

## Puesta al día en Medicina Intensiva: síndrome de distrés respiratorio agudo

# Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica\*

F. GORDO VIDAL, C. DELGADO ARNAIZ Y E. CALVO HERRANZ

Área de Anestesia, Reanimación y Cuidados Críticos. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

La ventilación mecánica se asocia con complicaciones importantes entre las que se encuentra la producción o perpetuación de lesión pulmonar aguda y la producción de lesión de órganos a distancia del pulmón mediante la liberación fundamentalmente de mediadores inflamatorios a la circulación sistémica. Existe cada vez mayor evidencia en modelos experimentales tanto *in vitro* como *in vivo* que demuestra la realidad de este mecanismo lesional. Los principales mecanismos lesionales son los fenómenos tanto de estimamiento y ruptura de estructuras pulmonares (volutrauma) como la apertura y cierre cíclico de zonas alveolares cerradas (atelectrauma). Los estudios acerca del empleo de estrategias ventilatorias protectoras del pulmón han demostrado un efecto beneficioso, en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), del empleo de estrategias de ventilación a pulmón abierto, del empleo de volúmenes circulantes inferiores a 10 ml/kg y de mantener una presión alveolar inferior a 30 cm H<sub>2</sub>O. Se debe investigar si estas mismas estrategias serían útiles en prevenir la aparición de SDRA en pacientes ventilados mecánicamente por otro motivo, fundamentalmente en aquellos con factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad.

**PALABRAS CLAVE:** SDRA, lesión pulmonar aguda, ventilación mecánica.

### MECHANICAL VENTILATION INDUCED LUNG INJURY

Mechanical ventilation is associated with important complications, among which production or perpetuation of acute lung injury and product of distant organ injuries of the lung basically through the release of inflammatory mediators to the systemic circulation. There is increasingly greater evidence in both *in vitro* and *in vivo* experimental models that show the reality of this lesional mechanism. The main lesional mechanisms are both stretching and rupture of the lung structures (volutrauma) and cyclical opening and closure of the closed alveolar zones (atelectrauma). Studies on the use of protective lung ventilation strategies have shown a beneficial effect in patients with ARDS of the use of open lung ventilation strategies, use of circulating volumes less than 10 ml/kg and of maintaining alveolar pressure under 30 cm of H<sub>2</sub>O. It should be investigated if these same strategies would be useful in preventing the appearance of ARDS in mechanically ventilated patients for another reason, basically in those with risk factors for the development of this condition.

**KEY WORDS:** ARDS, acute lung injury, mechanical ventilation.

\*Éste es el séptimo de 9 artículos de la Puesta al día en Medicina Intensiva: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Correspondencia: Dr. F. Gordo Vidal.  
Unidad de Cuidados Críticos.  
Fundación Hospital Alcorcón.  
Avda. Budapest, 1.  
28922 Alcorcón. Madrid. España.

Correo electrónico: fgordo@fhalcorcon.es  
f\_gordo@auna.com

Manuscrito aceptado el 27-II-2006.

La ventilación mecánica (VM) constituye una importante herramienta en el tratamiento de los pacientes en situación de insuficiencia respiratoria, sin embargo, su aplicación no está exenta de riesgos ni de efectos adversos potencialmente letales. Uno de los cambios conceptuales, quizá el de mayor importancia, que se ha producido en el manejo de los pacien-

tes críticos, es que la propia VM puede dañar al pulmón e inducir o perpetuar la situación de lesión pulmonar aguda (LPA). Este fenómeno se produce tanto en los pulmones previamente sanos, como en aquellos ya previamente dañados, pero es de mucha mayor intensidad, tanto *in vivo* como en modelos experimentales, en aquellos pulmones con LPA pre-existente<sup>1</sup>.

Existe, además, cada vez mayor evidencia de que la VM no es capaz por sí misma de producir únicamente LPA, sino que surge el concepto de biotrauma, que consiste en que la liberación de mediadores inflamatorios desde el tejido pulmonar dañado colabora en el mantenimiento del síndrome de disfunción múltiple orgánica (SDMO). Este hecho explicaría por qué la mayoría de los pacientes con LPA o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) no fallecen en situación de hipoxemia refractaria<sup>2</sup>, sino en situación de SDMO<sup>3,4</sup>, y por qué es el fracaso renal agudo asociado al SDRA el principal factor ligado con el riesgo de muerte en este grupo de pacientes<sup>5</sup>.

