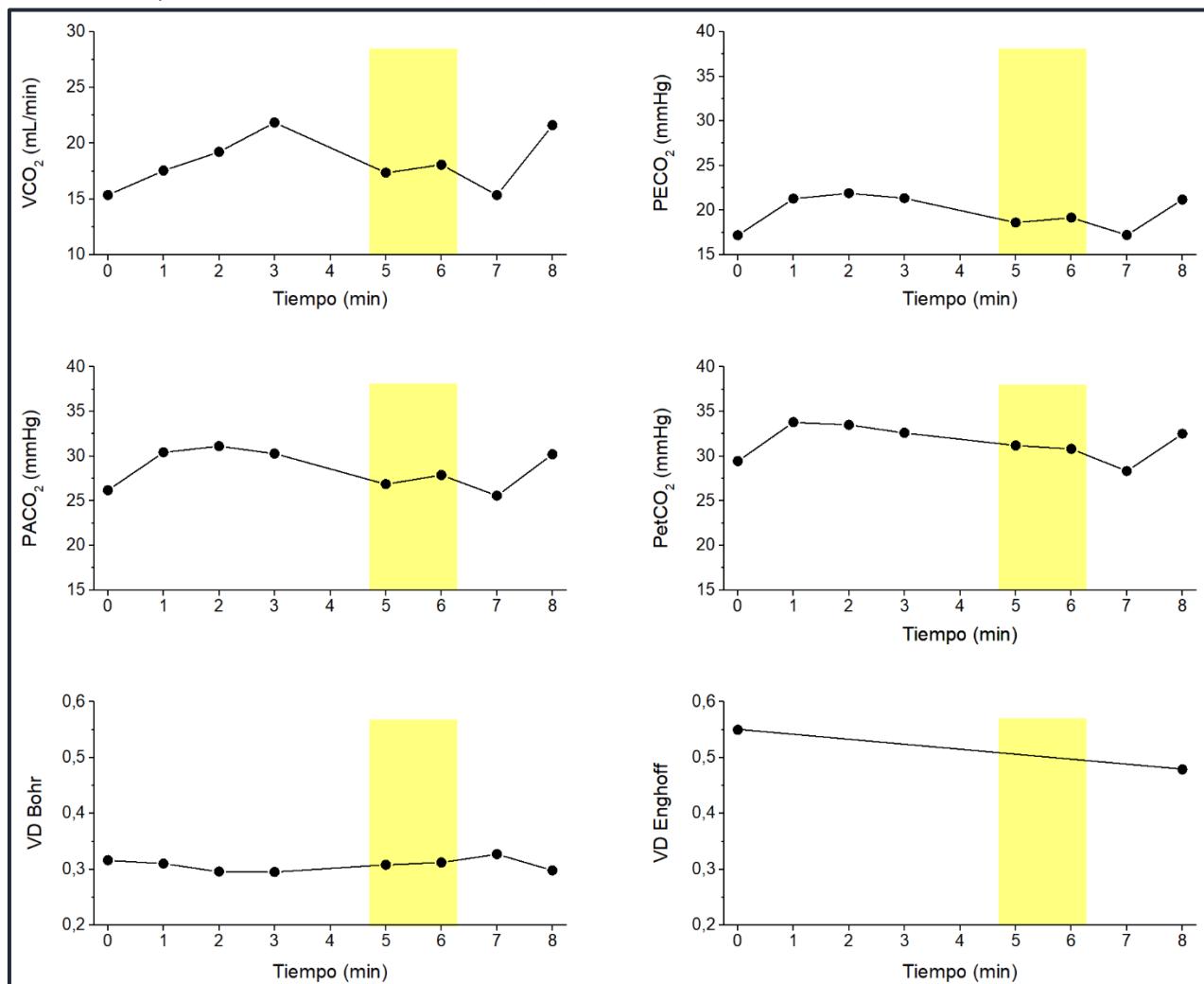
n = 9

\* $P < 0.05$  vs. Basal

### 5.1.3. Cinética de eliminación del CO<sub>2</sub>

La Figura 21 muestra los cambios temporales de los principales parámetros de la cinética de eliminación de CO<sub>2</sub> en un conejo representativo durante la HX.

La HX global determinó una disminución no significativa de la relación VAlv/FP a expensas de la caída del FP, sin afectar significativamente la VCO<sub>2</sub> ni el equivalente de CO<sub>2</sub>. Tampoco hubo cambios significativos del VdBohr ni VdEnghoff. No se observaron cambios significativos en la morfología de la curva durante la HX normobárica respecto a la situación basal (Tabla 3).



**Figura 21. Cambios temporales en la cinética de eliminación del CO<sub>2</sub> durante la hipoxia normobárica en un conejo representativo.** Volumen de CO<sub>2</sub> espirado por minuto (VCO<sub>2</sub>), Presión espirada media de CO<sub>2</sub> (PECO<sub>2</sub>), Presión de CO<sub>2</sub> al final de la espiración (PetCO<sub>2</sub>), espacio muerto fisiológico (VDBohr) e índice de ineficiencia global (VDEnghoff).

	<b>Basal</b>	<b>HX</b>	<b>Valor P</b>
Vt, mL	20.6 ± 1.0	21.4 ± 1.2	0.417
Vdphys, mL	6.4 ± 0.4	6.4 ± 0.4	0.837
Vdaw, mL	5.9 ± 0.3	5.7 ± 0.4	0.183
Vdalv, mL	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.335
Vdaw/Vt, %	28.8 ± 1.6	27 ± 1.8	0.090
VdBohr	0.31 ± 0.01	0.3 ± 0.01	0.283
VdEnghoff	0.51 ± 0.02f	0.45 ± 0.03f	0.193
PetCO <sub>2</sub> , mmHg	30 ± 1	28 ± 2	0.490
PACO <sub>2</sub> , mmHg	27 ± 1	25 ± 2	0.555
PECO <sub>2</sub> , mmHg	18 ± 1	18 ± 1	0.697
VCO <sub>2</sub> , mL/min	15.6 ± 1.5	16.3 ± 1.7	0.368
VCO <sub>2</sub> br/Vt	0.028 ± 0.002	0.028 ± 0.002	0.526
VM, mL/min	560 ± 26	570 ± 25	0.630
VM/VCO <sub>2</sub>	37.5 ± 2.0	36.8 ± 2.2	0.643
VAlv/FP	1.80 ± 0.20	2.43 ± 0.5	<b>0.040</b>
SV-II, mmHg/mL	5.25 ± 0.37	4.97 ± 0.61	0.567
SnV-II, mL <sup>-1</sup>	0.31 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.433
SV-III, mmHg/mL	0.41 ± 0.05	0.36 ± 0.07	0.583
SnV-III, mL <sup>-1</sup>	0.024 ± 0.004	0.022 ± 0.005	0.640
SV-III/SV-II	0.080 ± 0.011	0.074 ± 0.015	0.650
VI/VT, %	21 ± 1	19 ± 1	0.090
VII/VT, %	24 ± 2	23 ± 1	0.610
VIII/VT, %	56 ± 2	59 ± 2	0.200

**Tabla 3. Cambios en la cinética de eliminación del CO<sub>2</sub> en la hipoxia normobárica.** PACO<sub>2</sub>, PECO<sub>2</sub>, PetCO<sub>2</sub>: presión alveolar, espiratoria media y de fin de espiración de CO<sub>2</sub>, respectivamente, VCO<sub>2</sub>: Volumen exhalado de CO<sub>2</sub> minuto, VCObr2/Vt: cociente volumen CO<sub>2</sub> espirado en un ciclo respiratorio/Vt, Vdalv, Vdaw, Vdphys: volumen de espacio muerto alveolar, de la vía aérea y fisiológico, respectivamente, VM: ventilación minuto, VM/VCO<sub>2</sub>: equivalente de CO<sub>2</sub>, Vt: volumen corriente, VI/VT, VII/VT y VIII/VT: porcentaje del volumen corriente que corresponde a la fase I, II y III respectivamente, SV-II, SV-III: pendiente de la fase II y III, respectivamente, SnV-II, SnV-III: pendiente de la fase II y III normalizadas.

Media ± EEM.

n = 9

f P <0.05 vs. VDBohr

#### 5.1.4 Metabolismo y transporte del O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>

La HX global normobárica determinó una reducción significativa de la PaO<sub>2</sub>, CaO<sub>2</sub>, PvcO<sub>2</sub> y CvcO<sub>2</sub>. Se observó una caída significativa de la DO<sub>2</sub>, manteniendo la Ca-vcO<sub>2</sub> y sin comprometer el VO<sub>2</sub>. Hubo una caída no significativa de la [Hb] ~0.4 g%. La [lactato] arterial se mantuvo estable (Tabla 4).

En cuanto al CO<sub>2</sub> hubo una caída de la PaCO<sub>2</sub> y PvcCO<sub>2</sub> durante la HX normobárica que alcanzó significación estadística en la PaCO<sub>2</sub>. El gradiente veno-arterial de la PCO<sub>2</sub> no mostró cambios significativos.

	<b>Basal HX</b>	<b>HX</b>	<b>Valor P</b>
<i>Sangre arterial</i>			
pHa	7.40 ± 0.02	7.41 ± 0.02	0.729
PaO <sub>2</sub> , mmHg	363 ± 35	36 ± 4	<b>0.000</b>
Hb, g%	9.4 ± 0.4	9.0 ± 0.5	0.084
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	39.0 ± 2.8	34.8 ± 2.2	<b>0.015</b>
SaHbO <sub>2</sub> , %	100	56 ± 8	<b>0.000</b>
CaO <sub>2</sub> , mL/dL	13.9 ± 0.6	6.8 ± 0.7	<b>0.000</b>
DO <sub>2</sub> , mL/min	34.5 ± 3.7	12.5 ± 1.7	<b>0.000</b>
VO <sub>2</sub> , mL/min	4.32 ± 0.85	3.84 ± 0.31	0.273
Lactato, meq/L	2.0 ± 0.3	2.5 ± 0.3	0.260
<i>Sangre venosa central</i>			
pHvc	7.35 ± 0.02f	7.37 ± 0.03f	
PvcO <sub>2</sub> , mmHg	87 ± 11	22 ± 2	<b>0.000</b>
PvcCO <sub>2</sub> , mmHg	45.3 ± 2.8f	40.0 ± 2.8f	0.062
SvcHbO <sub>2</sub> , %	95 ± 2	48 ± 8	<b>0.000</b>
CvcO <sub>2</sub> , mL/dL	12.2 ± 0.5	4.6 ± 0.9	<b>0.000</b>
Ca-vcO <sub>2</sub> , mL%	1.65 ± 0.3	2.0 ± 0.5	0.356
Pvc-aCO <sub>2</sub> , mmHg	6.2 ± 1.2	4.5 ± 1.0	0.215

**Tabla 4. Cambios en el metabolismo y transporte del O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> durante la hipoxia normobárica.** CaCO<sub>2</sub>, CvcCO<sub>2</sub>: contenidos sanguíneos arterial y venoso central de CO<sub>2</sub>, respectivamente, CaO<sub>2</sub> y CvcO<sub>2</sub>: contenido arterial y venoso central de O<sub>2</sub>, respectivamente, DO<sub>2</sub> y VO<sub>2</sub>: disponibilidad y consumo de O<sub>2</sub>, respectivamente, PaCO<sub>2</sub> y PvcCO<sub>2</sub>: presión arterial y venosa central de CO<sub>2</sub>, respectivamente, PaO<sub>2</sub> y PvcO<sub>2</sub>: presión arterial y venosa central de O<sub>2</sub>, respectivamente, Pv-aCO<sub>2</sub>: diferencia veno-arterial de la presión de CO<sub>2</sub>. SaHbO<sub>2</sub> y SvcHbO<sub>2</sub>: saturación arterial y venosa central de la hemoglobina. (Basal: FiO<sub>2</sub> 1; HX: FiO<sub>2</sub> 0.1).

Media ± EEM.

n = 9

fP <0.05 vs. sangre arterial

## 5.2. Efecto de la infusión de las drogas vasodilatadoras

### 5.2.1. Cambios hemodinámicos y de la poscarga arterial pulmonar dinámica

La infusión de LSM no produjo cambios significativos en los diferentes parámetros hemodinámicos y de la poscarga dinámica analizados. No obstante, la NT determinó una hipotensión sistémica significativa acompañado de un aumento del FP a expensas del VS, sin cambios en la PAPm (Tabla 5). Concomitantemente se produjo un aumento de la PVC y PAI (P <0.05).

	<b>Basal LSM</b>	<b>LSM</b>	<b>Basal NT</b>	<b>NT</b>
FP, mL/min	246 ± 30	265 ± 20	244 ± 17	277 ± 30
Fc, lpm	192 ± 5	184 ± 5	213 ± 5	210 ± 6
VS, mL	1.28 ± 0.13	1.45 ± 0.12	1.15 ± 0.09	1.34 ± 0.13*
PAM, mmHg	44 ± 2	43 ± 5	45 ± 2	34 ± 2.7*
PAPm, mmHg	8.5 ± 0.8	7.6 ± 0.8	9.6 ± 0.7	10.8 ± 1.1
PAPP, mmHg	7.7 ± 0.4	7.3 ± 0.4	7.7 ± 0.3	9.2 ± 1.0
PVC, mmHg	2.7 ± 0.3	2.5 ± 0.3	2.9 ± 0.7	5.3 ± 0.8*

PAI, mmHg	$3.9 \pm 0.4$	$3.5 \pm 0.4$	$4.1 \pm 0.3$	$5.2 \pm 0.4^*$
RVS, uW	$187 \pm 24$	$155 \pm 13$	$180 \pm 14$	$106 \pm 7^*$
RVP, uW	$21.0 \pm 4.4$	$15.2 \pm 2.6$	$23 \pm 3$	$20 \pm 5$
RPT, uW	$37.4 \pm 5.2$	$30.0 \pm 3.4$	$41 \pm 5$	$40 \pm 6$
CAP, mL/mmHg	$0.17 \pm 0.02$	$0.2 \pm 0.02$	$0.15 \pm 0.02$	$0.16 \pm 0.02$
Zc, uW	$6.5 \pm 0.7$	$6.9 \pm 0.4$	$6.6 \pm 0.5$	$7.1 \pm 0.9$
Ea, mmHg/mL	$6.6 \pm 0.8$	$5.3 \pm 0.5$	$7.1 \pm 0.6$	$7.2 \pm 0.9$

**Tabla 5. Cambios hemodinámicos y de la poscarga dinámica durante la infusión de LSM (n=8) y NT (n=6).** Elastancia arterial (Ea), Flujo pulmonar (FP), Presión arterial pulmonar media y de pulso (PAPm y PAPP), capacitancia arterial pulmonar (CAP), resistencia vascular pulmonar (RVP), resistencia pulmonar total (RPT), impedancia característica (Zc).

Media ± EEM.

\*P <0.05 vs. Basal

### 5.2.2. Cinética de la eliminación del CO<sub>2</sub>

Ninguno de los fármacos modificó significativamente los diferentes parámetros capnográficos.

### 5.2.3. Metabolismo y transporte del O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>

No se detectaron diferencias significativas en el metabolismo y transporte de O<sub>2</sub> durante la infusión de LSM y NT, excepto una disminución del CaO<sub>2</sub> asociado a la disminución de la [Hb]. Dicha caída de la [Hb] durante la infusión de los fármacos pudo haber evitado el aumento de la DO<sub>2</sub> secundario al aumento de FP.

Comparando la respuesta de ambos vasodilatadores, no se observaron diferencias significativas entre ambas drogas (Tabla 6).

	Basal LSM	LSM	Basal NT	NT
<i>Sangre arterial</i>				
pHa	$7.41 \pm 0.03$	$7.39 \pm 0.02$	$7.41 \pm 0.03$	$7.39 \pm 0.02$
PaO <sub>2</sub> , mmHg	$401 \pm 19$	$401 \pm 15$	$366 \pm 31$	$373 \pm 30$
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	$43 \pm 3$	$43 \pm 2$	$44 \pm 1$	$44 \pm 2$
Hb, g%	$10.0 \pm 0.2$	$9.5 \pm 0.2^*$	$10.0 \pm 0.4$	$9.0 \pm 0.2^*$
SaHbO <sub>2</sub> , %	100	100	100	100
CaO <sub>2</sub> , mL/dL	$14.6 \pm 0.4$	$14.0 \pm 0.3^*$	$14.5 \pm 0.5$	$13.2 \pm 0.2$
DO <sub>2</sub> , mL/min	$38.2 \pm 4.9$	$34.5 \pm 4.5$	$35.1 \pm 2.3$	$37.9 \pm 4.0$
VO <sub>2</sub> , mL/min	$4.2 \pm 0.4$	$3.6 \pm 0.5$	$4.4 \pm 1.0$	$3.0 \pm 0.2$
Lactato, meq/L	$2.9 \pm 0.3$	$3.1 \pm 0.2$	$2.9 \pm 0.2$	$3.2 \pm 0.2$
<i>Sangre venosa central</i>				
pHvc	$7.36 \pm 0.02f$	$7.31 \pm 0.02f$	$7.35 \pm 0.02f$	$7.35 \pm 0.03$
PvcO <sub>2</sub> , mmHg	$69 \pm 5f$	$72 \pm 5f$	$97 \pm 10f$	$113 \pm 10f$
PvcCO <sub>2</sub> , mmHg	$49 \pm 3f$	$51 \pm 2f$	$50 \pm 1f$	$49 \pm 2f$
SvcHbO <sub>2</sub> , %	$92 \pm 3f$	$95 \pm 2f$	$95 \pm 2f$	$98 \pm 1f$
CvcO <sub>2</sub> , mL/dL	$12.8 \pm 0.4f$	$12.5 \pm 0.4f$	$13.0 \pm 0.7f$	$12.1 \pm 0.3f$
Ca-vcO <sub>2</sub> , mL%	$1.8 \pm 0.3$	$1.5 \pm 0.3$	$1.52 \pm 0.4$	$1.0 \pm 0.1$
Pvc-aCO <sub>2</sub> , mmHg	$6.6 \pm 0.8$	$7.8 \pm 0.9$	$6.7 \pm 0.5$	$5.4 \pm 1.0$

**Tabla 6. Cambios en el metabolismo y transporte de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> durante la infusión de Levosimendan (LSM; n=8) y de Nitrendipina (NT; n=6).** CaO<sub>2</sub> y CvcO<sub>2</sub>: contenido arterial y venoso central de O<sub>2</sub>, respectivamente, DO<sub>2</sub> y VO<sub>2</sub>:

disponibilidad y consumo de O<sub>2</sub>, respectivamente, PaCO<sub>2</sub> y PvCO<sub>2</sub>: presión arterial y venosa central de CO<sub>2</sub>, respectivamente, PaO<sub>2</sub> y PvO<sub>2</sub>: presión arterial y venosa central de O<sub>2</sub>, respectivamente, Pv-aCO<sub>2</sub>: diferencia veno-arterial de la presión CO<sub>2</sub>. SaHbO<sub>2</sub> y SvcHbO<sub>2</sub>: saturación arterial y venosa central de la hemoglobina. (Basal: FiO<sub>2</sub> 1; HX: FiO<sub>2</sub> 0.1).

