

Papel de la microcirculación en el desarrollo de la lesión pulmonar aguda inducida por la ventilación mecánica

A. SÁENZ-VALIENTE^a, E. PIACENTINI^{b,c}, A. VILLAGRA GARCÍA^b, J. LÓPEZ-AGUILAR^b, G. MURIAS^d, J.R. HOTCHKISS^e Y LI. BLANCH TORRA^b

^aUnidad de Terapia Intensiva. Hospital Profesor Alejandro Posadas. Buenos Aires. Argentina.

^bCentre de Crítics. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España. ^cUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

^dUnidad de Terapia Intensiva. Clínica Bazterrica y Clínica Santa Isabel. Buenos Aires. Argentina.

^eDepartment of Critical Care Medicine. CRISMA laboratory. University of Pittsburgh. Pittsburgh, PA. USA.

La presión capilar pulmonar es uno de los determinantes de la formación de edema pulmonar y además favorece el desarrollo de lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica (VILI). En consecuencia, en los enfermos críticos sometidos a ventilación mecánica (VM), la determinación ajustada de la presión capilar cobra mayor relevancia. El flujo vascular también es un factor determinante de la lesión pulmonar aguda, cuyo incremento favorece una mayor lesión pulmonar. El aumento de estas variables fisiológicas determina un incremento del estrés mecánico sobre las células del endotelio capilar pulmonar, lo que puede inducir una respuesta inflamatoria endotelial y favorecer la aparición o el empeoramiento de la lesión pulmonar aguda. En consecuencia, reducir el estrés vascular pulmonar puede disminuir la lesión pulmonar aguda en modelos experimentales.

PALABRAS CLAVE: fragilidad capilar, presión de enclavamiento pulmonar, endotelio capilar, lesión pulmonar aguda, estrés mecánico.

Correspondencia: Dr. Ll. Blanch.
Centre de Crítics. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí.
Universitat Autònoma de Barcelona.
Parc Taulí, s/n, 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: lblanch@cspt.es

Financiación:
Josefina López-Aguilar, contrato de Investigador Senior FIS 99/3091. Ana Villagrà, contrato de Investigador en formación FIS 01/F015. Red GIRA G03/063, Marató TV3 y Mútua Sabadellenca Fundació Privada. Fundació Parc Taulí.

Manuscrito aceptado el 22-XII-2004.

ROLE OF MICROVASCULATURE IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE LUNG INJURY INDUCED BY MECHANICAL VENTILATION

Pulmonary wedge pressure is one of the determinants of pulmonary edema and in addition favors the development of pulmonary injury induced by mechanical ventilation (PIMV). Accordingly, in the critically ill patients subject to mechanical ventilation (MV), the precise determination of pulmonary wedge pressure gain in importance. Vascular flow is also a decisive factor in acute pulmonary injury, and its increase favors a more intense pulmonary injury. The increase of these physiological variables determines an increment in mechanical stress on the cells of pulmonary capillary endothelium, and this stress can induce an endothelial inflammatory response with appearance or worsening of acute pulmonary injury. Accordingly, reducing pulmonary vascular stress can diminish acute lung injury in experimental models.

KEY WORDS: capillary fragility, pulmonary wedge pressure, endothelium, acute lung injury, mechanical stress.

INTRODUCCIÓN

La utilización de la ventilación mecánica (VM) como soporte vital lleva varias décadas de aplicación y si bien es imprescindible para salvar vidas, posee numerosas desventajas y complicaciones¹.

La lesión pulmonar asociada a la ventilación mecánica (VILI) ha sido durante muchos años sinónimo de barotrauma, entendiéndose como tal la fuga

de aire debido a disrupción de la pared alveolar. Sin embargo, los mecanismos de lesión actúan no sólo en el ámbito macroscópico, sino también en el ámbito celular. Los estímulos mecánicos a los que son sometidas las células alveolares desencadenan la liberación de mediadores de la inflamación, proceso denominado mecanotransducción. Así la VM podría iniciar o perpetuar un círculo vicioso de inflamación que conduce a lesiones locales y sistémicas, y desempeñaría un papel importante en el desarrollo de la disfunción multiorgánica. Esta teoría, denominada "hipótesis del biotrauma", cuenta hoy día con gran cantidad de respaldo bibliográfico, tanto en el terreno experimental como clínico²⁻⁴.

La interfase alvéolo-capilar es una delgada capa de 0,2-0,3 µm de espesor que se extiende a través de una enorme superficie (hasta 100 m²) sin romperse⁵. Sin embargo, es llamativo que la mayoría de los investigadores se hayan centrado en los factores que afectan al espacio aéreo durante la ventilación mecánica, como el volumen corriente^{6,7}, la presión pico^{8,9}, la presión meseta¹⁰, la presión al fin de espiración (PEEP)¹¹, la frecuencia respiratoria¹² y la duración de la VM¹³, y se hayan desarrollado pocos estudios acerca de los factores que afectan a la microcirculación pulmonar¹⁴. Por otra parte, la VM tiene efectos opuestos sobre el diámetro de los vasos alveolares y extraalveolares, generando cambios cíclicos en las resistencias microvasculares, lo que puede contribuir al fallo capilar por aumento del estrés.

Por todo esto en la presente revisión analizaremos el papel de la presión capilar pulmonar, el flujo capilar pulmonar y del endotelio vascular en la generación de la respuesta inflamatoria y en la aparición y progresión de VILI.

PRESIÓN CAPILAR PULMONAR

Definición

Comparando la presión necesaria para impulsar el contenido sanguíneo a través de la circulación sistémica, la misma cantidad de flujo sanguíneo requiere una décima parte de ese gradiente de presión para ser impulsada a través del sistema vascular pulmonar. Alrededor del 60% de la resistencia vascular pulmonar total es precapilar (arterial), mientras que el 40% restante es poscapilar (venosa). Cuando las resistencias vasculares están normalmente distribuidas, la ecuación de Gaar¹⁵ permite calcular la presión capilar pulmonar a través de la fórmula: $P_{cap} = PAOP + 0,4 (PAPM - PAOP)$.

Donde P_{cap} es la presión capilar, PAOP es la presión de oclusión de la arteria pulmonar y PAPM es la presión media en la arteria pulmonar (fig. 1).