La verdadera importancia de la lesión pulmonar asociada o inducida por el respirador (VILI) ha sido recientemente establecida por los estudios publicados por el *Acute Respiratory Distress Syndrome Network*<sup>6,7</sup>, que mostraron una reducción relativa del riesgo de muerte del 22% en aquellos pacientes ventilados con una estrategia ventilatoria protectora del pulmón. La mortalidad atribuible a la VILI sería por tanto de al menos un 9-10%<sup>8</sup>. Existe, sin embargo, discrepancia en los resultados de los estudios aleatorizados que han valorado el efecto de estrategias ventilatorias protectoras del pulmón en pacientes con SDRA. Una explicación plausible para esta discrepancia es el diferente comportamiento de los grupos control (estrategia ventilatoria convencional) y el diferente nivel de presión en la vía aérea alcanzada en los distintos estudios<sup>9</sup>. Todos los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al denominado brazo protector (bajo volumen corriente) recibieron durante el período de estudio y tras la aleatorización un volumen circulante menor de 8 ml/kg de peso corporal ideal o calculado, y en los cinco estudios la presión media en la vía aérea durante el período de estudio fue inferior a los 30 cm H<sub>2</sub>O. Sin embargo, el comportamiento de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al brazo control (volumen corriente normal) fue dispar. En los tres estudios en los que no se ha conseguido demostrar una reducción de la mortalidad asociada al empleo de un bajo volumen circulante, se empleó un volumen en el brazo control de 10 ml/kg, mientras en los dos estudios en los que el bajo volumen circulante sí demostró una reducción significativa de la mortalidad, el volumen empleado subió a 12 ml/kg. Esta diferencia en el volumen circulante empleado en los grupos control también se tradujo en una diferencia significativa en la presión *plateau* de los pacientes durante el estudio, de modo que tanto en el estudio de Amato et al<sup>10</sup> como en el estudio de *Acute Respiratory Distress Syndrome Network*<sup>6</sup>, la presión fue superior a 35 cm H<sub>2</sub>O, mientras que en los restantes la presión fue

siempre inferior a los 35 cm H<sub>2</sub>O, e incluso en el estudio de Stewart et al<sup>11</sup> esta presión fue inferior a los 30 cm H<sub>2</sub>O (fig. 1).

En su conjunto, los ensayos clínicos concluyen que en pacientes con LPA o SDRA el empleo de un «excesivo» volumen circulante (superior a 10-12 ml/kg de peso) se asocia con un efecto lesional que produce un incremento en el riesgo de muerte de estos pacientes. Sin embargo, cuando se consigue mantener un nivel de presión alveolar inferior a 35 cm H<sub>2</sub>O, no se ha demostrado un efecto beneficioso por el empleo de un «muy bajo» volumen corriente.

### MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LA LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR EL RESPIRADOR

La VILI es iniciado por la aplicación repetida, sobre el tejido pulmonar, de una excesiva tensión y deformación que afecta a estructuras tales como el fibroesqueleto y la microvascularización pulmonar, a las pequeñas vías aéreas distales y a los tejidos yuxtalveolares, y que es capaz de reproducir no sólo el cuadro clínico de la LPA y el SDRA tal y como fueron definidos por la conferencia de consenso de 1994<sup>12</sup>, sino también la lesión histológica que caracteriza al daño alveolar difuso (DAD), tal y como fue definida en 1976 por Katzenstein et al<sup>13</sup>, y que constituye el verdadero patrón oro para el diagnóstico del SDRA (fig. 2).

Según un modelo publicado recientemente por Marini y Gattinoni<sup>14</sup> (fig. 3), y sin necesidad de que se produzcan presiones intratorácicas elevadas, los cambios en la tensión y deformación de los tejidos pulmonares que se producen en los diferentes ciclos respiratorios son capaces de inducir fenómenos de auténtica ruptura de las paredes alveolares, así como fenómenos de mecanotransducción y liberación de mediadores inflamatorios que pasan a la circulación pulmonar y sistémica, y que son capaces de producir una lesión sobre órganos a distancia del pulmón. No es necesario el empleo de grandes volúmenes corrientes para inducir estos fenómenos de estiramiento pulmonar, debemos tener en cuenta que estas fuerzas de estiramiento se producen una media de 21.600 veces al día (con una frecuencia respiratoria en VM media de 15 respiraciones por minuto) y sobre unos 480 millones de alveolos en unos pulmones de tamaño medio, ya que según mediciones realizadas por Ochs et al<sup>15</sup> empleando microscopía electrónica, se ha determinado que en cada milímetro cúbico de tejido pulmonar existen unos 170 alveolos.