Media ± EEM.

† P <0.05 vs. sangre arterial de cada grupo

\*P <0.05 vs. basal de cada grupo

### 5.3. Efecto de la infusión de las drogas vasodilatadoras durante la HX normobárica

#### 5.3.1. Cambios hemodinámicos y de la poscarga arterial pulmonar dinámica

Durante la HX bajo infusión con LSM (LSM-HX) y NT (NT-HX) se alcanzó una presión estímulo para la VPH de 21 ± 2 mmHg y 22 ± 2 mmHg, respectivamente.

La infusión de LSM amortiguó el ascenso de la PAP media (15%) y pulsátil (5%) sin evitar una caída no significativa del FP (-16%). Ello se asoció con una hipotensión sistémica significativa (-30%). La Ea mostró un aumento no significativo (~45%) asociado a un aumento significativo de la Zc (30%), amortiguando el aumento del componente estacionario (~35% RVP y ~50% RPT) y pulsátil (~ -10% CAP) de la poscarga (P >0.05) (Tabla 7).

La infusión de NT amortiguó el ascenso de la PAP media (6%) sin evitar el aumento significativo de la PAP pulsátil (20%) que se asoció con una caída no significativa del FP junto con una hipotensión sistémica no significativa (-25%). La Ea mostró un aumento significativo (50%) asociado a un aumento significativo de la Zc (40%). En cuanto a la poscarga dinámica si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas, se observó una amortiguación preferentemente del componente estacionario (~47% RVP y ~36% RPT) con un aumento del componente pulsátil similar al producido por la HX (-27% CAP) (Tabla 7).

	<b>Basal HX</b>	<b>HX</b>	<b>Basal LSM</b>	<b>LSM-HX</b>	<b>Basal NT</b>	<b>NT-HX</b>
FP, mL/min	259 ± 23	222 ± 24*	246 ± 70	182 ± 20	244 ± 17	186 ± 9
Fc, lpm	195 ± 8	187 ± 11	192 ± 5	178 ± 10	213 ± 5#	195 ± 4*
VS, mL	1.35 ± 0.14	1.20 ± 0.15*	1.28 ± 0.13	1.02 ± 0.11	1.15 ± 0.09	0.95 ± 0.03
PAM, mmHg	57 ± 5	53 ± 3	44 ± 2§	31 ± 3*§	45 ± 2	35 ± 5§
PAPm, mmHg	8.0 ± 0.6	11.1 ± 0.9*	8.5 ± 0.8	9.6 ± 1.1	9.6 ± 0.7	10.2 ± 1.1
PAPP, mmHg	8.4 ± 0.5	11.0 ± 0.5*	7.7 ± 0.4	8.1 ± 0.8§	7.7 ± 0.3	9.2 ± 0.5*§
PVC, mmHg	3.4 ± 0.5	5.1 ± 0.7*	2.7 ± 0.3	4.4 ± 0.4*	2.9 ± 0.7	6.6 ± 0.7*#
PAI, mmHg	3.2 ± 0.3	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.4	4.0 ± 0.4	4.1 ± 0.3	3.7 ± 0.6
RVS, uW	211 ± 13	238 ± 25	156 ± 32	159 ± 21§	180 ± 14	154 ± 32
RVP, uW	19.7 ± 2.5	37.2 ± 4.9*	21.4 ± 4.4	30.7 ± 6.2	23 ± 3	37 ± 7
RPT, uW	31.2 ± 3.0	56.1 ± 6.8*	37.4 ± 5.2	56.0 ± 6.3	41 ± 5	56 ± 7
CAP, mL/mmHg	0.16 ± 0.02	0.11 ± 0.01*	0.17 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.11 ± 0.01
Zc, uW	9.1 ± 1.1	9.9 ± 1.1	6.5 ± 0.7	8.5 ± 0.5*	6.6 ± 0.5	9.2 ± 0.6*
Ea, mmHg/mL	6.2 ± 0.5	10.2 ± 1.1*	6.6 ± 0.8	9.8 ± 1.1	7.1 ± 0.6	10.9 ± 1.4*

**Tabla 7. Cambios en la hemodinamia y poscarga dinámica durante la hipoxia normobárica (HX; n=9), hipoxia bajo infusión de Levosimendan (LSM-HX; n=8) y bajo infusión de Nitrendipina (NT-HX; n=6). CAP: capacitancia arterial pulmonar; Ea: elastancia arterial; FP: flujo pulmonar; Fc: frecuencia cardíaca; PAM: presión arterial media; PAPm, PAPP: presiones arteriales pulmonar media y pulsátil, respectivamente; PVC y PAI: presión venosa central y auricular izquierda,**

respectivamente; RVS: resistencia vascular sistémica; RVP y RPT: resistencia vascular y pulmonar total, respectivamente; T presórico y cinético: trabajo sistólico presórico y cinético del VD, respectivamente; VS: volumen sistólico; Zc: impedancia característica.

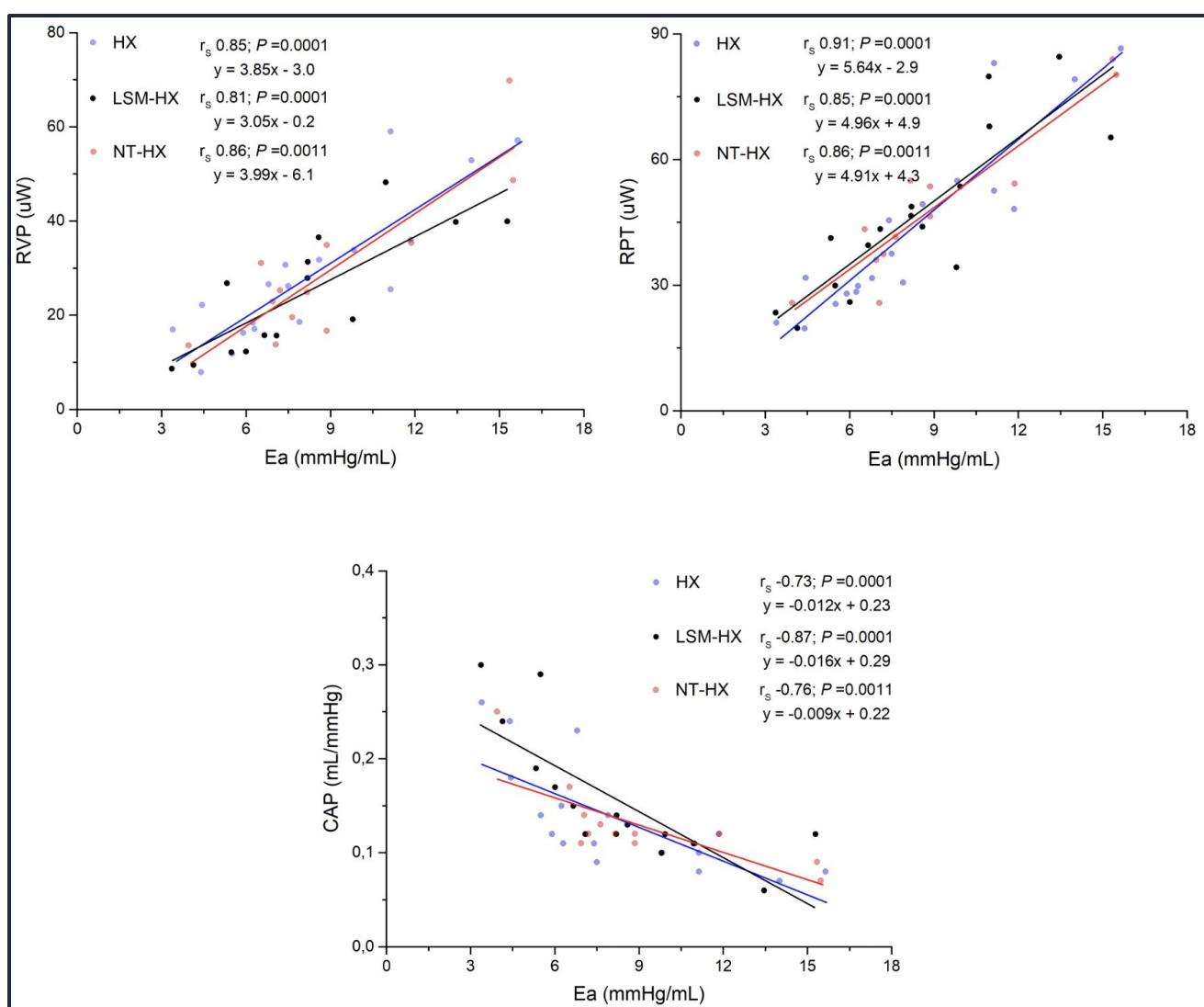
Media ± EEM.

\* $P < 0.05$  vs. Basal de cada grupo

§  $P < 0.05$  vs. HX

#  $P < 0.05$  LSM-HX vs. NT-HX

Al igual que en HX, tanto en LSM-HX como en NT-HX la Ea mostró una correlación significativa con cada uno de los componentes de la poscarga. No obstante, el grupo LSM-HX presentó una menor pendiente para el componente estacionario y mayor pendiente para el componente pulsátil que en el grupo HX (Figura 22). El grupo NT-HX mostró un comportamiento similar al grupo LSM-HX en la correlación Ea con la RPT. Sin embargo, las correlaciones de la Ea con RVP y Ea con CAP presentaron una pendiente similar al grupo HX.



**Figura 22. Correlaciones entre la elastancia arterial (Ea) y los diferentes componentes de la poscarga dinámica.**  
Resistencia vascular pulmonar (RVP), resistencia pulmonar total (RPT), capacitancia arterial pulmonar (CAP).

### 5.3.2. Análisis de las ondas de presión y flujo y de la potencia ventricular y acoplamiento ventriculo-arterial

La infusión del LSM durante la HX determinó un 15% de aumento de la PAP<sub>r</sub> con una menor ocupación temporal sistólica de la onda refleja (-11%) no significativos, sin cambios del índice de reflexión, IA, Ew y del coeficiente de emisión. Se observó una correlación significativa entre la PAPp y el IA y el Ew. No obstante, la pendiente de la PAPp-Ew fue menor en tanto que la pendiente PAPp-IA fue mayor que el grupo HX. El coeficiente de reflexión no mostró cambios significativos. En cuanto a la potencia ventricular, se produjo una caída de la W<sub>T</sub> ~23% a expensas de la WQ (~40%) sin cambios significativos de la WP (~-4%). Ello se acompañó de una caída relativa de la WQ<sub>o</sub> del 44% vs 22% de la WQ<sub>s</sub>. En cuanto a la WP, la WP<sub>o</sub> presentó una caída relativa del 30% vs un leve aumento del 9% de la WP<sub>s</sub>. La W<sub>o</sub> disminuyó un 30% a diferencia del aumento de la misma durante la HX ( $P < 0.05$ ) (Tabla 8 y Figuras 23 y 24). Ello se asoció con un aumento relativo significativo de la ETP (~40%) respecto a la HX y un aumento del ETR (~20%) que no alcanzó significación estadística. En cuanto al cociente W<sub>o</sub>/W<sub>T</sub> se logró amortiguar su aumento a tan sólo un 10% (Tabla 8 y Figura 25).

La infusión de la NT durante la HX determinó un aumento del IA ( $P = 0.1$ ) y del Ew ( $P = 0.02$ ). El aumento significativo de la Zc podría explicar la ausencia de significación estadística del aumento del IA a pesar del aumento de la onda refleja. En este caso el aumento de la PAPp solo se correlacionó significativamente con la Zc ( $r_s 0.6$ ;  $P = 0.04$ ). En cuanto a la potencia ventricular, se produjo una caída de la W<sub>T</sub> del 30% a expensas de la WQ (-40%) y de la WP (-10%). Comparando cada componente de la WQ, la caída relativa de la WQ<sub>o</sub> fue similar a la caída del WQ<sub>s</sub> (~ -46% y -40%, respectivamente). En cuanto a la WP, la WP<sub>o</sub> presentó una caída relativa leve del 11% que se acompañó con una caída del WP<sub>s</sub> del 21% (Tabla 8 y Figuras 23 y 24). En el análisis de los subcomponentes, la disminución de la W<sub>s</sub> (35%) predominó sobre la disminución de la W<sub>o</sub> (20%). Ello se asoció con un aumento del 35% del cociente W<sub>o</sub>/W<sub>T</sub>, un aumento relativo de la ETP (28%) pero sin cambios significativos del ETR (Tabla 8 y Figura 25).

	<b>Basal HX</b>	<b>HX</b>	<b>Basal LSM</b>	<b>LSM-HX</b>	<b>Basal NT</b>	<b>NT-HX</b>
WP, mW	$6.8 \pm 0.8$	$7.6 \pm 0.9$	$7.1 \pm 0.6$	$7.0 \pm 1.7$	$6.9 \pm 0.6$	$5.8 \pm 0.9$
WP <sub>o</sub> , mW	$1.8 \pm 0.2$	$1.9 \pm 0.2$	$1.9 \pm 0.2$	$1.2 \pm 0.3$	$1.7 \pm 0.1$	$1.5 \pm 0.2$
WP <sub>s</sub> , mW	$5.0 \pm 0.6$	$5.7 \pm 0.8$	$5.2 \pm 0.5$	$5.8 \pm 1.5$	$5.2 \pm 0.5$	$4.3 \pm 0.7$
WQ, mW	$14.6 \pm 4.3$	$11.7 \pm 3.3$	$15.6 \pm 3.7$	$10.5 \pm 5$	$11.9 \pm 2.4$	$6.1 \pm 0.8$
WQ <sub>o</sub> mW	$2.5 \pm 1.1$	$2.6 \pm 0.9$	$4.0 \pm 1.9$	$1.9 \pm 0.8$	$2.0 \pm 0.5$	$1.1 \pm 0.2^*$
WQ <sub>s</sub> mW	$12.1 \pm 3.3$	$9.2 \pm 2.4$	$11.6 \pm 2.6$	$8.6 \pm 4.3$	$9.8 \pm 1.8$	$5.0 \pm 0.9$
W <sub>o</sub> , mW	$21.3 \pm 5.0$	$19.4 \pm 4.1$	$22.7 \pm 3.9$	$17.6 \pm 6.6$	$18.7 \pm 2.8$	$11.9 \pm 1.5$
W <sub>s</sub> , mW	$4.2 \pm 1.3$	$4.35 \pm 1.1$	$4.2 \pm 0.8$	$2.8 \pm 0.6$	$3.7 \pm 0.6$	$2.8 \pm 0.2$
W <sub>T</sub> , mW	$17.1 \pm 3.8$	$15.0 \pm 3.1$	$18.2 \pm 3.3$	$14.3 \pm 5.6$	$15.0 \pm 2.3$	$9.1 \pm 1.4$
W <sub>ft</sub> , mW	$89 \pm 30$	$125 \pm 33^*$	$114 \pm 22$	$96 \pm 36$	$90 \pm 9$	$74 \pm 15$
W <sub>o</sub> /W <sub>T</sub> , %	$20 \pm 1.7$	$23.6 \pm 1.9^*$	$18.3 \pm 1.5$	$21.9 \pm 2.6$	$19.6 \pm 1.3$	$25.4 \pm 3.3$
ETR, %	$36 \pm 6$	$23 \pm 5^*$	$23 \pm 4$	$27 \pm 7$	$19 \pm 1.6\$$	$19 \pm 2.9$
ETP, mL.mW/min	$15 \pm 2$	$15 \pm 2$	$12 \pm 1$	$18 \pm 4$	$14 \pm 1$	$17 \pm 2$
PAP <sub>i</sub> , mmHg	$5.3 \pm 0.4$	$6.7 \pm 0.5^*$	$5.8 \pm 0.8$	$6.3 \pm 0.8$	$5.6 \pm 0.4$	$6.1 \pm 0.6$
PAP <sub>r</sub> , mmHg	$3.0 \pm 0.3$	$4.6 \pm 0.4^*$	$4.1 \pm 0.8$	$4.7 \pm 0.6$	$3.9 \pm 0.4$	$4.5 \pm 0.5$
PAP <sub>r</sub> /(PAP <sub>i</sub> + PAP <sub>r</sub> )	$0.36 \pm 0.01$	$0.4 \pm 0.01^*$	$0.40 \pm 0.01$	$0.43 \pm 0.01$	$0.41 \pm 0.01\$$	$0.42 \pm 0.01$
PAP <sub>r</sub> /PAP <sub>i</sub> , %	$57 \pm 3$	$69 \pm 4^*$	$67 \pm 4$	$74 \pm 2$	$70 \pm 3\$$	$73 \pm 4$
Coeficiente emisión ( $\gamma t$ )	$0.58 \pm 0.03$	$0.65 \pm 0.04$	$0.68 \pm 0.03\$$	$0.72 \pm 0.02$	$0.71 \pm 0.03\$$	$0.70 \pm 0.02$
Coeficiente de Reflexión	$1.83 \pm 0.11$	$1.55 \pm 0.10^*$	$1.53 \pm 0.09$	$1.36 \pm 0.04$	$1.44 \pm 0.05\$$	$1.40 \pm 0.07$