La precarga ventricular izquierda es habitualmente evaluada a través de la presión de oclusión de la arteria pulmonar, asumiendo que, en ausencia de patología valvular, refleja adecuadamente la presión media de la aurícula izquierda y la presión diastólica final del ventrículo izquierdo. En condiciones fisiológicas, la presión capilar es sólo unos milímetros de mercurio mayor que la presión enclavada, pero

las estimaciones de la presión capilar a partir de la ecuación de Gaar pueden carecer de exactitud cuando las resistencias vasculares se alteran¹⁶.

Importancia de la presión capilar pulmonar en la formación de edema

La importancia de la exactitud en la determinación de la presión capilar se manifiesta claramente cuando se considera la fisiopatología del edema pulmonar¹⁷. El contenido de agua del pulmón normal se aproxima al 80% de su peso húmedo determinado mediante gravimetría y el edema pulmonar es definido por la excesiva acumulación de líquido en el espacio extravascular pulmonar. La clásica secuencia de formación de edema pulmonar sigue el patrón de acumulación inicial de fluido en el espacio intersticial perimicrovascular seguido por la inundación del espacio alveolar, lo cual produce deterioro del intercambio gaseoso por trastorno de la relación V/Q, disminución de la distensibilidad pulmonar y aumento del trabajo respiratorio¹⁸.

Fisiológicamente una escasa cantidad de líquidos con proteínas se mueve desde el capilar hacia el intersticio. El sistema linfático drena este fluido hacia el sistema venoso. Cuando la velocidad de filtración de los capilares aumenta, puede exceder la capacidad de remoción máxima de los linfáticos, produciéndose edema intersticial. Cuando el líquido excede la capacidad de almacenamiento del intersticio ingresa a los alvéolos¹⁷.

La base fisiológica de la filtración de líquidos y proteínas a través de una membrana semipermeable ha sido propuesta por Starling en 1896¹⁶: $Q_f = K_{fc} \cdot ([P_{cap} - P_i] - d [COP_{cap} - COP_i])$.

Donde: Q_f : es la velocidad neta de filtración de fluidos, K_{fc} : el coeficiente de filtrado capilar (producto de conductancia hidráulica de la membrana por el área de superficie de filtrado), P_{cap} : la presión hidrostática microvascular, P_i : la presión hidrostática intersticial, d : el coeficiente de reflexión de permeabilidad de las proteínas en relación con el agua, COP_{cap} : es la presión coloidosmótica proteica microvascular y COP_i : la presión coloidosmótica proteica intersticial.

La ecuación de Starling permite clasificar el edema pulmonar en sus dos variedades principales: edema hidrostático y edema por aumento de la permeabilidad¹⁸.

1) El edema pulmonar hidrostático se produce por aumento de la filtración capilar atribuible a cambios en los gradientes de presión hidrostática y osmótica en la circulación pulmonar, cuando las constantes de barrera (K_f y d) no se han modificado.

2) El edema pulmonar por aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo-capilar, como en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), se produce cuando se eleva la tasa de filtración pulmonar asociada a un aumento de la conductividad hidráulica (K_f) o disminución del coeficiente de reflexión osmótica (d) de la pared vascular, a pesar de que los gradientes de presión hidrostática y oncótica no se han modificado.

Los cambios en las constantes de barrera determinan pérdida de la capacidad de la barrera de restrin-

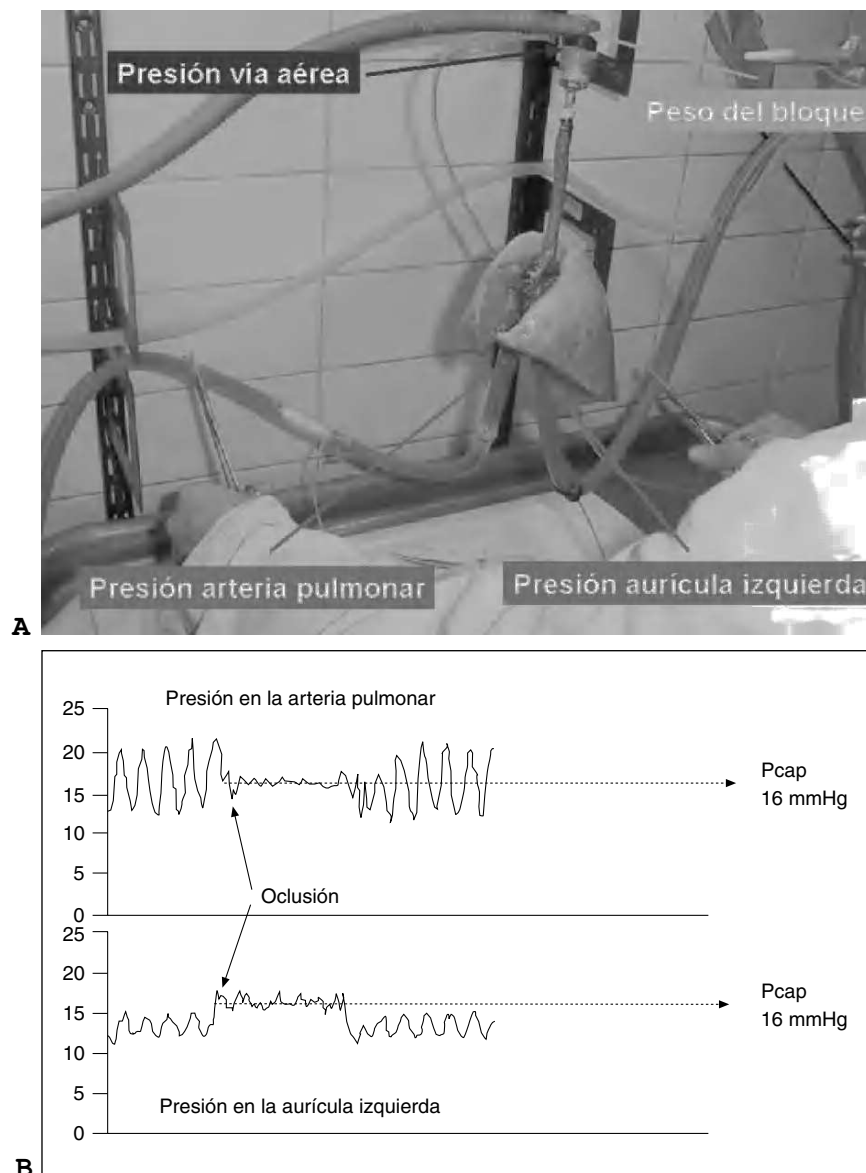


Figura 1. Medición de la presión capilar mediante la técnica de la doble oclusión simultánea. Al detener la circulación las presiones a ambos lados del circuito pulmonar se igualan y determinan la presión capilar. A: imagen de un bloque corazón-pulmones aislado, perfundido y ventilado. Se está realizando la maniobra de doble oclusión simultánea para medir la presión capilar. B: trazado continuo de la presión en la arteria pulmonar y en la aurícula izquierda. Al ocluir simultáneamente ambas ramas del circuito las presiones se igualan y determinan la presión capilar (Pcap).

gir el movimiento del agua y solutos en la microcirculación pulmonar, así el líquido filtrado suele ser más rico en proteínas en el edema pulmonar de permeabilidad aumentada comparado con la variedad hidrostática pura¹⁸.

En condiciones de flujo distinto de cero, el gradiente de presión determina la resistencia, y la distribución longitudinal de los gradientes de presión es directamente proporcional a la distribución longitudinal de las resistencias¹⁹. El incremento de las resistencias pulmonares (fundamentalmente poscapilares) que se producen durante la inflamación aumenta la Pcap para el mismo grado de presión en la aurícula izquierda¹⁶.

Diversos mediadores de la inflamación, leucotrienos, sustancia P, factor activador de plaquetas y ci-

tocinas pueden inducir edema pulmonar puramente hidrostático por aumento de la presión capilar sin producir necesariamente cambios en la permeabilidad capilar. Otros mediadores, como activación de neutrófilos, radicales de oxígeno, factor de necrosis tumoral, etc., producen daño endotelial capilar con el consiguiente aumento de la presión capilar, contribuyendo al desarrollo de edema pulmonar.

Fallo capilar pulmonar por estrés

Mecanismos básicos de la lesión vascular pulmonar

La definición general de estrés es: $\text{ESTRÉS} = \text{FUERZA}/\text{ÁREA}$; donde el área es el sitio donde actúa la fuerza.

El músculo liso vascular determina la tensión activa de la vasculatura. La función del músculo liso se ve afectada fundamentalmente por la vasoconstricción hipóxica, aunque también por las condiciones hemodinámicas tales como la presión transmural, el tono vasoactivo local y la "fricción" generada por el flujo sanguíneo. Si las condiciones lumenales exceden la resistencia elástica de los vasos se generará patología microvascular. A diferencia de lo que ocurre con las fuerzas inducidas por la presión transmural, el estrés generado por los fluidos secundario a fricción (o por la viscosidad del flujo sanguíneo) actúa tangencialmente sobre la pared vascular y el endotelio²⁰. Este tipo de estrés se denomina *shear stress*.

Los gradientes de presión transmural y la tensión resultante generada en la pared de los vasos está descrita por la ley de Laplace: $TENSIÓN = \Delta P/r$, donde: ΔP : es el gradiente de presión transmural y r : radio.

West et al²¹ describen las tres fuerzas que actúan sobre los capilares pulmonares:

1) La tensión circumferencial de la pared, causada por el gradiente de presión transmural. Esta tensión es pequeña y comparable con la tensión de la pared alveolar asociada a la retracción elástica del pulmón.

2) La tensión superficial de los alvéolos. Esta fuerza contribuye a mantener los capilares aplanados. La tensión superficial puede ser un factor protector frente al fallo capilar por estrés.

3) La tensión longitudinal de la pared alveolar asociada a la insuflación pulmonar. Esta última cobra importancia en la generación del fallo capilar en caso de sobredistensión.

La distensibilidad de los vasos está determinada por el grosor, composición y grado de contracción del músculo liso. Esta tensión se desarrolla en todos los componentes estructurales de la pared de los vasos, incluyendo el tejido conectivo extracelular, y afecta a todas las células que constituyen el citoesqueleto, la cual es transmitida en los sitios de unión célula-célula y célula-matriz.

Por otra parte, si se considera a los vasos como un cilindro rígido, el *shear stress* está descrito por la ley de Poiseuille's: $\tau = 4Q \times \eta/\pi \times r^3$, donde: τ es el *shear stress*, Q el flujo y η es la constante de viscosidad del fluido.

El *shear stress* produce deformación celular con incremento de la tensión del citoesqueleto, aunque la dirección de la deformación difiere de la producida por el gradiente de presión transmural. Si bien, *in vivo* la viscosidad sanguínea tiende a disminuir con la velocidad, modificándose con la distensibilidad de los vasos, el principal determinante del *shear stress* que sufre el endotelio capilar es el flujo vascular.

Evidencia experimental del fallo capilar por estrés

En 1984, Rippe et al en un estudio en pulmones aislados de perros encontraron que la presión en la aurícula izquierda debía elevarse hasta 55 cmH₂O

para producir aumento del coeficiente de filtrado, y estos autores atribuyeron el mayor edema a la apertura de "poros"²². West et al, en una serie de experimentos con pulmones de diferentes especies animales, aislados, perfundidos pero no ventilados cíclicamente, sentaron las bases del conocimiento de la fisiopatología del fallo capilar por estrés. Estos investigadores hallaron que un aumento de la presión capilar pulmonar produce alteraciones en la ultraestructura de la barrera alvéolo-capilar, con destrucción tanto del endotelio como del epitelio y paso de eritrocitos al espacio alveolar^{21,23,24}. Si bien las presiones alcanzadas para demostrar este fenómeno de fallo capilar fueron muy elevadas (la presión más baja a la que se observaron cambios estructurales fue de 32,5 cmH₂O), es de destacar que todos los experimentos fueron realizados utilizando una presión positiva en la vía aérea constante de 5 cmH₂O, sin ventilación mecánica cíclica.

Posteriormente, Guery et al, en un estudio en pulmón aislado, perfundido y ventilado, observaron que la elevación de la presión capilar en presencia de una elevación cíclica de la presión en la vía aérea generaba fallo capilar aun cuando dichas elevaciones eran muy moderadas. Así, la combinación de elevación de la presión capilar con la VM a presiones altas demostró ser peor que una elevación aislada de alguna de dichas variables²⁵.