Ti, ms	56 ± 3	53 ± 3	55 ± 2	48 ± 2	55 ± 3	58 ± 8
Ts, ms	174 ± 8	169 ± 5	168 ± 4	158 ± 5*	153 ± 5	166 ± 4
Ttot, ms	313 ± 13	327 ± 18	317 ± 9	333 ± 22	282 ± 7#	310 ± 7*
Ti/Ttot, %	18 ± 2	17 ± 2	17 ± 1	15 ± 1	19 ± 1	19 ± 3
Ti/Ts, %	33 ± 2	32 ± 3	33 ± 1	30 ± 1	36 ± 1	35 ± 5
1-(Ti/Ts), %	67 ± 2	68 ± 2	67 ± 1	70 ± 1	64 ± 1	65 ± 5
Indice de Aumento	0.11 ± 0.03	0.20 ± 0.04*	0.23 ± 0.04	0.25 ± 0.05	0.20 ± 0.03	0.28 ± 0.04
Ew, mmHg.s	0.22 ± 0.08	0.44 ± 0.09*	0.25 ± 0.03	0.30 ± 0.07	0.22 ± 0.02	0.31 ± 0.02*

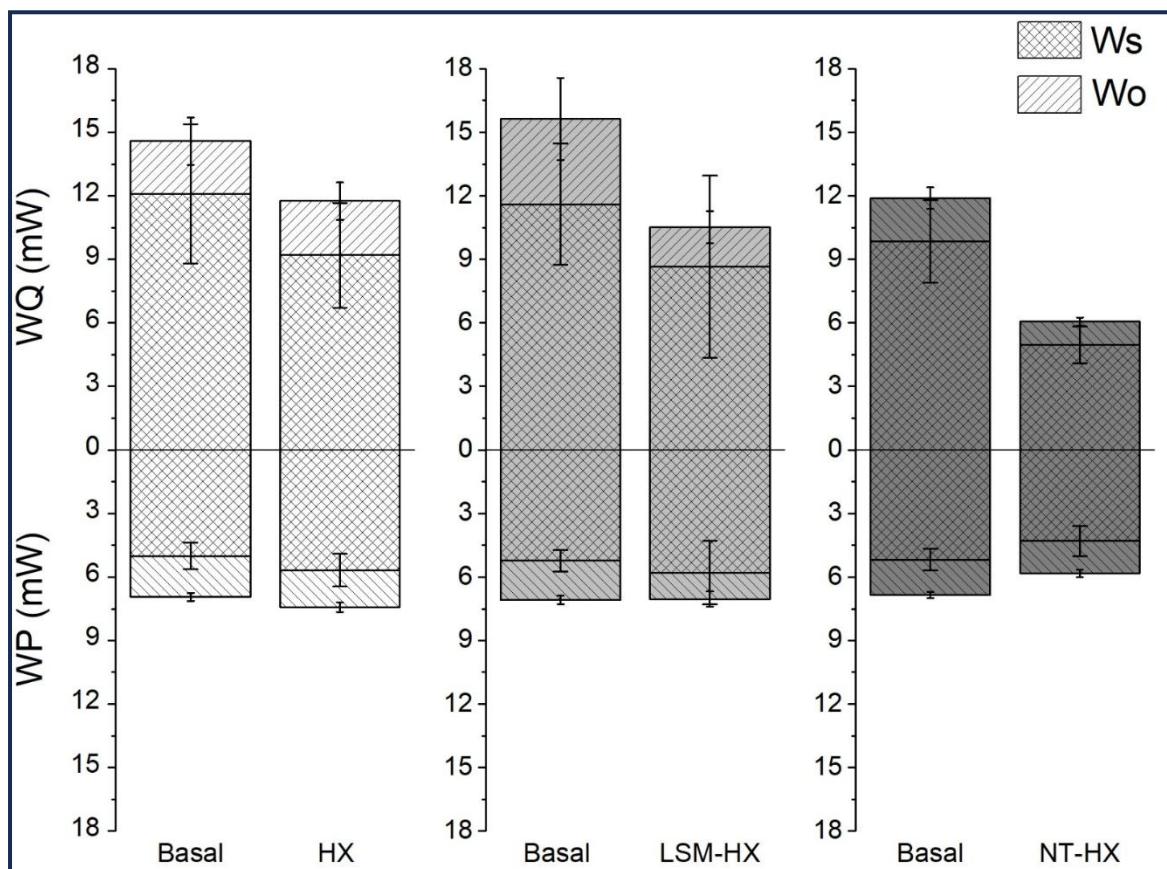
**Tabla 8. Cambios de las potencias, magnitud y timing de la onda refleja durante la hipoxia normobárica (HX; n=9), hipoxia bajo infusión de Levosimendan (LSM-HX; n=8) y bajo infusión de Nitrendipina (NT-HX; n=6).** ETP: eficiencia transpulmonar; ETR: cociente de trasmisión de energía; PAPb y PAPf: presión arterial pulmonar refleja e incidente, respectivamente; Ti, Ts, Ttot: tiempos incidente, sistólico y total, respectivamente; Ew: magnitud de la onda refleja; WP y WQ: potencia presórica y cinética, respectivamente; Wo y Ws: potencia total oscilatoria y estacionaria, respectivamente; WPs y WQs: potencia presórica estacionaria y potencia cinética estacionaria; WPo y WQo: potencia presórica oscilatoria y potencia cinética oscilatoria.

Media ± EEM.

\*P <0.05 vs. Basal de cada grupo

§ P <0.05 vs. HX

# P <0.05 LSM-HX vs. NT-HX



**Figura 23. Cambios absolutos de la potencia hidráulica pulmonar de los diferentes grupos durante la HX.** (componentes: cinético -WQ- y presórico -WP- y subcomponentes: estacionario -Ws- y oscilatorio -Wo-)

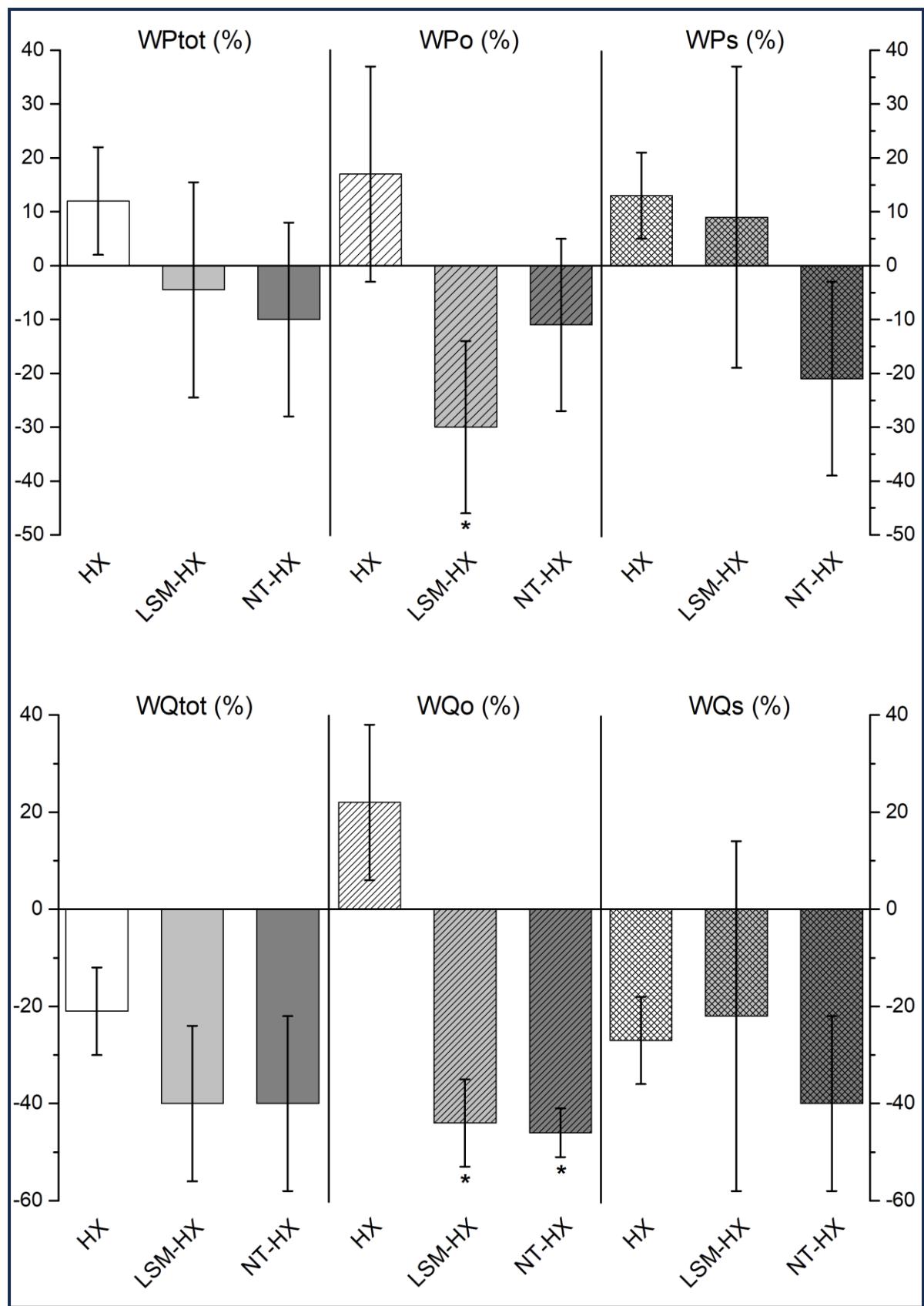
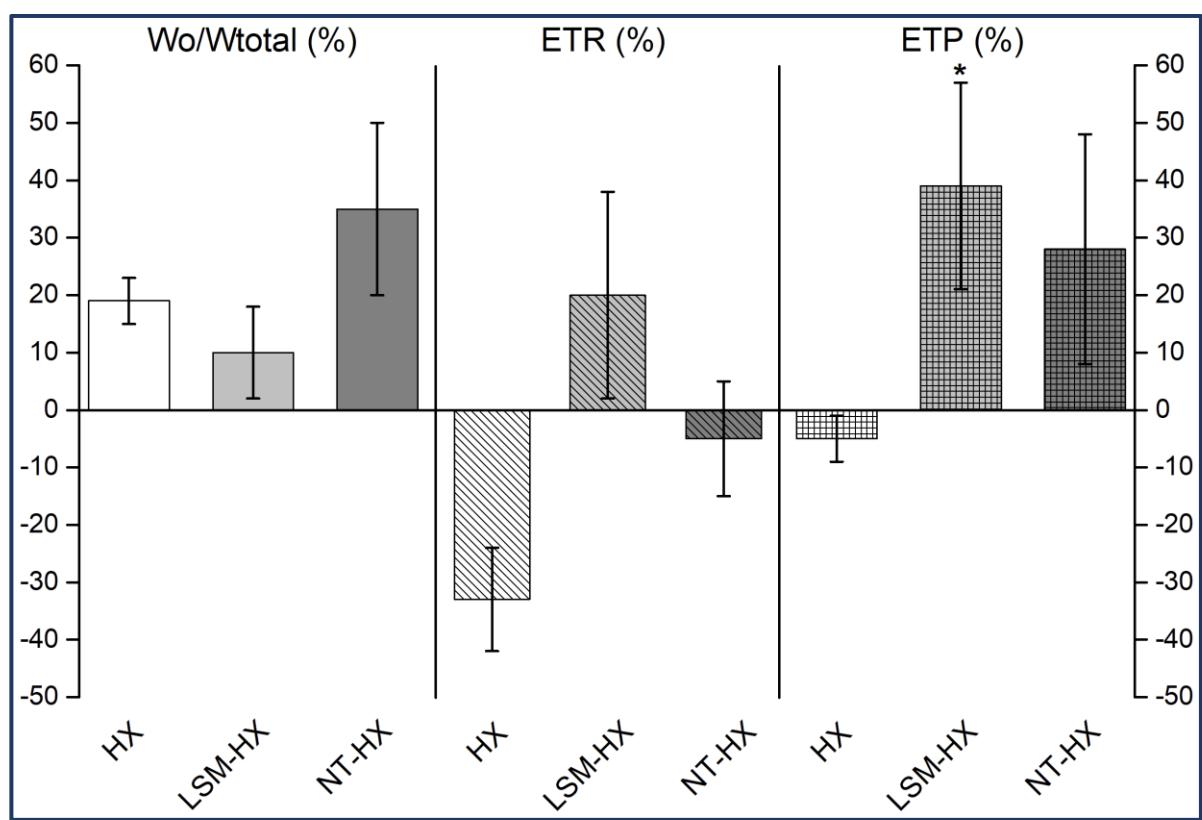


Figura 24. Gráfico de barras que muestra la variación relativa de la potencia presórica (WPTot) (arriba) y cinética (WQtot) (abajo) total y de sus componentes oscilatorio (WPO, WQO) y estacionario (WPs, WQs) en cada grupo experimental (\* $P < 0.05$  vs. HX).



**Figura 25.** Gráfico de barras que muestra la variación relativa del cociente potencia oscilatoria y potencia total (Wo/Wtotal), del cociente de trasmisión de energía (ETR) y de la eficiencia transpulmonar (ETP) en cada grupo experimental (\* $P < 0.05$  vs. HX).

### 5.3.3. Cinética de eliminación del CO<sub>2</sub>

La Tabla 9 resume el comportamiento de la cinética de eliminación del CO<sub>2</sub> para cada grupo experimental.

	<b>Basal</b>	<b>HX</b>	<b>Basal LSM</b>	<b>LSM-HX</b>	<b>Basal NT</b>	<b>NT-HX</b>
Vt, mL	20.6 ± 1.0	21.4 ± 1.2	20.6 ± 0.7	19.7 ± 1.2	20.2 ± 1	20.6 ± 0.5
Vdphys, mL	6.4 ± 0.4	6.4 ± 0.4	6.2 ± 0.3#	6.1 ± 0.4#	7.03 ± 0.23	7.3 ± 0.3§
Vdaw, mL	5.9 ± 0.3	5.7 ± 0.4	5.4 ± 0.4	5.5 ± 0.4#	6.2 ± 0.2	6.6 ± 0.2§
Vdalv, mL	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.1 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0.66 ± 0.12
Vdaw/Vt, %	28.8 ± 1.6	27 ± 1.8	26 ± 1.5#	28 ± 1#	31 ± 0.8	32 ± 0.7§
VdBohr	0.31 ± 0.01	0.3 ± 0.01	0.30 ± 0.01#	0.31 ± 0.01#	0.35 ± 0.02	0.35 ± 0.01§
VdEnghoff	0.51 ± 0.02f	0.45 ± 0.03f	0.55 ± 0.03f	0.50 ± 0.03f	0.53 ± 0.03f	0.44 ± 0.04*f
VAlv/FP	1.80 ± 0.20	2.43 ± 0.5*	1.68 ± 0.16	2.1 ± 0.15	1.68 ± 0.16	2.1 ± 0.13
PetCO <sub>2</sub> , mmHg	30 ± 1	28 ± 2	33 ± 1	30 ± 2#	34 ± 2	37 ± 2§
PACO <sub>2</sub> , mmHg	27 ± 1	25 ± 2	29 ± 1	27 ± 1#	31 ± 2	33 ± 2§
PECO <sub>2</sub> , mmHg	18 ± 1	18 ± 1	20 ± 0.6	18.7 ± 0.9	20 ± 1	21 ± 1
VCO <sub>2</sub> , mL/min	15.6 ± 1.5	16.3 ± 1.7	16.9 ± 0.9	15.2 ± 1.5	16.7 ± 1.9	18.3 ± 2
VCO <sub>2</sub> br/Vt	0.028 ± 0.002	0.028 ± 0.002	0.031 ± 0.002	0.028 ± 0.002	0.028 ± 0.002	0.030 ± 0.002
VM, mL/min	560 ± 26	570 ± 25	557 ± 40	551 ± 50	594 ± 30	600 ± 30
VM/VCO <sub>2</sub>	37.5 ± 2.0	36.8 ± 2.2	33.7 ± 2	36.7 ± 2	37 ± 3	34 ± 2
SV-II, mmHg/mL	5.25 ± 0.37	4.97 ± 0.61	5.4 ± 0.15	5.1 ± 0.4	5.8 ± 0.25	6.1 ± 0.6
SnV-II, mL <sup>-1</sup>	0.31 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.26 ± 0.01§	0.27 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.29 ± 0.02
SV-III, mmHg/mL	0.41 ± 0.05	0.36 ± 0.07	0.49 ± 0.08	0.49 ± 0.15	0.57 ± 0.10	0.84 ± 0.13§
SnV-III, mL <sup>-1</sup>	0.024 ± 0.004	0.022 ± 0.005	0.024 ± 0.004	0.026 ± 0.01	0.029 ± 0.01	0.040 ± 0.01§
SV-III/SV-II	0.080 ± 0.011	0.074 ± 0.015	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.02	0.096 ± 0.02	0.143 ± 0.02§
VI/VT, %	21 ± 1	19 ± 1	17 ± 2	17 ± 2#	20 ± 1	27 ± 3§
VII/VT, %	24 ± 2	23 ± 1	28 ± 1#§	28 ± 2§	24 ± 1	26 ± 2
VIII/VT, %	56 ± 2	59 ± 2	55 ± 2	54 ± 3	56 ± 1	48 ± 3§

**Tabla 9. Cambios en la cinética de eliminación del CO<sub>2</sub> en la hipoxia normobárica (HX; n=9), hipoxia bajo infusión de Levosimendan (LSM-HX; n=8) y bajo infusión de Nitrendipina (NT-HX; n=6).** PACO<sub>2</sub>, PECO<sub>2</sub>, PetCO<sub>2</sub>: presión alveolar, espiratoria media y de fin de inspiración de CO<sub>2</sub>, respectivamente, VCO<sub>2</sub>: volumen exhalado de CO<sub>2</sub> minuto, VCO<sub>2</sub>br/Vt: cociente volumen CO<sub>2</sub> espirado en un ciclo respiratorio/Vt, VDalv, VDaw, VDphys: volumen de espacio muerto alveolar, de la vía aérea y fisiológico, respectivamente, VM: ventilación minuto, VM/VCO<sub>2</sub>: equivalente de CO<sub>2</sub>, Vt: volumen corriente, VI/VT, VII/VT y VIII/VT: porcentaje del volumen corriente que corresponde a la fase I, II y III respectivamente, SV-II, SV-III: pendiente de la fase II y III, respectivamente, SnV-II, SnV-III: pendiente de la fase II y III normalizadas. (Basal: FiO<sub>2</sub> 1; HX: FiO<sub>2</sub> 0.1).