Influencia de la ventilación mecánica sobre el estrés capilar pulmonar

El sistema circulatorio pulmonar puede considerarse como tres segmentos colocados "en serie": segmento arterial, segmento "intermedio" (capilares) y segmento venoso. El segmento "intermedio", por estar sometido a la influencia de las presiones alveolares, es el que presenta más cambios de resistencia vascular durante la ventilación. Durante la inspiración se produce una distensión del alvéolo, con la consiguiente compresión de los capilares alveolares. Simultáneamente la presión en el intersticio desciende, generando una distensión de los capilares extra-alveolares. De esta manera se genera un aumento del estrés transmural de los capilares extra-alveolares y una disminución del estrés transmural de los capilares alveolares. Durante la espiración ocurre lo contrario, aumento del estrés transmural de los capilares alveolares y disminución en los capilares extraalveolares²⁶. Por el contrario, dado que el *shear stress* que soporta el endotelio de un vaso es inversamente proporcional al cubo del radio del mismo, cuando los vasos se distienden disminuye el *shear stress* y cuando el radio disminuye (colapso capilar) aumenta (fig. 2).

Fallo capilar pulmonar por estrés en la clínica

Durante la fase inicial del SDRA todas las regiones pulmonares presentan lesión, y la inflamación es difusa y uniforme, pero las alteraciones mecáni-

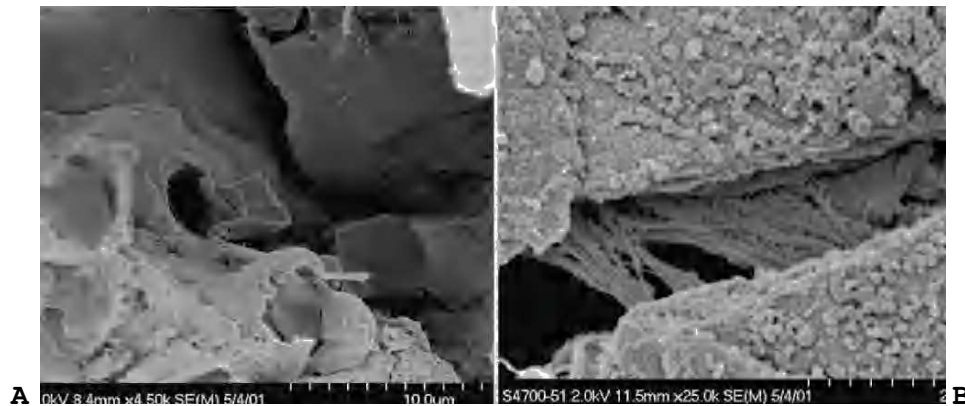


Figura 2. Microfotografías del pulmón de un conejo que fue sometido a altas presiones transpulmonares. A: fractura capilar con un eritrocito que se está extravasando al alvéolo. B: vista con mayor aumento de la falla capilar por estrés, donde se ven las fibras de colágeno. Por cortesía del Dr. John Hotchkiss.

cas se distribuyen heterogéneamente y cambian con el tiempo²⁷⁻²⁹. En este primer estadio de la lesión pulmonar existen condiciones de alta permeabilidad y un leve incremento de la presión microvascular pulmonar puede incrementar dramáticamente la formación de edema pulmonar, disminuyendo característicamente la compliancia estática, fundamentalmente por reducción de los alvéolos funcionales³⁰. Distintas regiones alveolares pueden encontrarse ocupadas por edema o estar atelectasiadas, sobre todo en las áreas dependientes, en las que el peso del pulmón suprayacente y la tendencia al colapso de la vía aérea son máximos³¹. Las consecuencias fisiológicas del edema pulmonar son: compromiso en el intercambio gaseoso, edema en la vía aérea que dificulta el flujo aéreo y la eliminación de secreciones. Por otro lado, la pérdida y alteración funcional del surfactante alveolar favorece la ruptura e incrementa el peso pulmonar, promoviendo la compresión de la pequeña vía aérea, incrementando la tendencia a la apertura y cierre alveolar cíclicos. Aunque los fenómenos de formación del edema pulmonar y de las alteraciones del intercambio gaseoso están relativamente bien descritos, la importancia de la microvasculatura en la generación de VILI es menos entendida¹⁴.

Aunque la inflamación posee una importancia fundamental en la pérdida y alteración de la arquitectura pulmonar normal, la elevación de la presión pulmonar transmural puede causar ruptura vascular, como por ejemplo en seres humanos, donde la hemoptisis ha sido descrita en atletas después de haber realizado ejercicios excesivamente pesados³².

FLUJO CAPILAR PULMONAR

El pulmón normal exhibe tres zonas de perfusión, según el modelo tradicional de West³³, dependiendo de la relación entre la presión alveolar y la presión arterial y venosa pulmonar. De acuerdo con dicho modelo la presión alveolar es equivalente en todas partes, en condiciones estáticas. En la zona I la presión

alveolar es mayor que las presiones arterial y venosa y el flujo de sangre es menor. En la zona II la presión alveolar excede a la presión venosa pero no a la arterial, por lo que el flujo es regular ya que se generan gradientes de presión entre la arteria y el alvéolo. En la zona III la presión arterial y venosa exceden a la presión alveolar, entonces el flujo estaría dominado por gradientes de presión entre arteria y vena y resistencias vasculares. La aplicación de estos conceptos en pulmones con lesión pulmonar aguda no es sencilla, ya que en un mismo microambiente coexisten unidades pulmonares colapsadas, edematosas, inflamadas y fibróticas y, además, las zonas pulmonares cambian a lo largo del ciclo respiratorio y dependen de la programación del ventilador. En consecuencia, a diferencia de lo que ocurre en el pulmón sano donde la barrera alvéolo-capilar está intacta, no queda claro cuál es el umbral de presión hidrostática para la formación de edema en el paciente con lesión pulmonar establecida¹⁴.

Broccard et al^{34,35} han demostrado que la formación de edema hemorrágico durante la VILI ocurre preferentemente en las zonas más dependientes del pulmón, pudiendo ser explicado por varias razones: la disrupción que ocurre durante el estrés aplicado en la ventilación mecánica por la insuflación generada en cada ciclo por el volumen corriente amplía la interfase de cierre-apertura del tejido pulmonar. Una similar línea de razonamiento puede ser aplicada al pulmón con atelectasia y que es expuesto a ventilación con altas presiones, como por ejemplo en SDRA. Otra forma de explicar esta forma desproporcionada de disrupción vascular son las áreas dependientes pulmonares en posición dorsal que reciben la mayoría del flujo sanguíneo y están sujetas a mayor presión hidrostática. Este incremento de la presión vascular intraluminal amplifica las fuerzas de tensión externas en la microvasculatura y provoca cizallamiento y el inicio de la inflamación. Esta interpretación también se apoya en el hecho de que en modelos de VILI y posterior decúbito prono disminuyen las lesiones en las zonas dependientes³⁶.

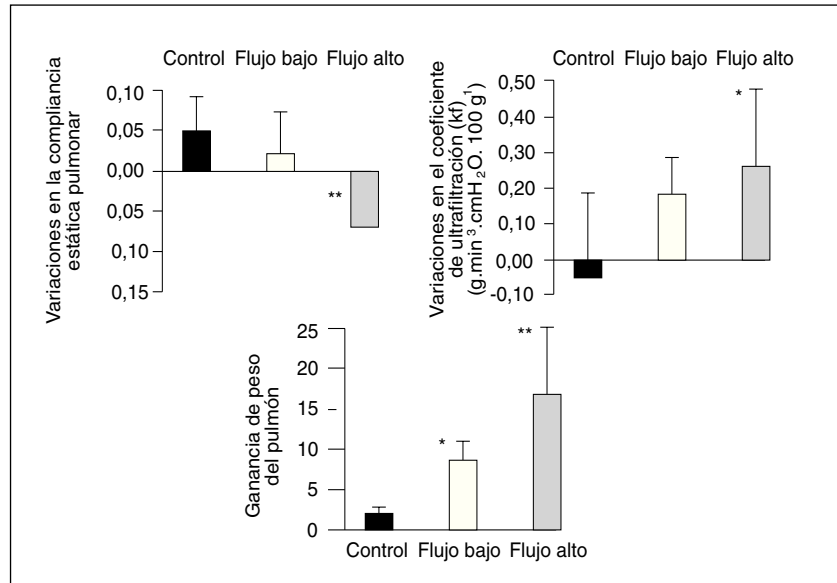


Figura 3. Cambios en la compliancia pulmonar, en el coeficiente de ultrafiltración (K_f) y en el peso del pulmón. Tomada con permiso de la referencia 40. * $p < 0,05$ para la comparación con el grupo control. ** $p < 0,05$ para la comparación con los grupos control y flujo bajo.

Los trabajos de Dreyfuss y Saumon mostraron mayor lesión pulmonar producida por ventilación con presión negativa que con presión positiva³⁷. Esto implica que un mayor flujo sanguíneo se correlaciona con una mayor lesión. Además, demostraron que el efecto protector de PEEP durante la ventilación con altas presiones pulmonares se perdía cuando se incrementaba el flujo sanguíneo con dopamina⁶.

El grupo de Marini et al^{12,38-40} ha estudiado extensamente las relaciones entre presión capilar, flujo sanguíneo y VILI. De esta manera, Broccard et al³⁸ establecen tres grupos de observación: baja presión en la vía aérea y baja presión en la aurícula izquierda y alta presión en la vía aérea y presión normal en la aurícula izquierda, alta presión en la vía aérea y baja presión en la aurícula izquierda, concluyendo que una reducción en la presión en la aurícula izquierda promueve el incremento de la resistencia vascular probablemente por colapso vascular, el cual se incrementa durante la insuflación pulmonar. Cuando la presión en la arteria pulmonar se incrementa y el pulmón se "desinfla", los vasos alveolares se reexpanden. La excesiva disminución de la presión en la aurícula izquierda puede favorecer la apertura y cierre cíclico de los capilares, generando una falla estructural que explicaría la correlación entre los cambios en la resistencia vascular y la alteración en la permeabilidad vascular con la consecuente formación de edema³⁸.

Hotchkiss et al³⁹ concluyeron que la exposición de pulmones a elevación cíclica de la presión en la arteria pulmonar, en ausencia de ventilación mecánica, genera menos edema y menor hemorragia alveolar y perivascular que aquellos pulmones expuestos a similares presiones en la arteria pulmonar, pero sometidos a ventilación mecánica. Así, los cambios cíclicos en la presión de los vasos perivasculariales, extraalveolares, precapilares pueden ser im-

portantes en la génesis de VILI, el cual será atenuado al restringir al máximo el gradiente de presión transpulmonar³⁹.

En otro estudio del mismo grupo establecieron tres grupos de estudio en bloque cardiopulmonar aislado de conejo, combinando presiones en la arteria pulmonar de 20 y 35 mmHg y frecuencia respiratoria de 3 y 20 ciclos por minuto, concluyendo que la disminución de la frecuencia respiratoria puede mejorar los índices de daño pulmonar. Paralelamente, al disminuir el número de veces que se produce el colapso y la apertura cíclicos, la disminución de la presión pico de la arteria pulmonar y la limitación en el flujo sanguíneo disminuyeron el daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica¹².

Sobre la hipótesis de que la perfusión pulmonar puede alterar la extensión del daño alveolar inducido por la ventilación mecánica, Broccard et al⁴⁰ realizaron un estudio aleatorizando la velocidad de perfusión de pulmones aislados, y encontraron que flujos de 600 ml/min y 900 ml/min se asociaron a la disminución de la compliancia pulmonar y elevado edema pulmonar (manifestado en la ganancia de peso) y hemorragia (manifestado por histología) comparado con el grupo de flujo sanguíneo bajo (300 ml/min) (fig. 3).

En conjunto, los resultados de estos estudios sugieren que los patrones hemodinámicos pueden interactuar con las presiones de la vía aérea en el desarrollo de VILI sugiriendo que los diferentes patrones de ventilación deben ser considerados, al igual que las diferencias hemodinámicas, por lo que estas conclusiones deberán tenerse en cuenta durante las intervenciones médicas en las que se incrementa el flujo sanguíneo a valores suprafisiológicos en pacientes gravemente enfermos⁴¹. Los pacientes con sepsis y SDRA que presentan un volumen minuto cardíaco elevado (espontáneo o inducido) para favo-

recer la disponibilidad de oxígeno a los tejidos podrían de forma paralela promover la formación de edema pulmonar⁴².