Media ± EEM

f P <0.05 vs. VdBohr en cada condición experimental

\*P <0.05 vs. Basal de cada grupo

§ P <0.05 vs. HX

# P <0.05 vs. NT-HX

Durante la infusión del LSM se produjo un aumento del cociente Valv/FP global (~25%) por reducción del FP similar a las otras 2 condiciones experimentales, lo cual no generó cambios significativos en los diferentes parámetros de la cinética del CO<sub>2</sub>.

La NT determinó una reducción significativa del VdEnghoff (~-20%, espacio muerto ficticio por shunt y V/Q bajo) durante la HX a pesar del aumento del cociente Valv/FP global (~25%) por reducción del FP. Ello se asoció con cambios no significativos de la cinética del CO<sub>2</sub> (aumento del VCO<sub>2</sub> ~10%; aumento de la PetCO<sub>2</sub>, PACO<sub>2</sub>, PECO<sub>2</sub> ~8-10%; reducción del equivalente de CO<sub>2</sub> ~9%).

Comparando los diferentes grupos, se destacan algunas diferencias significativas en la cinética del CO<sub>2</sub>. Si bien los valores basales del grupo NT-HX mostraron algunas diferencias no significativas con los otros 2 grupos, durante la HX el aumento de estas diferencias alcanzó significación estadística: aumento del espacio muerto fisiológico, PetCO<sub>2</sub> y PACO<sub>2</sub> respecto al grupo HX y LSM-HX. Aumento significativo de la SV-III, SnV-III y cociente SV-III/SV-II junto con un aumento del VI/VT y una reducción del VIII/VT del grupo NT-HX respecto al grupo HX.

### 5.3.4. Metabolismo y transporte del O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>

La tabla 10 resume los cambios absolutos de los diferentes parámetros de transporte de los gases respiratorios de las 3 condiciones experimentales.

En el grupo LSM-HX se produjo una caída significativa de la PaO<sub>2</sub> y PvcO<sub>2</sub>, CaO<sub>2</sub> y CvcO<sub>2</sub> así como de la DO<sub>2</sub> asociado a un incremento significativo del VO<sub>2</sub> y de la Ca-vcO<sub>2</sub>. A nivel del transporte de CO<sub>2</sub>, no hubieron cambios significativos de la PaCO<sub>2</sub> y PvcCO<sub>2</sub>. El gradiente Pvc-aCO<sub>2</sub> aumentó, aunque sin alcanzar significación estadística. Si bien la [Hb] disminuyó en forma similar al grupo HX (~0.4 g%), en este caso alcanzó significación estadística. La [lactato] arterial presentó un aumento no significativo.

En el grupo NT-HX se produjo una caída significativa de la PaO<sub>2</sub> y PvcO<sub>2</sub>, CaO<sub>2</sub> y CvcO<sub>2</sub> así como de la DO<sub>2</sub> sin cambios significativos del VO<sub>2</sub> y de la Ca-vcO<sub>2</sub>. A nivel del transporte de CO<sub>2</sub> se produjo una caída significativa de la PaCO<sub>2</sub> y PvcCO<sub>2</sub> sin modificaciones del gradiente Pvc-aCO<sub>2</sub>. La [Hb] disminuyó (~1.0 g%) y la [lactato] arterial aumentó significativamente.

	Basal HX	HX	Basal LSM	LSM-HX	Basal NT	NT-HX
<i>Sangre arterial</i>						
pHa	7.40 ± 0.02	7.41 ± 0.02	7.41 ± 0.03	7.39 ± 0.02	7.41 ± 0.03	7.42 ± 0.03
PaO <sub>2</sub> , mmHg	363 ± 35	36 ± 4*	401 ± 19	31 ± 2*	366 ± 31	29 ± 1*
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	39.0 ± 2.8	34.8 ± 2.2*	43 ± 3	41 ± 2	44 ± 1	38 ± 2*
Hb, g%	9.4 ± 0.4	9.0 ± 0.5	10.0 ± 0.2	9.5 ± 0.2*#	10.0 ± 0.4	8.9 ± 0.1*
SaHbO <sub>2</sub> , %	100	56 ± 8*	100	56 ± 8*	100	47 ± 2*
CaO <sub>2</sub> , mL/dL	13.9 ± 0.6	6.8 ± 0.7*	14.6 ± 0.4	7.1 ± 0.9*	14.5 ± 0.5	5.7 ± 0.3*
DO <sub>2</sub> , mL/min	34.5 ± 3.7	12.5 ± 1.7*	38.2 ± 4.9	15.7 ± 3.1*	35.1 ± 2.3	10.3 ± 1.1*
VO <sub>2</sub> , mL/min	4.32 ± 0.85	3.84 ± 0.31	4.2 ± 0.4	7.3 ± 0.8*§#	4.4 ± 1.0	3.9 ± 0.5
Lactato, meq/L	2.0 ± 0.3	2.5 ± 0.3	2.9 ± 0.3	3.5 ± 0.6§	2.9 ± 0.2	4.9 ± 0.2*§
<i>Sangre venosa central</i>						
pHvc	7.35 ± 0.02f	7.37 ± 0.03f	7.36 ± 0.02f	7.36 ± 0.03f	7.35 ± 0.02f	7.37 ± 0.03
PvcO <sub>2</sub> , mmHg	87 ± 11	22 ± 2*	69 ± 5f	23 ± 4f*	97 ± 10f	21 ± 2*f
PvcCO <sub>2</sub> , mmHg	45.3 ± 2.8f	40.0 ± 2.8f	49 ± 3f	49 ± 3f§	50 ± 1f	45 ± 3f
SvcHbO <sub>2</sub> , %	95 ± 2	48 ± 8*	92 ± 3f	20 ± 2f*	95 ± 2f	33 ± 2f*

CvcO <sub>2</sub> , mL/dL	12.2 ± 0.5	4.6 ± 0.9*	12.8 ± 0.4f	2.6 ± 0.3f*	13.0 ± 0.7f	3.3 ± 0.6f*
Ca-vcO <sub>2</sub> , mL%	1.65 ± 0.3	2.0 ± 0.5	1.8 ± 0.3	4.5 ± 0.7*	1.52 ± 0.4	2.3 ± 0.6
Pvc-aCO <sub>2</sub> , mmHg	6.2 ± 1.2	4.5 ± 1.0	6.6 ± 0.8	8.6 ± 1.3§	6.7 ± 0.5	6.3 ± 1.6

**Tabla 10. Cambios en el metabolismo y transporte de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> durante la hipoxia normobárica (HX; n=9), hipoxia bajo infusión de Levosimendan (LSM-HX; n=8) y bajo infusión de Nitrendipina (NT-HX; n=6).** CaCO<sub>2</sub>, CvcCO<sub>2</sub>: contenidos sanguíneos arterial y venoso central de CO<sub>2</sub>, respectivamente, CaO<sub>2</sub> y CvcO<sub>2</sub>: contenido arterial y venoso central de O<sub>2</sub>, respectivamente, DO<sub>2</sub> y VO<sub>2</sub>: disponibilidad y consumo de O<sub>2</sub>, respectivamente, PaCO<sub>2</sub> y PvcCO<sub>2</sub>: presión arterial y venosa central de CO<sub>2</sub>, respectivamente, PaO<sub>2</sub> y PvcO<sub>2</sub>: presión arterial y venosa central de O<sub>2</sub>, respectivamente, Pv-aCO<sub>2</sub> y Cvc-aCO<sub>2</sub>: diferencia veno-arterial de la presión y del contenido de CO<sub>2</sub>, respectivamente. SaHbO<sub>2</sub> y SvcHbO<sub>2</sub>: saturación arterial y venosa central de la hemoglobina. (Basal: FiO<sub>2</sub> 1; HX: FiO<sub>2</sub> 0.1).

Media ± EEM.

f P <0.05 vs. sangre arterial de cada grupo

\*P <0.05 vs. basal de cada grupo

§ P <0.05 vs. HX

# P <0.05 LSM vs. NT

Comparando los 3 grupos (HX vs. LSM-HX vs. NT-HX), se destaca el mayor VO<sub>2</sub> durante la HX del grupo LSM-HX respecto al grupo HX y NT-HX (P <0.05). A nivel del transporte de CO<sub>2</sub>, el grupo LSM-HX presentó valores basales de PaCO<sub>2</sub> y PvcCO<sub>2</sub> significativamente mayores al grupo HX, al igual que la PvcCO<sub>2</sub> y del gradiente de la PCO<sub>2</sub>. La PaCO<sub>2</sub> y PvcCO<sub>2</sub> basales del grupo NT-HX fueron significativamente mayores al grupo HX. El aumento de la [lactato] arterial del grupo NT-HX durante la HX fue mayor que la del grupo HX (P <0.05).

# Capítulo 6. Análisis y discusión

Se analizó en un modelo *in vivo* de HP aguda secundario a HX global normobárica el efecto del LSM sobre la respuesta hemodinámica y el intercambio gaseoso en comparación con NT.

La HX global normobárica determinó un aumento significativo de la poscarga dinámica ventricular (HP aguda hipoxica) con una caída del gasto cardíaco y peoría de la eficiencia ventricular derecha, sin afectar los diferentes parámetros capnográficos y de la cinética del CO<sub>2</sub> a pesar de una caída de la relación Valv/FP.

La infusión de LSM evitó el aumento de la poscarga pulsátil y amortiguó el aumento de la poscarga estacionaria preservando la eficiencia del VD, sin deteriorar el intercambio gaseoso durante la HX.

La infusión de NT evitó únicamente el aumento de la poscarga estacionaria, sin impedir el aumento significativo de poscarga pulsátil lo que afectó en forma moderada la eficiencia del VD. Si bien hubo modificaciones en la morfología del capnograma, ello no afectó significativamente el intercambio gaseoso durante la HX.

## 6.1. HX normobárica y estrategia del modelo empleado

La VPH optimiza la relación VAlv/Q para mejorar la captura de O<sub>2</sub> cuando la HX es focal o la ventilación está distribuida de manera desigual, como en las atelectasias o en enfermedades pulmonares crónicas. Sin embargo, en situaciones de HX global (hipobárica secundaria al ascenso a gran altitud o normobárica secundaria a una FiO<sub>2</sub> <0.21), la VPH se generaliza y produce una elevación de la PAP que, si se exagera, puede causar insuficiencia cardíaca derecha aguda asociada a una distribución del flujo sanguíneo pulmonar desigual, lo que podría contribuir al desarrollo de HAPE al generar sobreperfusión regional (85–88).

La magnitud de la VPH varía entre los individuos y entre las especies, dependiendo del grado de muscularización de los vasos pulmonares (relacionado con el grado de desarrollo de ventilación colateral mediante los poros de Kohn y los conductos de Lambert) y de la altitud donde viven (los animales nativos y adaptados a altitudes elevadas presentan una respuesta a la hipoxia leve o nula), así como del grado de HX. Aquellas especies con ventilación colateral desarrollada podrían contrarrestar un desajuste entre ventilación y perfusión provocado por la HX regional al mover aire normóxico a través de las vías de ventilación colateral hacia la región hipoxica en lugar de alterar la perfusión; y, como consecuencia, estas especies se caracterizan por tener AP menos muscularizadas. De esta manera la VPH es intensa en cerdos, caballos y bovinos, moderada en roedores, conejos y humanos y muy pequeña en perros, cobayos y llamas (89). Para desencadenar la VPH, se eligió una HX global mediante descenso de la FiO<sub>2</sub> (HX global normobárica) en conejos debido a que el conejo (al igual que el ser humano) es un animal hiporespondedor a la HX debido a la presencia de una ventilación colateral muy desarrollada asociada a una menor muscularización arterial (90–92).

Se emplearon conejas hembra para evitar la variabilidad de la respuesta del VD a la VPH teniendo en cuenta la existencia de un dimorfismo sexual de la tolerancia del VD al aumento de poscarga (93). En ese sentido se ha demostrado que las hembras tienen una mejor función del VD y toleran mejor el aumento de la poscarga que los machos lo que sería dependiente de la acción de los estrógenos sobre el miocardio tanto por vía genómica como no genómica (94).

La medición directa de la PAP y FP determinó la necesidad de abrir el tórax y el pericardio. Si bien no fue posible analizar los efectos de la toracotomía y pericardiotomía sobre la hemodinamia, en un modelo de

embolia pulmonar en cerdos, se reportó un descenso de la PAPm y PAM significativo y del GC no significativo luego de la esternotomía. La apertura del tórax y pericardio no modificó la PVC, la presión capilar pulmonar ni la RVP. La pérdida de las fuerzas restrictivas de la pared torácica, junto con la presión positiva por la ventilación mecánica, provocan la expansión pulmonar. En consecuencia, aumenta el área perfundida, una proporción mayor del pulmón pasa a encontrarse en la zona 3 de West y por ende la PAP disminuye. Tanto la función del VD como del VI no presentaron diferencias significativas luego de la apertura del tórax y pericardio (95).

En el presente trabajo se analizó los efectos del LSM sobre la hemodinamia y el intercambio gaseoso en comparación con la NT (calcio-antagonista de segunda generación perteneciente al grupo de las dihidropiridinas, con acción predominantemente vasodilatadora periférica y mínimos efectos a nivel miocárdico), en un modelo *in vivo* de HP aguda secundario a la hipoxia global normobárica ( $\text{FiO}_2$  10%). El motivo de comparar al LSM con la NT surge de las diferencias en la eficacia vasodilatadora pulmonar, selectividad pulmonar y selectividad por el  $\text{O}_2$  de ambas drogas. La obtención de las curvas dosis-respuesta *in vitro* de anillos de arteria pulmonar y sistémica expuestos a diferentes drogas vasodilatadores en normoxia e hipoxia permite estimar la eficacia vasodilatadora (Emax: efecto vasoactivo máximo expresado como porcentaje de la respuesta contráctil inicial) y el grado de selectividad pulmonar y al oxígeno (influencia del  $\text{O}_2$  sobre la respuesta vasodilatadora en las AP de resistencia -sitio principal de la VPH-). De esta manera se compararon los efectos del LSM (eficacia y potencia vasodilatadora pulmonar similares a la circulación sistémica con moderada selectividad a la HX y moderada selectividad sobre las AP de resistencia vs AP de conducción), con la NT (alta selectividad sistémica, baja eficacia vasodilatadora pulmonar y efecto vasodilatador no está influenciado por el  $\text{O}_2$ ), en un modelo *in vivo* (conejo) de vasoconstricción pulmonar hipódrica secundario a la hipoxia global normobárica ( $\text{FiO}_2$  10%). Las propiedades distintivas de selectividad del LSM (vasodilatación pulmonar ~ sistémico; mayor eficacia vasodilatadora sobre AP de resistencia vs de conducción y mayor eficacia vasodilatadora en normoxia) tendrían ventajas hemodinámicas (mantenimiento AVA y eficacia del VD) y sobre el intercambio gaseoso (abolición parcial de la VPH) (15–17).

## 6.2. Efecto de la infusión de drogas vasodilatadoras

### 6.2.1 Hemodinamia

Se comparó el efecto del LSM y NT como vasodilatadores de la circulación pulmonar y sistémica. Ambos fármacos determinaron una reducción significativa del componente estacionario de la poscarga (RPT), sin diferencia significativa entre ambos. La infusión de LSM determinó además un aumento significativo de la CAP, sin cambios en la PAM ni en la PAP. Siendo un agente inotrópico positivo, llama la atención la ausencia de un aumento del GC durante la infusión del LSM. En perros sanos y anestesiados, Schwarte y col obtuvieron un aumento del GC a expensas de un aumento de la frecuencia cardíaca sin cambios en el VS empleando dosis elevadas de LSM (carga de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  e infusión hasta 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) (96). El empleo de dosis carga y de infusión menores junto con la escasa reserva cronotrópica de los conejos podrían explicar el GC mantenido durante la infusión de LSM.