EL ENDOTELIO VASCULAR COMO GENERADOR DE RESPUESTA INFLAMATORIA

El estrés mecánico y la tensión sobre los tejidos son factores que actúan en la génesis de diversas entidades clínicas⁴³. Las células vasculares están equipadas con numerosos receptores que permiten detectar y responder a las fuerzas mecánicas generadas por la presión y el *shear stress*⁴⁴. El citoesqueleto y otros componentes estructurales desempeñan un papel importante en la mecanotransducción, ya que existen conexiones para transmitir y modular la tensión entre las células en sus sitios de adhesión, las integrinas y la matriz extracelular⁴⁵.

Aunque es bien conocido que el *shear stress* regula la estructura y la función endotelial controlando la expresión de genes mecanosensitivos y la producción de factores vasoactivos, aún existen mecanismos moleculares que no están aclarados y generan controversias⁴⁶.

Los mecanismos conocidos de mecanotransducción que participan en la respuesta inflamatoria endotelial al estrés son:

1) Activación de canales iónicos: la rápida respuesta al estrés de las células endoteliales involucra la activación de canales de K^+ y Ca^{2+} ⁴⁷.

2) Movilización de calcio intracelular: la iniciación de *shear stress* también lleva a una rápida generación de inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG) y la subsecuente movilización de calcio intracelular⁴⁸.

3) Reorganización del citoesqueleto: la aplicación de estrés sobre las integrinas, las cuales están conectadas con el citoesqueleto, produce deformación celular, con incremento secundario de la tensión. Muchas señales moleculares están asociadas con el citoesqueleto, por lo que es posible que la misma tensión desarrollada pueda provocar *per se* respuestas químicas a los estímulos mecánicos. Las adhesiones focales, las intracelulares, los puntos de contacto entre la membrana plasmática y el citoesqueleto, la activación de receptores y otros elementos estructurales son capaces de provocar señales químicas que participan en estas respuestas⁴⁹. La reorganización de los componentes del citoesqueleto requiere una despolarización y una repolarización de actina, eventos observados inmediatamente después de la aplicación del *shear stress*⁴⁵.

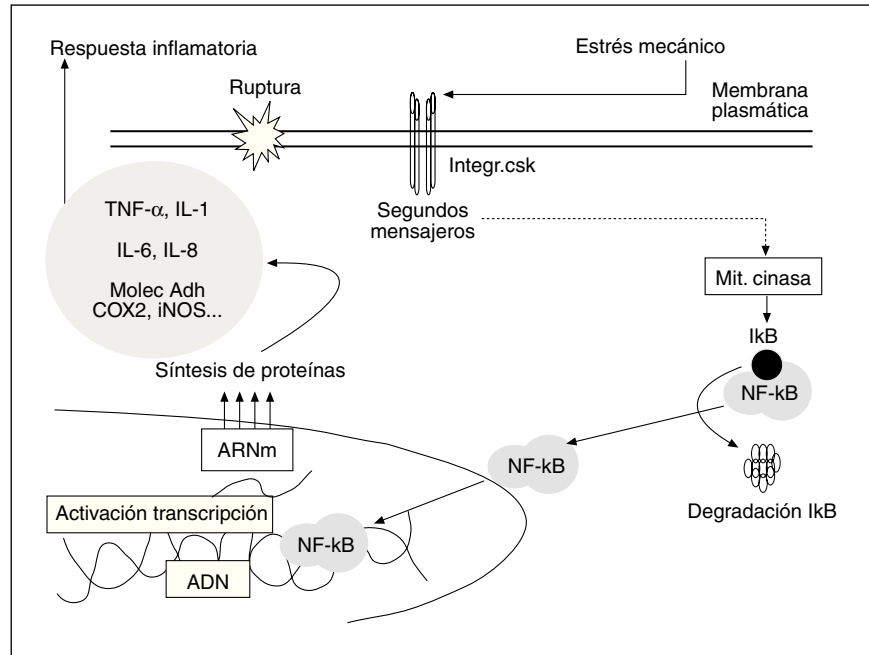
4) Activación de las mitógeno-activadas proteínasas y de las integrina-quinasas: se ha observado la activación del complejo de proteínas de la familia de las mitógeno-activadas kinasas (MAK) como respuesta al *shear stress*. La activación de esta cascada depende de la proteín kinasa C, pero es independiente del calcio intracelular. También se observó la activación de la tirosín-integrina-kinasa por *shear stress*⁵⁰. Ambas cascadas tienen como efector final la

activación y translocación nuclear del factor nuclear kappa-beta (NF- κ B).

5) Activación del NF- κ B el *shear stress* genera la activación y translocación del NF- κ B al núcleo y la activación transcripcional de los genes bajo su control, entre los cuales se hallan: factor de necrosis tumoral α (TNF- α), varias interleucinas, ciclooxigenasa II, óxido nítrico sintetasa inducida, superóxido manganeso sintetasa, factor tisular de la coagulación, péptido natriurético tipo C, ICAM-1, MCP-1, factor de crecimiento de plaquetas B (PDGF-B) y factor transformante beta^{51,52}.