Por el contrario, la NT determinó una hipotensión sistémica significativa acompañado de un aumento significativo del FP a expensas del VS, sin cambios en la PAPm ni en la CAP. El empleo de NT en pacientes hipertensos mostró una caída significativa de la PAM acompañada de un aumento en el GC y de la FC, acompañado de un aumento de la concentración plasmática de noradrenalina, sugiriendo una respuesta simpática refleja (97). El empleo de NT en individuos sanos mostró resultados similares, con una caída de la PAM y un aumento de la FC y el GC, aunque sin cambios en el SV (20,98). En nuestro modelo experimental en conejas el aumento preferente del VS secundario al aumento del inotropismo permitiría plantear la presencia

de una descarga adrenérgica refleja en respuesta a la hipotensión sistémica. La ausencia de una respuesta cronotrópica significativa podría deberse a la alta FC basal de los conejos. El efecto beneficioso del LSM sobre ambos componentes de la poscarga determina una mayor disminución de la poscarga del VD respecto a la NT y supondría una mejoría del acoplamiento ventrículo-arterial (79).

Estos resultados *in vivo* son concordantes con la respuesta *in vitro* del LSM y NT en anillos arteriales sistémicos (mesentérica) y pulmonar (AP distales) (15–17). Mientras que el LSM presentó una eficacia y potencia similares en ambos territorios, la NT mostró una eficacia y potencia significativamente menores por la AP de resistencia. Comparando los efectos del LSM y NT en las AP de resistencia, las curvas dosis-respuesta mostraron que tienen una potencia similar, pero con una eficacia vasodilatadora mayor del LSM (rango intermedio -50-85%) en comparación con la NT (rango bajo -<40-50%). (16) A ello hay que agregar una moderada selectividad del LSM por las AP de resistencia respecto de las AP de conducción.

En suma, el LSM muestra por un lado un perfil vasodilatador selectivo pulmonar, siendo beneficioso al preservar la circulación sistémica al tiempo que mejora el componente estacionario de la circulación pulmonar y por otro su preferencia por las AP distales, preservando la elasticidad de las AP de conducción, lo que explicaría una mejoría de la CAP (99).

### 6.2.2 Cinética de eliminación del CO<sub>2</sub>

Los parámetros capnográficos se mantuvieron relativamente estables luego de la infusión de ambas drogas vasodilatadoras. El Vdaw es un volumen relativamente fijo, observándose un aumento del mismo al aumentar el Vt o la PEEP, por lo que era esperable que los cambios hemodinámicos observados durante la infusión no lo modificaran. Los parámetros ventilatorios se mantuvieron estables durante la infusión de los fármacos, así como las propiedades elásticas del pulmón, esto se refleja por la ausencia de cambios en los parámetros que representan tanto la mecánica ventilatoria (S-VIII) como el porcentaje de shunt y V/Q bajo (VdEng) (65).

Luego de la infusión de NT, se observó una caída significativa del VAlv/FP a expensas del aumento significativo del FP, no observándose cambios en el resto de los parámetros capnográficos. Sin embargo, esta relación es global, no permitiendo medir las diferencias regionales V/Q. En el presente modelo no se estimó el FP sanguíneo efectivo (capnodinamia) es decir aquel que participa del intercambio gaseoso, lo que impidió analizar el efecto de la NT sobre el V/Q regional (100). Teniendo en cuenta que tanto la hipovolemia como la hipoperfusión pulmonar se asocia con un aumento del VDphys, se esperaría una disminución del mismo acompañando el aumento del FP asociado a la infusión de NT, así como un aumento del VCO<sub>2</sub> (65). La ausencia de cambios significativos en el VDphys y del VCO<sub>2</sub> en el grupo NT pese al aumento significativo del FP podría deberse a la poca selectividad pulmonar de la NT.

### 6.2.3 Metabolismo y transporte del O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>

El O<sub>2</sub> fluye desde el aire a través de los alvéolos y la sangre hacia los tejidos, siguiendo su gradiente de presión, mientras que el CO<sub>2</sub> se mueve en dirección opuesta, desde los tejidos hacia los alvéolos, también según su gradiente de presión. El O<sub>2</sub> que llega a las células luego de ser transportado por la sangre arterial es esencial para el proceso de fosforilación oxidativa, mediante el cual se produce la energía. La DO<sub>2</sub> depende del transporte sanguíneo del O<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub>) y el flujo sanguíneo (GC). El transporte sanguíneo se realiza de 2 formas, la mayoría unida a Hb y una menor proporción disuelto en plasma, la fórmula ya fue descrita anteriormente, pero de la misma surge que una caída de la Hb repercuta sobre el transporte de O<sub>2</sub>.

En el grupo NT, el aumento del FP supondría un aumento de la DO<sub>2</sub>, pero es contrarrestado por una caída significativa de la [Hb] lo que determina una disminución de la CaO<sub>2</sub> y de la Ca-vcO<sub>2</sub> sin cambios en el VO<sub>2</sub> (101). En el grupo LSM se observó una caída significativa de en la [Hb], aunque de menor entidad que en el

grupo NT, la cual determinó una caída significativa de la CaO<sub>2</sub> sin cambios en la DO<sub>2</sub>. Un estudio en perros mostró que la infusión de LSM aumentó la DO<sub>2</sub> a expensas de un aumento en el VS y GC, mientras que el VO<sub>2</sub> se mantuvo estable. Es de destacar que la dosis carga utilizada en este estudio fue 3 veces mayor a la del presente trabajo(102). En otro estudio del mismo grupo, donde se administraron dosis consecutivas de LSM, se observó un aumento significativo de la DO<sub>2</sub> asociado a un incremento del GC a expensas del aumento de la frecuencia cardíaca sin cambios en el VS (dosis carga de 10 µg/kg/min i.v. por 10 minutos e infusión 0.5 µg/kg/min). El aumento de la dosis de infusión a 1 µg/kg/min con igual dosis carga determinó un aumento significativo del VO<sub>2</sub> sistémico (3.8 a 4.1 mL.Kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) (96). Estos resultados, sugieren que la dosis óptima sería aquella que brinde los mejores resultados en la hemodinamia, sin generar grandes cambios en el metabolismo celular. A su vez, interesa destacar que el aumento de la DO<sub>2</sub> puede ocurrir en detrimento del VO<sub>2</sub> miocárdico cuando se produce a expensas de un aumento de la frecuencia cardíaca (determinante mayor del VO<sub>2</sub> miocárdico).

Para analizar el metabolismo del CO<sub>2</sub> y su cinética de eliminación, es necesario recordar que la eliminación depende no solo de su producción, sino también de la manera que es transportado en la sangre hasta llegar a los capilares pulmonares para ser eliminado por la ventilación. En reposo y en condiciones de normoxia la VCO<sub>2</sub> se relaciona con el VO<sub>2</sub> de manera que la VCO<sub>2</sub> no supera el VO<sub>2</sub> y por ende el cociente respiratorio (RQ: VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>) se mantiene <1. El rango fisiológico del RQ oscila entre 0.67 y 1.3 dependiendo del sustrato energético predominante utilizado (aminoácidos -RQ: 0.8-, carbohidratos -RQ: 1- y lípidos -RQ: 0.7-) y de algunas condiciones como la hiperventilación, sobrealimentación y acidosis que lo aumentan y viceversa. En situaciones de ejercicio anaeróbico o de shock donde el metabolismo se hace anaeróbico, el VCO<sub>2</sub> supera el VO<sub>2</sub>, aumentando abruptamente el cociente RQ por encima de 1 y acompañándose generalmente de un aumento de la [lactato] sanguíneo. El aumento de VCO<sub>2</sub> anaeróbico refleja la amortiguación del H<sup>+</sup> por el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> citosólico y plasmático lo que lleva a la formación de H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y su disociación en H<sub>2</sub>O y CO<sub>2</sub>. De acuerdo con la ecuación de Fick, el VO<sub>2</sub> y la VCO<sub>2</sub> son directamente proporcionales al GC y sus respectivas diferencias de los contenidos, Ca-vO<sub>2</sub> y Cv-aCO<sub>2</sub>, respectivamente. De esta forma, el cociente Cv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> podría ser un sustituto del cociente VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> o RQ independiente de las variaciones del flujo (ya que el GC está presente tanto en el numerador y el denominador de la fórmula). Valores del cociente Cv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> >1 podría identificar la presencia de metabolismo anaeróbico precozmente, incluso con lactatemia normal ( $\leq$ 2 meq/L) (103). Para el cálculo del contenido sanguíneo de CO<sub>2</sub> (CCO<sub>2</sub>) se utilizó la fórmula de Douglas. La fórmula utilizada se basa en el principio que el CCO<sub>2</sub> está relacionado con la PCO<sub>2</sub> en forma exponencial, reproduciendo la curva de equilibrio del CO<sub>2</sub>(104). A pesar de la excelente correlación con el método directo (método de Van Slyke) la secuencia de ecuaciones involucradas puede inducir a un error que al propagarse explicaría que un 5-10% de los gradientes calculados sean negativos. (105,106).

La infusión de ambas drogas vasodilatadoras determinó una disminución no significativa del CaCO<sub>2</sub>. Dicho efecto se podría explicar por la caída de la [Hb] observada en ambos grupos, sin cambios en el pH ni la PCO<sub>2</sub>. El impacto de la [Hb] en la capacidad de unión y transporte del CO<sub>2</sub> en la sangre generalmente no es tenido en cuenta debido entre otras cosas por el complejo cálculo del CCO<sub>2</sub>. En ese sentido un estudio reciente analizó mediante regresiones lineales el efecto de la [Hb], el pH arterial y la PaCO<sub>2</sub> en la capacidad de transporte del CO<sub>2</sub>. Se demostró que la anemia, acidosis e hipercapnia determinan un descenso del CCO<sub>2</sub> (107). El metabolismo aeróbico produce como residuo CO<sub>2</sub>, por esta razón se observa un aumento significativo de la PvCO<sub>2</sub> y caída de la PvO<sub>2</sub>, tanto en situación basal como luego de la infusión de las drogas vasodilatadoras. El aumento en la [CO<sub>2</sub>] venosa determina una caída significativa del pHvc, asociado a menor cantidad de ox-Hb, lo cual por efecto Haldane favorece la captación de CO<sub>2</sub> y en consecuencia el CvcCO<sub>2</sub> se mantiene similar al arterial (pese al aumento de la PvCO<sub>2</sub>). (108).

El cálculo del RQ mediante el cociente  $Cvc-aCO_2/Ca-vcO_2$  presenta varias limitaciones. El empleo de  $FiO_2$  altas y de muestras venosas centrales como sustituto de la sangre venosa mixta determina una menor precisión de las medidas (106). Ello podría explicar los valores elevados del RQ obtenidos en el grupo NT. El mantenimiento del  $VO_2$  sugeriría la presencia del metabolismo aeróbico a pesar de valores iniciales relativamente altos de lactato en sangre arterial que se mantuvo durante la infusión de NT. Ello permitiría plantear un origen de lactato no anaeróbico (ej.: mayor actividad glucolítica, alteraciones del metabolismo del piruvato o del aclaramiento metabólico de lactato) (109). Como se mencionó anteriormente según la ecuación de Fick existe una relación inversa entre el GC y el  $Cvc-aCO_2$ , para una  $VCO_2$  estable. Por ende, los estados de bajo GC resultan en una reducción en la capacidad de eliminar el  $CO_2$  producido a nivel tisular aumentando los gradientes de  $Cvc-aCO_2$  y  $Pvc-aCO_2$  (108). Observando los valores obtenidos durante la infusión del LSM el aumento del gradiente  $Pvc-aCO_2$  alertaría de una falsa situación de bajo flujo. Por el contrario, los valores estables de la  $Cvc-aCO_2$  traduciría una buena capacidad de eliminar el  $CO_2$  poniendo en evidencia los errores que se pueden cometer empleando en forma indistinta los gradientes de  $Cvc-aCO_2$  y  $Pvc-aCO_2$ .

Teniendo en cuenta que el gradiente veno-arterial de la  $PCO_2$  es el resultado de las interacciones en la producción de  $CO_2$  (aeróbico y anaeróbico), la curva de disociación del  $CO_2$  y el flujo sanguíneo a los tejidos, la anemia junto con un aumento del flujo sanguíneo durante la infusión de NT podría explicar un menor gradiente  $Pvc-aCO_2$  promedio con respecto a la infusión de LSM ( $P < 0.05$ ).

## 6.3. Efectos de la HX normobárica con y sin drogas vasodilatadoras

### 6.3.1 Hemodinamia

En los 3 grupos experimentales, se alcanzó una  $PsO_2$  durante la HX que aseguró la máxima eficiencia de la VPH (25-40 mmHg) (110). Esto se evidenció por el aumento significativo de la PAPm en el grupo HX. En la revisión realizada por Sylvester y col. se analizó el estímulo y respuesta de la VPH en diferentes estudios. Si se compara con trabajos donde se mantiene la HX por 5-10 minutos y se alcanza una presión estímulo similar ( $PsO_2 \sim 25$  mmHg), los resultados son similares en cuanto al aumento de la PAPm (27% del basal) (7). Se descartó la presencia de otros factores que modulan la VPH ya que se mantuvo la normocapnia y el pH en rango fisiológico. No se emplearon drogas anestésicas como el Propofol que potencialmente pueden determinar vasodilatación pulmonar (3).

La HX determinó un aumento significativo de la PAPm y de la PAPP lo que refleja un aumento de ambos componentes de la poscarga secundario a la VPH, por un lado, el aumento de la RVP y RPT y por otro la disminución de la CAP lo que explica el aumento de la Ea. La ausencia de cambios en la PAI no permite descartar cierto grado de venoconstricción asociado durante la VPH(111). Tanto la disminución del FP como del VS exacerbaron el aumento de la RVP/RPT y el descenso de la CAP, respectivamente. En un estudio en cerdos anestesiados, la exposición a una  $FiO_2$  7% determinó una caída del FP  $\sim 18\%$  y un aumento de la PVC  $\sim 50\%$  similar a nuestros resultados, excepto que la PAPm aumentó 3 veces más ( $\sim 90\%$  vs.  $\sim 30\%$ ) probablemente vinculado a la mayor muscularización de las AP en el cerdo (112). En otro estudio previo (también en cerdos anestesiados), la HX normobárica ( $FiO_2$  10% durante 15 min) determinó un aumento significativo de la PAPm (59%), RVP (42%) y presión auricular derecha (30%) con caída del gasto cardíaco (12%) (113).

La caída del FP podría ser secundario al aumento agudo de la poscarga y también podría estar asociado con el compromiso del VD secundario a la exposición de la HX aguda. En cuanto a la adaptación del VD al aumento agudo de la poscarga nuestro grupo demostró que a medida que aumenta la PAP sistólica se produce un

aumento de la contractilidad del VD hasta valores de PAP sistólica ~30 mmHg, lo que se pierde a mayores valores (114). En cuanto al efecto de la HX sobre la función del VD, existen múltiples estudios no invasivos (ecocardiografía) que evaluaron la función del VD en sujetos y animales expuestos a HX aguda secundaria a condiciones de alta montaña (HX hipobárica) o simulación de alta montaña (HX normobárica). Una revisión sistemática reciente que incluyó 12 estudios con HX normobárica y 25 estudios con HX hipobárica concluyó que la respuesta del VD a tal desafío no está completamente caracterizada y muchas veces resulta contradictoria, entre otras cosas por la heterogeneidad de las variables medidas (función sistólica y diastólica, parámetros morfológicos) y el grado y duración de la exposición a la HX (115). En general por debajo de los 15 minutos de exposición a FiO<sub>2</sub> entre 12-15% en sujetos sanos no se asocia a cambios ni de función ni morfológicos del VD. Conforme se prolonga la HX hasta los 150 minutos se produce sucesivamente la dilatación del VD con disminución del acoplamiento ventrículo-arterial (estimada por el cociente TAPSE/PAPs) y compromiso de la función diastólica (115,116). Ello fue confirmado en un estudio reciente donde se caracterizó la respuesta del VD a la HX aguda normobárica (8-10 minutos, FiO<sub>2</sub> 12%) mediante la obtención del bucle presión-volumen en sujetos sanos (117). Los autores concluyeron que la HX aguda aumentó el trabajo sistólico sin afectar el lusitropismo ni el AVA. Podemos plantear que en nuestro modelo la disminución del FP estaría asociada a la disminución de la función sistólica del VD secundaria a la HX. Finalmente cabe destacar que no se observó una clara activación simpática hipoxica, sino por el contrario en algunos animales la frecuencia cardíaca disminuyó durante la HX. Recientemente se reportó la presencia de activación simpática leve en ratas sometidas a HX normobárica pudiendo desarrollar edema pulmonar hipoxico (118). Los autores plantean la presencia de un fino balance de la activación simpática HX.

En cuanto al aumento de la carga pulsátil producido por la HX, surge claramente un aumento predominante de la onda refleja, ya que la Zc (impedancia incidente en ausencia de reflexión de ondas) no tuvo cambios significativos. Todos los parámetros que cuantifican la magnitud de la onda refleja ilustran un aumento significativo de la misma evidenciando un mismatch o desajuste en la Zc hacia la periferia asociada a la VPH. El tiempo de retorno de la onda refleja se mantuvo constante lo que podría descartar un corrimiento proximal significativo de los sitios de reflexión y/o aumento de la velocidad de la onda de pulso. Ello se asoció con una caída de la WQ<sub>s</sub> predominante y un aumento de la W<sub>o</sub> compartido entre el componente presórico y cinético, cuya proporción respecto a la W<sub>T</sub> aumentó significativamente un 20%. Asimismo, se produjo una caída significativa del ETR. Ambos elementos ilustran por un lado la ineficiencia arterial para amortiguar la pulsatilidad de la presión y flujo y por otro la ineficiencia del VD en la trasmisión de la potencia hidráulica generada a la circulación pulmonar. La ETP no sufrió cambios significativos reflejando un costo en potencia de producir 1L/min de FP similar.