En resumen, el estrés inducido por el flujo vascular pulmonar genera, vía mecanorreceptores de membrana, la activación del complejo de mitógeno-quinasas que inducen la translocación del NF- κ B al núcleo y la liberación de mediadores de la inflamación (fig. 4). Esta respuesta inflamatoria puede contribuir al desarrollo y perpetuación de la lesión pulmonar aguda. Esta lesión pulmonar aguda se produce tanto en el endotelio como en el epitelio y provoca la formación de edema intersticial y, en consecuencia, hipoxemia. Cuando la respuesta inflamatoria localizada en el pulmón se desregula resulta en una amplificación excesiva de la cascada inflamatoria y sobreproducción de mediadores humorales que conducen a la descompartmentalización de la inflamación, la afectación de órganos a distancia y la generación del síndrome de disfunción multiorgánica^{50,53,54}. En este sentido, Haitzma et al⁵⁵ demostraron que la ventilación mecánica lesiva produce pérdida de la compartimentalización de la respuesta inmune en un doble sentido: tanto si la respuesta comienza en el pulmón como si comienza en el abdomen, al aplicar una ventilación lesiva los mediadores inflamatorios aumentan en la circulación. Esta respuesta disminuye al agregar PEEP. Imai et al⁵⁵ mostraron en un estudio experimental que una estrategia ventilatoria agresiva puede conducir a la apoptosis de células epiteliales renales y del intestino delgado, acompañada de una elevación anormal de marcadores bioquímicos de disfunción de órganos, comparándola con una estrategia ventilatoria protectora. Por otra parte, Rainieri et al⁵⁶ hallaron que los enfermos con distrés respiratorio agudo ventilados con alto volumen corriente y baja PEEP presentaron altos niveles de citocinas proinflamatorias en el lavado broncoalveolar y en el plasma, a diferencia de los enfermos ventilados con volumen corriente bajo y PEEP alta. Estos hallazgos han sido reforzados recientemente por Stüber et al⁵⁷. Estos investigadores examinaron el perfil de los mediadores pre y antiinflamatorios presentes en el líquido de lavado alveolar y en plasma de pacientes con lesión pulmonar aguda ventilados con una estrategia protectora (alta PEEP y bajo volumen corriente) cambiando en forma transitoria a una ventilación con baja PEEP y alto volumen corriente. Como conclusión obtuvieron que en los pacientes con lesión pulmonar aguda ventilados con baja PEEP y alto volumen corriente la liberación de citocinas a la circulación ocurría dentro de la primera hora y que podía ser revertido una vez restituida

Figura 4. El shear stress que se aplica sobre la membrana celular puede generar ruptura transitoria de la misma, pero también activa los mecanorreceptores de membrana. Ambos mecanismos conducen, a través de la cascada de segundos mensajeros intracelulares, a la activación de las MAKK (mitógeno-activadas cinasa-cinasa). La activación de la kinasa específica del inhibidor del factor nuclear kappa-beta (I κ B), al fosforilar a dicho inhibidor, permite la liberación del factor nuclear kappa-beta (NF- κ B). Éste se transloca al núcleo y se une a sitios específicos del ADN, estimulando la transcripción de los genes que están bajo su control. El ARNm resultante comanda la síntesis proteica correspondiente y los productos finales son liberados al medio o se integran a la membrana celular, según sea su función. Bajo este control del NF- κ B se hallan numerosos componentes de la cascada inflamatoria. TNF- α : factor de necrosis tumoral α . IL: interleucina.



la ventilación protectora. Por otro lado, recientemente se ha demostrado que la lesión cerebral aguda, por mecanismos aún no aclarados, sensibiliza al pulmón y facilita la lesión pulmonar aguda en un modelo experimental⁵⁸. En resumen, existe evidencia experimental y clínica que indica que el pulmón no sólo es un órgano diana de la respuesta inflamatoria sistémica, sino que también puede actuar como generador de la misma y, en este sentido, el endotelio vascular pulmonar tiene un papel fundamental que debe considerarse a la hora de diseñar estrategias para tratar y prevenir la lesión pulmonar aguda.

CONCLUSIONES

La presión capilar pulmonar no puede ser medida directamente, aunque debe estimarse adecuadamente dado que ésta es uno de los determinantes centrales de la formación de edema pulmonar. En situaciones especiales, como el SDRA y la sepsis, la permeabilidad se encuentra aumentada y la estimación ajustada de la presión capilar cobra mayor relevancia. Aunque la presión de oclusión de la arteria pulmonar no sustituye a la presión capilar, es esta presión la que guía el manejo de fluidos en el SDRA, a pesar de que en este síndrome el gradiente entre la presión capilar y presión de oclusión de la arteria pulmonar se encuentra incrementado. El flujo vascular pulmonar es un determinante de la lesión pulmonar aguda. Independientemente del nivel de presión capilar pulmonar, el flujo pulmonar elevado se ha asociado a mayor lesión pulmonar. Finalmente, el estudio de los mecanismos intrínsecos de la lesión endovascular por estrés nos ha mostrado la relación existente entre el aumento del *shear stress* y la generación de

respuesta inflamatoria y subsecuente lesión pulmonar aguda. Si bien es difícil extrapolar los hallazgos experimentales a la clínica, parece racional pensar que tomar medidas para disminuir el estrés vascular pulmonar disminuirá la lesión pulmonar aguda y, en consecuencia, podría mejorar la evolución de los pacientes con SDRA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tobin M. editor. Principles and practice of mechanical ventilation. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 813-36.
2. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. Lesson from experimental studies. Am J Crit Care Med. 1998; 157:294-323.
3. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was cosponsored by the American Thoracic Society, The European Society of Intensive Care Medicine, and The Societe de Reanimation de Langue Francaise, and was approved by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:2118-24.
4. Dos Santos CC, Slutsky AS. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. J Appl Physiol. 2000;89:1645-55.
5. West J. Cellular responses to mechanical stress. Invited review: pulmonary capillary stress failure. J Appl Physiol. 2000; 89:2483-9.
6. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis. 1988;137:1159-64.
7. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. Am Rev Respir Dis. 1985;132:880-4.
8. Parker JC, Townsley MI, Rippe B, Taylor AE, Thigpen J. Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. J Appl Physiol. 1984;57:1809-16.