Es de destacar que debido a las diferencias en el FP (20 veces menor) y sección de la AP del conejo (100 veces menor) respecto al ser humano, la velocidad de la sangre resulta 5 veces más rápida lo que determinó una proporción de la WQ respecto a la total significativamente mayor (70% vs 7%). Sin embargo, la proporción de la W<sub>o</sub>/W<sub>T</sub> fue menor (~20% vs. 30% en el ser humano y perro) (22)

La infusión de las drogas vasodilatadoras no impidió la caída del FP durante la HX que se acompañó de una hipotensión sistémica significativa, lo que evidencia una acción vasodilatadora sistémica concomitante (16). Si bien ambas drogas amortiguaron el aumento de la PAPm, el análisis más profundo de la hemodinamia revela claras diferencias entre ambos vasodilatadores.

El LSM amortiguó el ascenso de la PAPP con una clara reducción del componente pulsátil (CAP) y un aumento no significativo de la RVP y RPT. Ello se logró a pesar de un aumento de la Zc lo que podría explicar que la Ea aumentó en un 45% (vs. 62% en la HX), no alcanzando significación estadística. En concordancia, las

pendientes de las correlaciones entre cada uno de los componentes de la poscarga y la Ea presentaron diferencias con el grupo HX. El aumento de la Zc podría explicarse debido a una reducción de la sección de la AP secundario a la reducción de la PAPm. La caída del FP a pesar del empleo del LSM durante la HX, pone de manifiesto el efecto inotrópico negativo predominante de la HX sobre el miocardio. No obstante, en un modelo de HX aguda porcino ( $\text{FIO}_2$  10% por 15 min) el LSM atenuó la VPH (disminuyó la PAPm y la RVP) manteniendo el GC empleando dosis similares a las del presente estudio (113).

En nuestro modelo el efecto más importante del LSM durante la HX fue evitar el aumento de la magnitud de la onda refleja acompañado de una menor ocupación temporal sistólica de la misma lo que podría significar una reducción en la velocidad de la onda de pulso. Ello concuerda con una reducción significativa de la  $W_o$  global respecto a la HX. La reducción de la  $W_T$  explica el leve aumento del % $W_o$ , no obstante, no impidió el aumento significativo de la ETP respecto a la HX a pesar de la caída del FP. El ETR tuvo una tendencia a aumentar. Nuestro grupo ha trabajado en el estudio de la adaptación del VD y del acoplamiento ventrículo-arterial durante la HTP pasiva (occlusión mecánica) y activa (mediante la infusión de fenilefrina y endotoxemia) ((119–121). En ese sentido, hemos demostrado que la HP moderada genera un aumento de la performance del VD independientemente de la activación o no del músculo liso vascular (MLV) de la arteria pulmonar. Analizando la función arterial, la poscarga dinámica y la interacción ventrículo-arterial, hemos demostrado que la activación del MLV disminuye isobáricamente el componente pulsátil de la poscarga, mejorando la transferencia de energía desde el VD al árbol pulmonar (disminución de la relación  $W_o/W_T$  y aumento de la ETR). Es posible plantear que el aumento de la Zc podría estar involucrado en amortiguar la mejoría de la eficiencia ventrículo-arterial observada en nuestro modelo de HX normobárica.

La NT amortiguó el ascenso de la PAPm durante la HX en casi su totalidad. No obstante, su falta de selectividad pulmonar determinó una hipotensión sistémica severa que se acompañó de una caída del FP. La ausencia de efectos inotrópicos negativos de la NT aleja la posibilidad de un efecto inotrópico negativo asociado por el empleo de la NT. El aumento de la Zc junto con una reducción de la CAP similar a la HX, determinó un aumento significativo de la Ea. Ello concuerda con la obtención de una pendiente similar de la correlación Ea-CAP al grupo HX y la correlación significativa con la PAPp (122). La ausencia de efectos significativos a nivel de la carga pulsátil podría estar vinculado a un efecto venodilatador concomitante (123). En cuanto a la potencia ventricular, la disminución predominante de la  $W_s$  respecto a la  $W_o$  podría explicar un aumento relativo de la  $W_o/W_T$  concomitante con un aumento relativo de la ETP, sin cambios en el ETR.

### 6.3.2 Cinética del CO<sub>2</sub>

Los parámetros que mejor ilustran cambios en la cinética del CO<sub>2</sub> vinculados con el FP fueron estudiados *in vivo* en pacientes antes, durante y después de circulación extracorpórea, demostrándose que el mejor parámetro que se relaciona con el FP es el VCO<sub>2</sub>br (a mayor FP, mayor eliminación de CO<sub>2</sub>) (124). En cuanto a las pendientes SV-II y SV-III, si bien ambas aumentan en forma proporcional con el aumento del FP, cuando se normalizaron con la PACO<sub>2</sub> no mostraron cambios significativos. En otro estudio del mismo grupo realizado en cerdos anestesiados se evidenció que los cambios del FP y la PAP afectan principalmente la morfología del VCap (especialmente el área bajo la curva -VCO<sub>2</sub>br- y la SnV-III) manteniendo constante la ventilación y el metabolismo (112). La exposición a HP secundaria a HX normobárica ( $\text{FiO}_2 \sim 7\%$ ) determinó una caída del GC del 18% sin cambios en el VCO<sub>2</sub>br, lo que concuerda con nuestros resultados, asociando un aumento no significativo de la relación VAlv/Q. En ambos casos, probablemente la magnitud de la caída del FP sea insuficiente para modificar la eliminación del CO<sub>2</sub>. Por último, en ambos estudios no se modificó el VDphys.

En lo que respecta a la infusión de las drogas vasodilatadoras, el LSM no determinó cambios en la cinética de eliminación del CO<sub>2</sub> respecto a la HX aislada (fases del VCap), con un aumento de la relación Valv/Q y caída

del SII no significativos probablemente secundaria a la caída del FP. Al igual que en la HX, dicho descenso del FP no fue suficiente para determinar un aumento en el Vdphys y una caída del VCO<sub>2</sub>br. La acción vasodilatadora del LSM durante la HX junto con la caída del cociente VAlv/Q, permitirían plantear la ausencia de un aumento de áreas pulmonares con shunt y V/Q bajo debido a la acción vasodilatadora preferente del LSM en zonas del pulmón bien oxigenadas. Ello se manifiesta por un VdEng y el cociente SV-III/SV-II sin cambios. Estos resultados estarían ilustrando in vivo, las ventajas del comportamiento del LSM in vitro observadas por nuestro grupo (17).

Por el contrario, la NT disminuyó significativamente el VdEng durante la HX. Esto a priori supondría un descenso en las áreas de shunt y bajo V/Q y por ende una menor dispersión V/Q. Sin embargo, el descenso del VdEng pese al aumento de la relación VAlv/Q se podría explicar por la naturaleza de la fórmula de Enghoff, la cual incluye la PaCO<sub>2</sub> y por lo tanto se ve afectada por los determinantes que afectan el transporte del CO<sub>2</sub>. La caída de 1 g% de la Hb durante la HX en el grupo NT afecta la capacidad de transporte de CO<sub>2</sub>, observándose una caída de la PaCO<sub>2</sub>. Ello podría reflejar un mejoramiento de la eficiencia del intercambiador (107). No obstante, analizando el cociente SV-III/SV-II, la SV-III y SnV-III, se observa una peoría de los mismos sin llegar a ser significativa, lo cual indicaría un aumento de la heterogeneidad V/Q (suponiendo una mecánica pulmonar estable) (112,125,126). Cuando se compara respecto al grupo LSM, tanto la SV-III como la relación de pendientes en el grupo NT es mayor (o sea, más heterogéneo).

### 6.3.3 Metabolismo y transporte del O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>

La HX provocó cambios en el metabolismo y transporte tanto del O<sub>2</sub> como el CO<sub>2</sub>. Se observa una caída significativa de la DO<sub>2</sub>, secundario a una caída de ambos determinantes (FP y CaO<sub>2</sub>). Concomitantemente se produjo una caída significativa de la PvcO<sub>2</sub> y de la SvcHbO<sub>2</sub>, reflejando un aumento en la extracción de O<sub>2</sub> por los tejidos, manteniéndose el metabolismo aeróbico dado que tanto el VO<sub>2</sub> y la [lactato] se mantuvieron constantes. En cuanto al metabolismo del CO<sub>2</sub>, el gradiente Pvc-aCO<sub>2</sub> se mantuvo. Ello se observó en los valores basales de los 3 grupos experimentales.

En lo que respecta a las drogas vasodilatadoras y su efecto en el metabolismo de O<sub>2</sub>, la infusión de NT provocó una caída de la DO<sub>2</sub> significativa durante la HX a expensas de una gran caída del CaO<sub>2</sub> secundaria no solo a la caída de la SaHbO<sub>2</sub> por la HX, sino también a la caída de la [Hb] (anemia). El descenso de la DO<sub>2</sub> se encuentra dentro del valor crítico, con un aumento de la extracción de O<sub>2</sub> reflejado en la caída de la PvcO<sub>2</sub> y SvcHbO<sub>2</sub>. Si bien el VO<sub>2</sub> se mantuvo estable, no podemos descartar la presencia de metabolismo anaeróbico durante la HX en este grupo experimental, ya que se agrega un componente anémico significativo de la HX (~10%) a los componentes hipódico (FiO<sub>2</sub> 10%) e isquémico (disminución del GC ~11%). En cuanto a la interpretación del aumento significativo de la [lactato] debemos diferenciar por un lado la hiperlactatemia (lactato >2.5 mEq/L) de la acidosis láctica (hiperlactatemia + pH < 7.35), sabiendo que existen diferentes tipos de hiperlactatemias (tipo A: asociada a HX tisular; tipo B: en ausencia de HX tisular, asociada a enfermedades específicas -B1: feocromocitoma, insuficiencia hepática, deficiencia de tiamina, etc-, asociada a drogas -B2: biguanidas, propofol, aminas simpáticas, etanol, salicilatos-, -B3: asociado a errores metabólicos hereditarios). En este sentido, no podemos descartar un aumento de la actividad simpática secundaria a la caída de la PAM durante la infusión de NT en HX lo que podría aumentar la concentración del lactato en ausencia de HX tisular mediante la estimulación de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos por la epinefrina lo que satura la capacidad de metabolización del piruvato (109,127). En nuestro estudio sólo un animal presentó un pH <7.35 durante la infusión de NT en HX.

Por otro lado, en el grupo de LSM, el comportamiento del metabolismo del O<sub>2</sub> fue similar al grupo NT, con caída significativa de la DO<sub>2</sub> a expensas de un descenso de la CaO<sub>2</sub> y un aumento no significativo del lactato. Sin embargo, se observa un aumento significativo del VO<sub>2</sub> durante la HX que podría explicarse por los efectos de dicho fármaco a nivel de los canales K<sub>ATP</sub> mitocondriales (no contamos con datos de la respiración mitocondrial). A favor del posible rol de los canales de K<sub>ATP</sub> en un trabajo reciente en perros anestesiados, se demostró que el pretratamiento con glibenclamida (bloqueante de los canales K<sub>ATP</sub>) aumentaba el VO<sub>2</sub>(102).

Analizando los cambios relativos entre las 3 condiciones experimentales, se destaca que a nivel hemodinámico ambas drogas vasodilatadoras determinaron una caída de la PAM significativa respecto a los animales que fueron sometidos únicamente a la HX, sin diferencias significativas en el grado de caída del FP. En cuanto a los componentes de la poscarga, la disminución relativa de la RPT asociada a los vasodilatadores fue estadísticamente significativa respecto al grupo HX, sin diferencias entre el LSM-HX y NT-HX. Sólo el grupo de LSM-HX preservó la CAP y amortiguó el aumento de la magnitud de la onda refleja con las consecuencias sobre la potencia ventricular y la eficiencia ventrículo-arterial antes descritas.

En cuanto al metabolismo y transporte de O<sub>2</sub>, el aumento relativo del VO<sub>2</sub> fue significativamente mayor en el grupo LSM-HX respecto a los otros 2 grupos experimentales que no lo modificaron.

#### 6.3.4 Limitaciones del estudio:

La estimación de la RVP mediante la PAI, impidió estimar los cambios del tono venoso pulmonar durante la HX aislada y con drogas.

Si bien se estimó la Ea, la ausencia de monitorización de la presión ventricular derecha mediante transductor de presión de estado sólido impidió estimar la elastancia ventricular y secundariamente la relación Ees/Ea que constituye el estándar oro para cuantificar el AVA.

La ausencia de injuria del intercambiador (pulmón) y por ende de mecanismos de VPH regional asociada, podría explicar la ausencia de efectos significativos sobre la eficiencia del intercambio gaseoso de la HX y de las drogas empleadas.

La relación VAlv/FP es global y no permitió indagar acerca de las diferencias regionales V/Q. En ese sentido hubiera sido útil estimar mediante capnodynámica el flujo sanguíneo pulmonar efectivo, es decir aquel que participa del intercambio gaseoso (100) o la técnica de lavado de gases inertes que constituye el estándar oro.

El grupo experimental de la NT presentó una disminución significativa de la concentración de Hb no buscada que afectó el transporte de gases en sangre.

# Capítulo 7. Consideraciones finales

Se logró reproducir y analizar la respuesta hemodinámica, sobre el intercambio, el transporte y metabolismo de gases respiratorios en un modelo de HP aguda asociada a HX normobárica. Además de la HP y el aumento de la poscarga dinámica del VD, la VPH determinó concomitantemente una caída moderada del FP con un aumento de la relación  $VAlv/Q$  global sin cambios significativos en las variables del espacio muerto ni en la eliminación del  $CO_2$ , manteniendo la VM constante y sin evidencia de metabolismo anaeróbico.

El LSM redujo el aumento de ambos componentes de la poscarga dinámica preservando la eficiencia ventrículo-arterial y la eficacia en la cinética de eliminación del  $CO_2$  durante la HX. Ello permitiría plantear un efecto vasodilatador predominante sobre las AP distales en áreas del pulmón bien oxigenadas. Dichas ventajas estarían vinculadas con las propiedades farmacodinámicas de selectividad como vasodilatador pulmonar del LSM. Se requerirán otros estudios para confirmar estos hallazgos y valorar el efecto inotrópico del LSM en presencia de disfunción/fallo del VD por aumento de poscarga en presencia de HX.

La NT amortiguó únicamente el aumento del componente estacionario de la poscarga del VD provocado por la HX, lo que impidió un efecto beneficioso sobre la eficiencia ventrículo-arterial, asociando una disminución relativa significativa de la eficiencia en la eliminación del  $CO_2$  respecto al grupo HX.

# Referencias bibliográficas

1. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Parlow LRG, Mewburn JD, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine. *Chest* [Internet]. 2017;151(1):181–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.001>
2. Swenson ER. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *High Alt Med Biol*. 2013;14(2):101–10.
3. Lumb AB, Slinger P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: physiology and anesthetic implications. *Anesthesiology* [Internet]. 2015;122(4):932–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25587641>
4. Motley HL, Cournand A, Werko L, Himmelstein A DD. The Influence of Short Periods of Induced Acute Anoxia Upon Pulmonary Artery Pressures in Man. *Am J Physiol*. 1947;150(2):315–20.
5. Von Euler US, Liljestrand G. Observations on the Pulmonary Arterial Blood Pressure in the Cat. *Acta Physiol Scand*. 1946;12(4):301–20.
6. Talbot NP, Balanos GM, Dorrington KL, Robbins PA. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to ~2 h of isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol*. 2005;98(3):1125–39.
7. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev* [Internet]. 2012;92(1):367–520. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22298659>
8. Asadi AK, Cronin M V, Sá RC, Theilmann RJ, Holverda S, Hopkins SR, et al. Spatial-temporal dynamics of pulmonary blood flow in the healthy human lung in response to altered FIO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol*. 2013;114(1):107–18.
9. Marshall BE, Marshall C, Benumof J, Saidman LJ. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs: Effects of lung segment size and oxygen tension. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981;51(6):1543–51.
10. Petersson J, Glenny RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *European Respiratory Journal*. 2014;44(4):1023–41.
11. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35(8):1948–54.
12. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP, Fesler P, Huez S, Naeije R, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* [Internet]. 2006;34(11):2814–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971854>
13. Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, Bettex D, Bouchez S, Brito D, et al. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 Years of SIMDAX in Clinical Use. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(1):4–22.
14. Landoni G, Lomivorotov V V, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guerracino F, et al. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(21):2021–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28320259>
15. Morales-Cano D, Barreira B, Callejo M, Olivencia MA, Ferruelo A, Milara J, et al. Comparative analysis of antiproliferative and vasodilator effects of drugs for pulmonary hypertension: Extensive in vitro study in rats and human. *Vascul Pharmacol*. 2024 Jun 1;155.
16. Morales-Cano D, Barreira B, Navarro BDO, Callejo M, Mondejar-Parreño G, Esquivel-Ruiz S, et al. Oxygen-sensitivity and pulmonary selectivity of vasodilators as potential drugs for pulmonary hypertension. *Antioxidants*. 2021 Feb 1;10(2):1–14.
17. Bedo C, Grignola JC. Preferential vasodilator effects of levosimendan in resistance pulmonary arteries in a rodent pulmonary embolism model. *International cardiovascular Forum Journal*. 2017;11:74–80.

18. Fredholm M, Jørgensen K, Houltz E, Ricksten SE. Inotropic and lusitropic effects of levosimendan and milrinone assessed by strain echocardiography—A randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(9):1246–54.
19. Heringlake M, Alvarez J, Bettex D, Bouchez S, Fruhwald S, Girardis M, et al. An update on levosimendan in acute cardiac care: applications and recommendations for optimal efficacy and safety. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2021;19(4):325–35. Available from: <https://doi.org/10.1080/14779072.2021.1905520>
20. Goa KL, Sorkin EM. Nitrendipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs* [Internet]. 1987 [cited 2024 Jul 1];33(2):123–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3552592/>
21. McBride W, Mukherjee A, Haghani Z. Nitrendipine: Effects on vascular responses and myocardial binding. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1984;16(5).
22. Lammers S, Scott D, Hunter K, Tan W, Shandas R, Stenmark KR. Mechanics and function of the pulmonary vasculature: Implications for pulmonary vascular disease and right ventricular function. *Compr Physiol*. 2012 Jan;2(1):295–319.
23. Lumb AB. The pulmonary circulation. In: Nunn's Applied Respiratory Physiology [Internet]. Elsevier; 2010. p. 99–117. Available from: <https://www.elsevier.com/books-and-journals/deleted-doi>
24. Mandegar M, Fung YCB, Huang W, Remillard C V., Rubin LJ, Yuan JXJ. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling: Role in the development of pulmonary hypertension. *Microvasc Res* [Internet]. 2004 Sep [cited 2024 Mar 13];68(2):75–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15313118/>
25. Aggarwal S, Gross CM, Porcelli RJ, Black SM. Pulmonary Hemodynamics. In: Comparative Biology of the Normal Lung: Second Edition. Elsevier Inc.; 2015. p. 205–43.
26. Stenmark KR, Gebb SA. Lung Vascular Development. <https://doi.org/101165/rcmbF259> [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2024 Mar 13];28(2):133–7. Available from: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)
27. Moreno-Domínguez A, Colinas O, Smani T, Ureña J, López-Barneo J. Acute oxygen sensing by vascular smooth muscle cells. Vol. 14, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
28. Franco-Obregon A, Lpez-Barneo J. Differential oxygen sensitivity of calcium channels in rabbit smooth muscle cells of conduit and resistance pulmonary arteries. *Journal of Physiology*. 1996.
29. Archer SL. Diversity of phenotype and function of vascular smooth muscle cells. *Journal of laboratory and clinical medicine*. 1996;127(6):524–9.
30. Bonnet S, Archer SL. Potassium channel diversity in the pulmonary arteries and pulmonary veins: Implications for regulation of the pulmonary vasculature in health and during pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther*. 2007 Jul 1;115(1):56–69.
31. Platoshy O, Remillard C V., Fantozzi I, Mandegar M, Sison TT, Zhang S, et al. Diversity of voltage-dependent K<sup>+</sup> channels in human pulmonary artery smooth muscle cell. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2024 Mar 24];287(1 31-1):226–38. Available from: [www.ajplung.org](http://www.ajplung.org)
32. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research “Work in progress.” *Circulation* [Internet]. 2000 Nov 28 [cited 2024 Mar 24];102(22):2781–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11094047/>
33. Mandegar M, Remillard C V., Yuan JXJ. Ion channels in pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2002 [cited 2024 Mar 24];45(2):81–114. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12411972/>
34. Olszewski A, Papp R, Nagaraj C, Olszewski H. Ion channels and transporters as therapeutic targets in the pulmonary circulation. Vol. 144, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2014. p. 349–68.

35. Sommer N, Strielkov I, Pak O, Weissmann N. Oxygen sensing and signal transduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *European Respiratory Journal*. 2016;47(1):288–303.
36. Wauthy P, Pagnamenta A, Vassalli F, Naeije R, Brimioule S. Right ventricular adaptation to pulmonary hypertension: an interspecies comparison. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2004 [cited 2024 Apr 16];286(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14684368/>
37. Dunham-Snary KJ, Hong ZG, Xiong PY, Del Paggio JC, Herr JE, Johri AM, et al. A mitochondrial redox oxygen sensor in the pulmonary vasculature and ductus arteriosus. *Pflugers Arch*. 2016 Jan 1;468(1):43–58.
38. Smith KA, Schumacker PT. Sensors and signals: the role of reactive oxygen species in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Journal of Physiology*. 2019 Feb 15;597(4):1033–43.
39. Strielkov I, Pak O, Sommer N, Weissmann N. Recent advances in oxygen sensing and signal transduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* [Internet]. 2017;123:1647–56. Available from: <http://www.jappl.org>
40. Hough RF, Bhattacharya S, Bhattacharya J. Crosstalk signaling between alveoli and capillaries. Vol. 8, *Pulmonary Circulation*. SAGE Publications Ltd; 2018.
41. Mauban JRH, Remillard C V, Yuan JXJ. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: Role of ion channels. *J Appl Physiol*. 2005;98(1):415–20.
42. Brimioule S, Lejeune P, Vachier JL, Delcroix M, Hallemand R, Leeman M, et al. Stimulus-response curve of hypoxic pulmonary vasoconstriction in intact dogs: Effects of ASA. *J Appl Physiol*. 1994;77(1):476–80.
43. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *European Respiratory Review*. 2017 Jan 1;26(143).
44. Nichols WW, O'Rourke MF, Edelman ER, Vlachopoulos Ch. McDonald's Blood Flow in Arteries; Theoretical, Experimental and Clinical Principles. [Internet]. 7th ed. Nichols WW, O'Rourke MF, Edelman ER, Vlachopoulos Ch, editors. London, UK: Taylor&Francis Group; 2022 [cited 2025 Jan 4]. 1–813 p. Available from: <http://taylorandfrancis.com>
45. Thenappan T, Prins KW, Pritzker MR, Scandurra J, Volmers K, Weir EK. The critical role of pulmonary arterial compliance in pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(2):276–84.
46. Tello K, Naeije R, De Man F, Guazzi M. Pathophysiology of the right ventricle in health and disease: an update. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2023;119(10):1891–904. Available from: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad108>
47. Nichols WW, O MF, Edelman ER, Vlachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries; Theoretical, Experimental and Clinical Principles. [Internet]. 7th ed. Nichols WW, O'Rourke MF, Edelman ER, Vlachopoulos Ch, editors. London, UK: Taylor&Francis Group; 2022 [cited 2025 Jan 4]. 1–813 p. Available from: <http://taylorandfrancis.com>
48. Tsarova K, Morgan AE, Melendres-Groves L, Ibrahim MM, Ma CL, Pan IZ, et al. Imaging in Pulmonary Vascular Disease - Understanding Right Ventricle-Pulmonary Artery Coupling. *Compr Physiol* [Internet]. 2022 Aug 11;12:3705–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c210017>
49. Mynard JP, Smolich JJ. Novel wave power analysis linking pressure-flow waves, wave potential, and the forward and backward components of hydraulic power. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310(8):H1026–38.
50. Qureshi MU, Colebank MJ, Schreier DA, Tabima DM, Haider MA, Chesler NC, et al. Characteristic impedance: Frequency or time domain approach? *Physiol Meas*. 2018 Jan 1;39(1).

51. Li JohnKJ. Time Domain Resolution of Forward and Reflected Waves in the Aorta. *IEEE Trans Biomed Eng* [Internet]. 1986 Aug;BME-33(8):783–5. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4122389/>
52. Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM. Snapshots of Hemodynamics. 3rd edition. Third. Basic science for the cardiologist. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2019. 310 p.
53. Westerhof N, Sipkema P, van den Bos GC, Elzinga G. Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovasc Res* [Internet]. 1972 Nov;6(6):648–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4656472>
54. Ha B, Lucas CL, Henry GW, Frantz EG, Ferreiro JI, Wilcox BR. Effects of chronically elevated pulmonary arterial pressure and flow on right ventricular afterload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1994;267(1 36-1):155–65.
55. Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17:543–51.
56. Mynard JP, Kondiboyina A, Kowalski R, Cheung MMH, Smolich JJ. Measurement, Analysis and Interpretation of Pressure/Flow Waves in Blood Vessels. Vol. 11, Frontiers in Physiology. Frontiers Media S.A.; 2020.
57. Fitzpatrick JM, Grant BJB. Effects of pulmonary vascular obstruction on right ventricular afterload. *American Review of Respiratory Disease*. 1990;141(4 I):944–52.
58. Pagnamenta A, Bouckaert Y, Wauthy P, Brimioule S, Naeije R. Continuous versus pulsatile pulmonary hemodynamics in canine oleic acid lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000;162(3 Pt 1):936–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10988109>
59. Kussmaul WG, Noordergraaf A, Laskey WK. Right ventricular-pulmonary arterial interactions. *Ann Biomed Eng* [Internet]. 1992;20(1):63–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1562105>
60. Calvin Jr. JE, Baer RW, Glantz SA. Pulmonary artery constriction produces a greater right ventricular dynamic afterload than lung microvascular injury in the open chest dog. *Circ Res* [Internet]. 1985;56(1):40–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3881198>
61. Nichols WW, O'Rourke MF. Mc Donald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. London, UK: Edward Arnold Publishers Ltd; 2005.
62. Cheifetz IM, Craig DM, Kern FH, Black DR, Hillman ND, Greeley WJ, et al. Nitric oxide improves transpulmonary vascular mechanics but does not change intrinsic right ventricular contractility in an acute respiratory distress syndrome model with permissive hypercapnia. *Crit Care Med* [Internet]. 1996;24(9):1554–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797631>
63. Hillman ND, Cheifetz IM, Craig DM, Smith PK, Ungerleider RM, Meliones JN. Inhaled nitric oxide, right ventricular efficiency, and pulmonary vascular mechanics: Selective vasodilation of small pulmonary vessels during hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 1997 Jun;113(6):1006–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002252239770285X>
64. Kreit JW. Volume capnography in the intensive care unit: Physiological principles, measurements, and calculations. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(3):291–300.
65. Tusman G, Sipmann FS, Bohm SH. Rationale of dead space measurement by volumetric capnography. *Anesth Analg*. 2012;114(4):866–74.
66. Murias G, Blanch L, Lucangelo U. The physiology of ventilation. *Respir Care*. 2014;59(11):1795–807.

67. Balogh AL, Petak F, Fodor GH, Tolnai J, Csorba Z, Babik B, et al. Capnogram slope and ventilation dead space parameters: Comparison of mainstream and sidestream techniques. *Br J Anaesth.* 2016 Jul 1;117(1):109–17.
68. Verschueren S, Massion PB, Verschuren F, Damas P, Magder S. Volumetric capnography: Lessons from the past and current clinical applications. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1377-3>
69. Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G. Volumetric capnography: The time has come. Vol. 20, *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 333–9.
70. Fletcher R, Jonson B, Cumming G, Brew J. The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *Br J Anaesth.* 1981;53(1):77–88.
71. Tusman G, Sipmann FS, Borges JB, Hedenstierna G, Bohm SH. Validation of Bohr dead space measured by volumetric capnography. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):870–4.
72. Farmakis D, Alvarez J, Gal T Ben, Brito D, Fedele F, Fonseca C, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Jun 22];222:303–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498374/>
73. Earl GL, Fitzpatrick JT. Levosimendan: A novel inotropic agent for treatment of acute, decompensated heart failure. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1888–96.
74. Yildiz O. Vasodilating Mechanisms of Levosimendan: Involvement of K<sup>+</sup> Channels. *J Pharmacol Sci.* 2007;104:1–5.
75. Yokoshiki H, Sperelakis N. Vasodilating mechanisms of levosimendan. *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 2003 [cited 2024 Apr 8];17(2):111–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14562823/>
76. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A, Senard JM, Despas F. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2013;38(5):341–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23594161>
77. Conti N, Gatti M, Raschi E, Diemberger I, Potena L. Evidence and current use of levosimendan in the treatment of heart failure: Filling the gap. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:3391–409.
78. Malacrida L, Taranto E, Angulo M, Alvez Cruz I, Grignola JC. Levosimendan improves right ventricular function and energy metabolism in a sheep model of submasive pulmonary embolism. *Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care.* 2012;1(S1):10.
79. Devera L, Malacrida L, Taranto E, Angulo M, Alvez J, Grignola JC. Efectos del levosimendan sobre la función arterial y la poscarga dinámica pulmonares durante el tromboembolismo submasivo. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61.
80. Hansen MS, Andersen A, Holmboe S, Schultz JG, Ringgaard S, Simonsen U, et al. Levosimendan Prevents and Reverts Right Ventricular Failure in Experimental Pulmonary Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017;70(4):232–8.
81. Vallarino M, Quintela L, Jorge G, Lorenzo G, Nan C, Isper M, et al. SAMAY S24: a novel wireless ‘online’ device for real-time monitoring and analysis of volumetric capnography. In: 2023 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). IEEE; 2023. p. 1–4.
82. Mynard JP, Kondiboyina A, Kowalski R, Cheung MMH, Smolich JJ. Measurement, Analysis and Interpretation of Pressure/Flow Waves in Blood Vessels. *Front Physiol* [Internet]. 2020 Aug 27;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2020.01085/full>
83. Siobal MS. Monitoring exhaled carbon dioxide. *Respir Care.* 2016;61(10):1397–416.

84. Marshall C, Marshall BE. Characterization of the stimulus-response curve for hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Pflugers Arch.* 1983;398(2):93–5.
85. Dehnert C, Risse F, Ley S, Kuder TA, Buhmann R, Puderbach M, et al. Magnetic resonance imaging of uneven pulmonary perfusion in hypoxia in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(10):1132–8.
86. Kylhammar D, Rådegran G. The principal pathways involved in the in vivo modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction, pulmonary arterial remodelling and pulmonary hypertension. *Acta Physiologica.* 2017;219(4):728–56.
87. Hopkins SR, Levin DL. Heterogeneous pulmonary blood flow in response to hypoxia: A risk factor for high altitude pulmonary edema? *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;151(2–3):217–28.
88. Wilkins MR, Ghofrani HA, Weissmann N, Aldashev A, Zhao L. Pathophysiology and treatment of high-altitude pulmonary vascular disease. *Circulation.* 2015;131(6):582–90.
89. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *European Respiratory Review.* 2017 Jan 1;26(143).
90. Knai K, Skjaervold NK. A pig model of acute right ventricular afterload increase by hypoxic pulmonary vasoconstriction. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):1–6.
91. Rhodes J. Comparative physiology of hypoxic pulmonary hypertension: Historical clues from brisket disease. *J Appl Physiol.* 2005;98(3):1092–100.
92. Young JM, Williams DR, Thompson AAR. Thin Air, Thick Vessels: Historical and Current Perspectives on Hypoxic Pulmonary Hypertension. *Front Med (Lausanne).* 2019;6(May):1–10.
93. Lahm T, Tudor RM, Petrache I. Progress in solving the sex hormone paradox in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol [Internet].* 2014 [cited 2024 Jun 12];307:7–26. Available from: [www.ajplung.org](http://www.ajplung.org)
94. Jacot J, Wu BN, Rohrbach S, Keen J, Prisco SZ, Prins KW. Sex Differences in Right Ventricular Dysfunction: Insights From the Bench to Bedside. *Frontiers in Physiology | www.frontiersin.org [Internet].* 2021;1. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
95. Kirk ME, Merit VT, Moeslund N, Dragsbaek SJ, Hansen JV, Andersen A, et al. Impact of sternotomy and pericardiotomy on cardiopulmonary haemodynamics in a large animal model. *Exp Physiol.* 2023 May 1;108(5):762–71.
96. Schwarte LA, Picker O, Bornstein SR, Fournell A, Scheeren TWL. Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit Care Med.* 2005 Jan;33(1):135–42.
97. Freedman DD, Waters DD. ‘Second Generation’ Dihydropyridine Calcium Antagonists: Greater Vascular Selectivity and Some Unique Applications. *Drugs.* 1987;34(5):578–98.
98. Mikus G, Zekorn C, Brecht T, Eichelbaum M. Acute haemodynamic effects of i.v. nitrendipine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;41(2):99–103.
99. Grignola JC, Domingo E. Basic concepts in pulmonary circulation. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2017 Sep 1;24:3–10.
100. Sipmann FS, Giralt JAS, Tusman G. Monitoring CO<sub>2</sub>kinetics as a marker of cardiopulmonary efficiency. Vol. 30, *Current Opinion in Critical Care.* Lippincott Williams and Wilkins; 2024. p. 251–9.
101. Kavanagh BP, Hedenstierna G. *Fisiología y fisiopatología respiratorias.* 8a ed. E.D M, editor. 2016.
102. Schwarte LA, Schwartges I, Thomas K, Schober P, Picker O. The effects of levosimendan and glibenclamide on circulatory and metabolic variables in a canine model of acute hypoxia. Vol. 37, *Intensive Care Medicine.* 2011. p. 701–10.