9. Albaiceta GM, Piacentini E, Villagra A, López-Aguilar J, Taboada F, Blanch L. Application of continuous positive airway pressure to trace static pressure-volume curves of the respiratory system. *Crit Care Med.* 2003;31:2514-9.
10. Villagra A, Ochagavía A, Vattua S, Murias G, del Mar Fernández M, López Aguilar J, et al. Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:165-70.
11. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1974;110:556-65.
12. Hotchkiss J, Blanch L, Murias G, Adams A, Carter Ch, Olson D, et al. Effects of decreased respiratory frequency on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:463-8.
13. Sladen A, Laver MB, Pontoppidan H. Pulmonary complications and water retention in prolonged mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 1968;279:448-53.
14. Marini J, Hotchkiss J, Broccard A. Bench-to bedside review: microvascular and airspace linkage in ventilator-induced lung injury. *Critical Care.* 2003;7:435-44.
15. Gaar K, Taylor A, Owens L. Pulmonary capillary pressure and filtration coefficient in the isolated perfused lung. *Am J Physiol.* 1967;213:910-4.
16. Dubin A, Murias G. Técnicas de monitoreo hemodinámico. En: Luna C, Pálizas F, editores. *Neumonología Crítica en Terapia Intensiva.* Buenos Aires: Editorial Medical Books; 2001; 419-40.
17. Fernández-Mondejar E, de la Chica R, Pérez Villares JM, Manzano Manzano F, Jiménez M, García Delgado M, et al. Movimiento transpulmonar de fluidos. Mecanismo de filtración y reabsorción del edema pulmonar. *Med Intensiva.* 2003;27:174-80.
18. Dubin A, Pozo M. Líquidos, hemodinamia y pulmón. En: Luna C, Pálizas F, editores. *Neumonología Crítica en Terapia Intensiva.* Buenos Aires: Editorial Medical Books; 2001. p. 55-61.
19. West JB. *Pulmonary pathophysiology-The essentials,* 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1987.
20. Ho P, Melbin J, Nesto R. Scholarly review of geometry and compliance: biomechanical perspectives on vascular injury and healing. *ASAIO Journal.* 2002;48:337-45.
21. West J, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol.* 1991;70:1731-42.
22. Rippe B, Townsley M, Thigpen J, Parker JC, Korthuis RJ, Taylor AE. Effects of vascular pressure on the pulmonary microvasculature in isolated dog lungs. *J Appl Physiol.* 1984;57:233-9.
23. Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R, Elliot A, West J. Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J Appl Physiol.* 1991;71:573-82.
24. Namba Y, Kurdak S, Fu Z, Mathieu-Costello O, West J. Effect of reducing alveolar surface tension on stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol.* 1995;76:2114-21.
25. Guery B, DeBoisblanc B, Fialdes P, Sarphy T, Nelson S, Chidiac C, et al. Pulmonary stress injury within physiological ranges of airway and vascular pressures. *Journal of Critical Care.* 1998;13:58-66.
26. Hakim TS, Michel RP, Chang HK. Effect of lung inflation on pulmonary vascular resistance by arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol.* 1982;53:1110-5.
27. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:818-24.
28. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1334-49.
29. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med.* 2004;141:460-70.
30. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 1982;3:35-56.
31. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszowska A, Lu Q. Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med.* 2003; 31Supl 4:S285-95.
32. Hopkins S, Schoene R, Martin R, Henderson W, Spragg R, West J. Intense exercise impairs the integrity of the pulmonary blood-gas barrier in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1090-4.
33. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung; relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol.* 1964;19:713-24.
34. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ. Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med.* 2000;28:295-303.
35. Broccard AF, Shapiro RS, Schmitz LL, Ravenscraft SA, Marini JJ. Influence of prone position on the extent and distribution of lung injury in a high tidal volume oleic acid model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1997;25:16-27.
36. Rialp G. Efectos del decúbito prono en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). *Med Intensiva* 2003;27:481-7.
37. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1194-203.
38. Broccard A, Vannay C, Feihl F, Schaller M. Impact of low pulmonary vascular pressure on ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med.* 2002;30:2183-90.
39. Hotchkiss J, Blanch L, Naveira A, Adams A, Carter Ch, Olson D, et al. Relative roles of vascular and airspace pressures in ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med.* 2001;29:1593-8.
40. Broccard A, Hotchkiss J, Kuwayama N, Olson D, Jamal S, Wangenstein O, et al. Consequences of vascular flow on lung injury induced by mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1935-42.
41. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesi A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1025-32.
42. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994;330:1717-22.
43. Torday JS, Rehan VK. Mechanotransduction determines the structure and function of lung and bone: a theoretical model for the pathophysiology of chronic disease. *Cell Biochem Biophys.* 2003;37:235-46.
44. Vlahakis NE, Hubmayr RD. Response of alveolar cells to mechanical stress. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9:2-8.
45. Lansman J. Endothelial mechanosensors. Going with the flow. *News and Views.* 1988;331:481-2.
46. Moore TM, Khimenko PL, Taylor AE. Endothelial damage caused by ischemia and reperfusion and different ventilatory strategies in the lung. *Chin J Physiol.* 1996;39:65-81.
47. Hamill OP, McBride DW Jr. The pharmacology of mechanogated membrane ion channels. *Pharmacol Rev.* 1996;48:231-52.
48. Parker JC, Ivey CL, Tucker JA. Gadolinium prevents high airway pressure-induced permeability increases in isolated rat lungs. *J Appl Physiol.* 1998;84:1113-8.
49. Kano Y, Katoh K, Fujiwara K. Lateral zone of cell-cell adhesion as the major fluid shear stress-related signal transduction site. *Circ Res.* 2000;86:425-33.
50. Dos Santos CC, Slutsky AS. Mechanotransduction, ventilator-induced lung injury and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 2000;26:638-42.
51. Fan J, Ye RD, Malik AB. Transcriptional mechanisms of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001; 281:L1037-50.
52. Blackwell TS, Christman JW. The role of nuclear factor-kappa B in cytokine gene regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;17:3-9.
53. Haitsma JJ, Uhlrig S, Goggel R, Verbrugge SJ, Lachmann U, Lachmann B. Ventilator-induced lung injury leads to loss of alveolar and systemic compartmentalization of tumor necrosis factor-alpha. *Intensive Care Med.* 2000;26:1515-22.
54. Piacentini E, Villagra A, López-Aguilar J, Blanch L. Clinical review: The implications of experimental and clinical studies of recruitment maneuvers in acute lung injury. *Crit Care.* 2004;8:115-21.

55. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fisher S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2003;289:2104-12.

56. Ranieri M, Suter P, Tortorella C, de Tullio R, Dayer J, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 1999;281:54-61.

57. Stüber F, Wrigge H, Shroeder S, Wetegrove S, Zinslerling J, Hoeft A, et al. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2002;28:834-41.

58. López Aguilar J, Murias G, Hotchkiss JR, Mignini M, Cicora F, Cabezuelo A, et al. Brain death as a cause of primary lung graft dysfunction in an isolated rabbit lung model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A619.