103. Ospina-Tascón GA, Madriñán HJ. Combination of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub>-derived variables to detect tissue hypoxia in the critically ill patient. Vol. 11, *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company; 2019. p. S1544–50.
104. Douglas AR, Jones NL, Reed JW. Calculation of whole blood CO<sub>2</sub> content. *J Appl Physiol*. 1988;65(1):473–7.
105. John P. Peters, Donald D. Van Slyke. Quantitative clinical chemistry . Vol. 1. 1931.
106. Dubin A, Pozo MO. Venous Minus Arterial Carbon Dioxide Gradients in the Monitoring of Tissue Perfusion and Oxygenation: A Narrative Review. Vol. 59, *Medicina (Lithuania)*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
107. Chiarla C, Giovannini I, Giulante F, Vellone M, Ardito F, Tenhunen J, et al. Significance of hemoglobin concentration in determining blood CO<sub>2</sub> binding capacity in critical illness. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010 Jun 30;172(1–2):32–6.
108. Teboul JL, Scheeren T. Understanding the Haldane effect. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):91–3.
109. Castro R, Carpio D, Hernández G. Lactate. In: *Lessons from the ICU*. Springer Nature; 2019. p. 191–201.
110. Brimiouille S, Lejeune P, Naeije R. Effects of hypoxic pulmonary vasoconstriction on pulmonary gas exchange. *J Appl Physiol*. 1996;81(4):1535–43.
111. Rubin LJ, Too ML, Yoshimura K. Effects of Nitrendipine and Hypoxia on Pulmonary Vascular Resistance in Experimental Emphysema 1–3.
112. Mosing M, Kutter APN, Iff S, Raszplewicz J, Mauch J, Bohm SH, et al. The effects of cardiac output and pulmonary arterial hypertension on volumetric capnography derived-variables during normoxia and hypoxia. *J Clin Monit Comput*. 2015;29(1):187–96.
113. Wiklund A, Kylhammar D, Radegran G. Levosimendan attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension in a porcine model. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 2012;59(5):441–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22240915>
114. Grignola JC, Ginés F, Bia D, Armentano R. Improved right ventricular-vascular coupling during active pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2007 Feb 7;115(2):171–82.
115. Mamazhakypov A, Sartmyrzaeva M, Kushubakova N, Duishobaev M, Maripov A, Sydykov A, et al. Right Ventricular Response to Acute Hypoxia Exposure: A Systematic Review. *Front Physiol* [Internet]. 2022 Jan 12;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.786954/full>
116. Netzer NC, Strohl KP, Högel J, Gatterer H, Schilz R. Right ventricle dimensions and function in response to acute hypoxia in healthy human subjects. *Acta Physiol (Oxf)* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Jun 25];219(2):478–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27332955/>
117. Forbes LM, Bull TM, Lahm T, Lawley JS, Hunter K, Levine BD, et al. Right Ventricular Response to Acute Hypoxia among Healthy Humans. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2023 Aug 1;208(3):333–6. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202303-0599LE>
118. Böltner C, Gabriel P, Appelt P, Salameh A, Schierle K, Rassler B. Effects of adrenergic agonists and antagonists on cardiopulmonary function during normobaric hypoxia in rat. *Front Physiol*. 2019;10(JUL):1–12.
119. Ginés F., Grignola JC. Sincronización de la contracción del ventrículo derecho frente a un aumento agudo de su poscarga. «Izquierdización» del comportamiento mecánico del ventrículo derecho. *Rev Esp Cardiol* . 2001;54:973–80.
120. Bia Santana D, Gabriel Barra J, Carlos Grignola J, Florencio Ginés F, Luis Armentano R, Santana B, et al. Pulmonary artery smooth muscle activation attenuates arterial dysfunction during acute pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* [Internet]. 2005;98:605–13. Available from: [www.physiology.org/journal/jappl](http://www.physiology.org/journal/jappl)

121. Grignola JC, Ginés F, Guzzo D. Comparison of the Tei index with invasive measurements of right ventricular function. *Int J Cardiol*. 2006 Oct 26;113(1):25–33.
122. Grignola JC, Domingo E, Devera L, Gines F. Assessment of right ventricular afterload by pressure waveform analysis in acute pulmonary hypertension. *World J Cardiol [Internet]*. 2011;3(10):322–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22053220>
123. Goa KL, Sorkin EM, Breimer DD, Frohlich ED. Drug Evaluation Nitrendipine A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy in the Treatment of Hypertension.
124. Tusman G, Suarez-Sipmann F, Paez G, Alvarez J, Bohm SH. States of low pulmonary blood flow can be detected non-invasively at the bedside measuring alveolar dead space. *J Clin Monit Comput [Internet]*. 2012 Jun [cited 2024 Jul 2];26(3):183–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22484920/>
125. Tusman G, Areta M, Climente C, Plit R, Suarez-Sipmann F, Rodríguez-Nieto MJ, et al. Effect of pulmonary perfusion on the slopes of single-breath test of CO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol*. 2005;99(2):650–5.
126. Tolnai J, Fodor GH, Babik B, Rocha ADS, Bayat S, Peták F, et al. Volumetric but not time capnography detects ventilation/perfusion mismatch in injured rabbit lung. *Front Physiol*. 2018;9(December):1–11.
127. Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest [Internet]*. 2016 Jan 1 [cited 2024 Jul 2];149(1):252–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378980/>

# Glosario

AP: arteria pulmonar	NT: Nitrendipina
AVA: acoplamiento ventrículo-arterial	O <sub>2</sub> : oxígeno
Ca <sup>2+</sup> : Calcio	ON: Óxido nítrico
CaO <sub>2</sub> : contenido arterial de O <sub>2</sub>	OR: onda refleja
CaCO <sub>2</sub> : Contenido arterial de CO <sub>2</sub>	PA: presión arterial sistémica
CAP: Capacitancia arterial pulmonar	PAI: presión de aurícula izquierda
CCO <sub>2</sub> : Contenido de CO <sub>2</sub>	PAM: presión arterial sistémica media
CO <sub>2</sub> : Dióxido de Carbono	PaO <sub>2</sub> : Presión arterial de O <sub>2</sub>
CRF: Capacidad residual funcional	PAO <sub>2</sub> : Presión alveolar de oxígeno
CR: coeficiente de reflexión	PaCO <sub>2</sub> : Presión arterial de CO <sub>2</sub>
CvcO <sub>2</sub> : contenido venoso central de O <sub>2</sub>	PACO <sub>2</sub> : Presión alveolar de CO <sub>2</sub>
CvcCO <sub>2</sub> : Contenido venoso central de CO <sub>2</sub>	PAP: presión arterial pulmonar
DA-aO <sub>2</sub> : Diferencia alvéolo-arterial de O <sub>2</sub>	PAPm: Presión arterial pulmonar media
DO <sub>2</sub> : Disponibilidad de O <sub>2</sub>	PAS: Presión arterial sistémica
Ea: elastancia arterial	PASMC: Células de músculo liso de la arteria pulmonar
ET-1: Endotelina-1	PCO <sub>2</sub> : Presión de CO <sub>2</sub>
ETP: eficiencia transpulmonar	PĒCO <sub>2</sub> : Presión exhalada mixta
ETR: coeficiente de transmisión de energía	PEEP: Presión positiva al final de la inspiración
Ew: trabajo extra que debe realizar el ventrículo secundario a la onda refleja	PetCO <sub>2</sub> : Presión de fin de espiración del CO <sub>2</sub>
FC: frecuencia cardíaca	Pi: onda de presión incidente
FeCO <sub>2</sub> : fracción espirada de CO <sub>2</sub>	PiO <sub>2</sub> : Presión inspiratoria de O <sub>2</sub>
FiO <sub>2</sub> : Fracción inspirada de O <sub>2</sub>	P <sub>i</sub> m: presión incidente media
FP: flujo pulmonar	P <sub>r</sub> m: presión refleja media
FPm: flujo pulmonar medio	Pmax: presión pico de la vía aérea
FR: Frecuencia respiratoria	PO <sub>2</sub> : Presión de O <sub>2</sub>
H <sup>+</sup> : Hidrógeno	Pr: onda de presión refleja
HAPE: Edema pulmonar agudo de altitud	PsO <sub>2</sub> : Presión de O <sub>2</sub> estímulo para la contracción.
Hb: Hemoglobina	PVA: presión de vía aérea
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> : Bicarbonato	PVC: Presión venosa central
HP: hipertensión pulmonar	PvmO <sub>2</sub> : Presión Venosa mixta de O <sub>2</sub>
HX: hipoxia	Qi: onda de flujo incidente
IA: índice de aumento	Qr: onda de flujo refleja
IR: índice de reflexión	ROS: Especies reactivas del O <sub>2</sub>
K: potasio	RPT: resistencia pulmonar total
KCa: canal de K Ca <sup>2+</sup> sensible	RVP: resistencia vascular pulmonar
Kv: canal de K voltaje-dependiente	RVS: resistencia vascular sistémica
LSM: Levosimendan	SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo
MLV: músculo liso vascular	SnV-II: Pendiente de la fase II del Vcap normalizada en función de la PĒCO <sub>2</sub>
MIGET: técnica de eliminación de gases inertes múltiples	
MR: magnitud de reflexión	

SnV-III: Pendiente de la fase III del Vcap normlizada en función de la P $\bar{E}$ CO<sub>2</sub>  
SV-II: Pendiente de la fase II del VCap  
SV-III: Pendiente de la fase III del Vcap  
TCap: capnografía temporal  
Valv: Ventilación alveolar  
Vcap: Capnografía volumétrica  
Vd: Ventilación de espacio muerto  
VD: Ventrículo derecho  
Vd<sub>alv</sub>: Espacio muerto alveolar  
Vd<sub>aw</sub>: Espacio muerto de la vía aérea  
VdBohr: Espacio muerto fisiológico estimado por fórmula de Bohr  
VdEng: Espacio muerto fisiológico estimado por fórmula de Enghoff  
Vd<sub>phys</sub>: Espacio muerto fisiológico  
VCI: volumen inspirado  
VCE: volumen espirado  
VD: Ventrículo derecho  
VM: Ventilación minuto  
VO<sub>2</sub>: Consumo de O<sub>2</sub>

VCO<sub>2</sub>: Volumen de CO<sub>2</sub> espirado minuto  
VPH: vasoconstricción pulmonar hipoxica  
V/Q: Ventilación/perfusión  
VS: volumen sistólico  
Vt: volumen corriente  
Vt<sub>alv</sub>: Volumen corriente alveolar  
W<sub>T</sub>: potencia hidráulica total  
W<sub>S</sub>: potencia estacionaria  
W<sub>O</sub>: potencia oscilatoria  
WQ: potencia cinética  
WP: potencia presórica  
WQ<sub>S</sub>: componente estacionario de la potencia cinética  
WP<sub>S</sub>: componente estacionario de la potencia presórica  
WQ<sub>O</sub>: componente oscilatorio de la potencia cinética  
WP<sub>O</sub>: componente oscilatorio de la potencia presórica  
W<sub>fr</sub>: potencia incidente total  
Zc: Impedancia característica

# Apéndice y Anexo

## Apéndice

Publicaciones al finalizar el proyecto de investigación

Jorge, G. Quintela, L. Nan, C. Lorenzo, G. Isper, M. Vallarino, M. Bouchacourt, J P. Grignola, J C. *Effects of Levosimendan on right ventricular hydraulic afterload during acute global hypoxia in anesthetized rabbits.* Reunión anual de la Association of University Anesthesiologists-International Anesthesia Research Society. 15-19 marzo 2022.

Vallarino M, Quintela L, Jorge G, Lorenzo G, Nan C, Isper M, Bouchacourt JP, Grignola JC. SAMAY S24: a novel wireless 'online' device for real-time monitoring and analysis of volumetric capnography. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2023 Jul; 2023:1-4. doi: 10.1109/EMBC40787.2023.10340680. PMID: 38083576.

## Anexo

Fórmulas para el análisis de la hemodinamia

**a. Volumen sistólico**

$$VS = FC \times FP$$

**b. Resistencia pulmonar total**

$$RPT \text{ (uW)} = \frac{PAPm}{FP}$$

**c. Resistencia vascular pulmonar**

$$RVP \text{ (uW)} = \frac{(PAPm - PAI)}{FP}$$

**d. Resistencia vascular sistémica**

$$RVS \text{ (uW)} = \frac{PAM - PVC}{FP}$$

**e. Capacitancia arterial pulmonar**

$$CAP \text{ (ml/mmHg)} = \frac{VS}{PAPp} = \frac{FP/FC}{(PAPs - PAPd)}$$

Donde PAPp es PAP de pulso y FC es la frecuencia cardíaca

**f. Elastancia arterial**

$$Ea \text{ (mmHg/mL)} = \frac{PAPm}{VS}$$

Donde PAPm es la presión media de la arteria pulmonar.

**g. Coeficiente de reflexión**

$$CR = \frac{RPT - Zc}{RPT + Zc}$$

**h. Índice de aumento**

$$IA (\%) = \frac{PAPs - PAPI}{PAPP} \times 100$$

Donde PAPi y PAPP son la presión en el punto de inflexión y la presión de pulso de la arteria pulmonar

**i. Magnitud de reflexión**

$$\text{Magnitud de reflexión (\%)} = \frac{Prm}{Pim} \times 100$$

Donde Prm y Pim son la presión refleja media y presión incidente media respectivamente

**j. Índice de reflexión**

$$\text{Índice de reflexión} = \frac{Prm}{(Prm + Pim)}$$

**k. Coeficiente de emisión**

$$\gamma(t) = Pim/Prm$$

**l. Cociente Ti/Ts (%) =  $Ti/Ts \times 100$**

**m. Cociente  $1 - (Ti/Ts) (\%) = 1 - Ti/Ts \times 100$**

**n. Cociente  $Ti/Ttot (\%) = Ti/Ttot \times 100$**

Donde Ti, Ts y Ttot son el tiempo desde el inicio del ciclo hasta el punto de inflexión, el tiempo de duración sistólica y la duración total del ciclo respectivamente.

**o. Trabajo extra del ventrículo secundario a la onda refleja**

$$Ew(\text{mmHg.s}) = (Ps - Pi)x(Ts - Ti)x\pi/2$$

Donde Ts-Ti y Ps-Pi corresponden a la duración sistólica ( $\Delta tr$ ) y magnitud de la onda refleja, respectivamente

**p. Potencia hidráulica total**

$$W_{tot}(mW) = W_Q + W_P$$

Donde  $W_Q$  y  $W_P$  son la potencia cinética y presórica respectivamente.

**q. Potencia presórica total**

$$W_P(mW) = \frac{1}{4}(2P_t Q_t \pm Z_c Q_t^2 \pm \frac{P_t^2}{Z_c})$$

Donde  $P_t$  y  $Q_t$  corresponden a la presión instantánea y flujo instantáneo respectivamente.

**r. Potencia presórica oscilatoria**

$$W_{P\text{osc}}(\text{mW}) = \frac{1}{4} (2P_o Q_o \pm Z_C Q_o^2 \pm \frac{P_o^2}{Z_C})$$

Donde  $P_o$  y  $Q_o$  corresponden a la presión oscilatoria y flujo oscilatorio respectivamente.

**s. Potencia presórica estacionaria**

$$W_{P\text{st}}(\text{mW}) = \frac{1}{4} (2P_m Q_m \pm Z_C Q_m^2 \pm \frac{P_m^2}{Z_C})$$

Donde  $P_m$  y  $Q_m$  corresponden a la presión media y flujo medio respectivamente

**t. Potencia cinética total**

$$W_Q(\text{mW}) = \frac{\rho}{2A^2} Q_t^3$$

Donde  $\rho$  es la densidad de la sangre: 1.055 g/cm<sup>3</sup>; A es el diámetro de sección del vaso: 0.0491 cm<sup>2</sup>;  $Q_t$  es el FP instantáneo

**u. Potencia cinética estacionaria**

$$W_{Q\text{st}}(\text{mW}) = \frac{\rho}{2A^2} Q_m^3$$

Donde  $Q_m$  es el FP medio

**v. Potencia cinética oscilatoria**

$$W_{Q\text{o}}(\text{mW}) = \frac{\rho}{2A^2} Q_o^3$$

Donde  $Q_o$  representa el componente oscilatorio del flujo pulmonar.

**w. Componente incidente de la potencia hidráulica total**

$$W_{tot\text{i}}(\text{mW}) = P_i Q_i + \frac{\rho}{2A^2} Q_i^3$$

Donde  $Q_i$  y  $P_i$  representan el componente incidente del flujo pulmonar y la presión pulmonar respectivamente

**x. Coeficiente de transmisión de energía**

$$ETR (\%) = \frac{W_{tot}}{W_f} \times 100$$

Donde  $W_f$  corresponde al componente incidente de la potencia hidráulica total.

**y. Eficiencia transpulmonar**

$$ETP(L/\text{mW}/\text{min}) = \frac{W_T}{W_f}$$

Fórmulas para el análisis de los gases respiratorios

**a. Índice PaFi**

$$PAFI \text{ (mmHg)} = \frac{PaO_2}{FiO_2}$$

**b. Presión alveolar de CO<sub>2</sub>**

$$PAO_2 \text{ (mmHg)} = (Patm - PH_2O)FiO_2 - \frac{PaCO_2}{R}$$

Patm es la presión atmosférica, PH<sub>2</sub>O es la presión de vapor de agua y R es el cociente respiratorio (0.83)

**c. Diferencia alvéolo – arterial de O<sub>2</sub>**

$$DA - aO_2 \text{ (mmHg)} = PAO_2 - PaO_2$$

**d. Contenido arterial de O<sub>2</sub>**

$$CaO_2(\text{mL\%}) = PaO_2 \times 0.003 + 1.34 \times [\text{Hb}] \times SaO_2$$

PaO<sub>2</sub> es la presión arterial de O<sub>2</sub>, 0.003 el coeficiente de solubilidad del O<sub>2</sub> en plasma y 1.34 el poder oxifórico de la hemoglobina (Hb).

**e. Contenido venoso de O<sub>2</sub>**

$$CvO_2(\text{mL\%}) = PvO_2 \times 0.003 + 1.34 \times [\text{Hb}] \times SaO_2$$

**f. Disponibilidad de O<sub>2</sub>**

$$DO_2(\text{mL/min}) = \frac{FP \times CaO_2}{100}$$

FP es flujo en la arteria pulmonar

**g. Consumo de O<sub>2</sub>**

$$VO_2(\text{mL/min}) = \frac{FP}{100} \times (CaO_2 - CvO_2)$$

**h. Gradiente veno – arterial de CO<sub>2</sub>**

$$P_{v-a}CO_2(\text{mmHg}) = PvCO_2 - PaCO_2$$

Fórmulas para el análisis de la cinética del CO<sub>2</sub>

**a. Espacio muerto fisiológico**

$$VDphys(\text{mL}) = \frac{(PACO_2 - PECO_2)}{PACO_2} \times Vt$$

**b. Espacio muerto de Bohr**

$$VDB_{Bohr} = \frac{(PaCO_2 - PECO_2)}{PaCO_2}$$

c. **Espacio muerto de Enghoff**

$$VDEng = \frac{(PaCO_2 - PECO_2)}{PaCO_2}$$

d. **Espacio muerto alveolar**

$$VDalv (mL) = VDphys - VDaw$$

e. **Volumen corriente alveolar**

$$VTalv (mL) = Vt - VDphys$$

f. **Equivalente de CO<sub>2</sub>**

$$Equivalente\ de\ CO_2 = \frac{VM}{VCO_2}$$

g. **Relación V/Q**

$$\frac{V}{Q} = \frac{VAlv}{FP}$$