Existe además evidencia de que la disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio, descrita en el SDRA, no está relacionada con una disminución de la elasticidad pulmonar, sino que se relaciona primariamente con la pérdida del volumen de gas pulmonar (fig. 4). Así la distensibilidad específica del pulmón es casi normal en pulmones con SDRA y similar a la distensibilidad demostrada en pacientes sanos<sup>16,17</sup>. También se produce una influencia importante de la distensibilidad de la pared torácica,

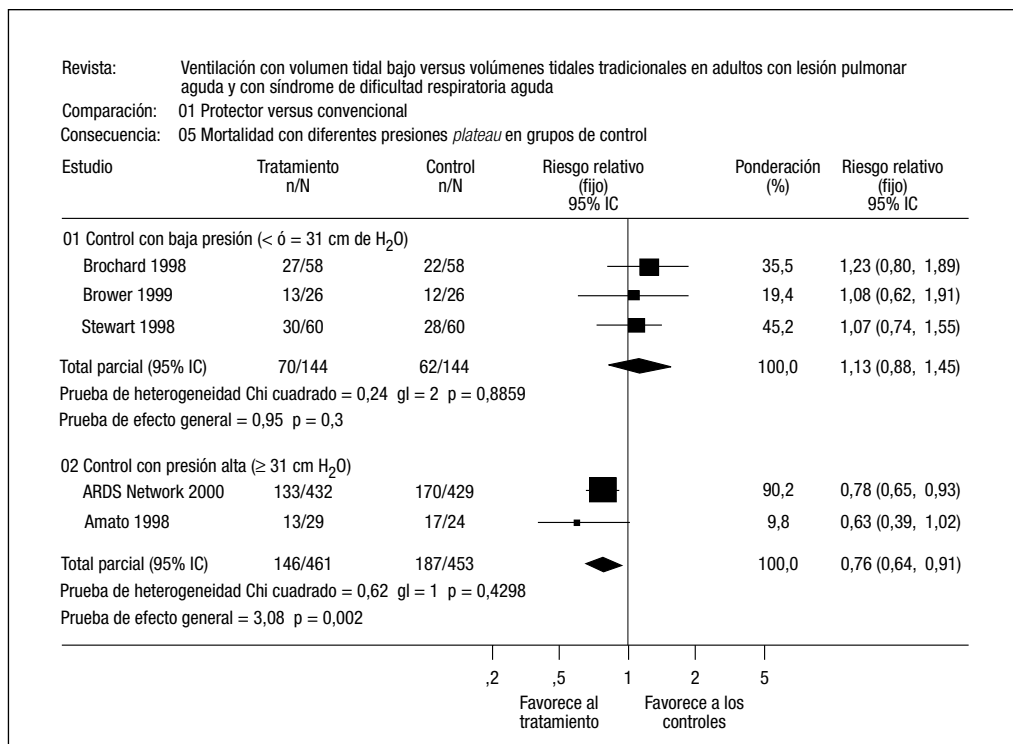


Figura 1. Mortalidad con diferentes presiones plateau en el grupo control. De Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No.: CD003844.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003844.pub2. <http://212.49.218.200/newgenClibPlus/pdf/CD003844-ES.pdf>

que está muy disminuida en pacientes con SDRA, de hecho en muchos de estos pacientes existe una elevación de la presión intraabdominal (de cualquier origen) que reduce aún más esta *compliance* (fig. 5). Estos fenómenos afectan de forma significativa a la presión transpulmonar, que es la fuerza que actúa realmente en la distensión del pulmón<sup>18</sup>.

### **Daño pulmonar inducido por el empleo de fracciones inspiradas de oxígeno elevadas**

Aunque clásicamente se describe un efecto tóxico sobre el pulmón por el empleo de una fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) elevada durante períodos prolongados de tiempo, las únicas lesiones que se han podido demostrar son los fenómenos de atelectasia «por reabsorción», con el consiguiente efecto *shunt* y una bronquitis hiperóxica, sin embargo, en ningún estudio anatomopatológico se ha podido demostrar una lesión característica de DAD en relación con el empleo de FiO<sub>2</sub> supuestamente tóxicas. Estas lesiones si han sido objetivadas en estudios realizados en animales de muy pequeño tamaño ventilados con FiO<sub>2</sub> de 1 durante períodos de tiempo muy prolongados.

Se piensa que el estrés oxidativo es un mecanismo importante en la producción del daño pulmonar.

Este daño se produce mediante la producción de diferentes agentes reactivos con propiedades oxidantes<sup>19,20</sup>, como el peróxido de hidrógeno, los radicales hidroxilo y los aniones superóxido, que en estos modelos experimentales inducen fenómenos de apoptosis del epitelio alveolar, además de alteraciones de las funciones celulares, fundamentalmente a nivel mitocondrial.

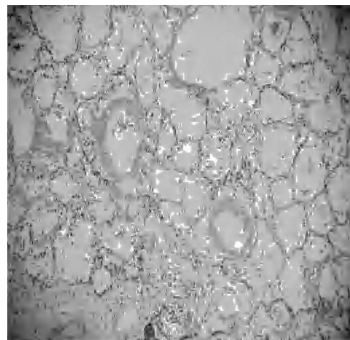
### **Daño pulmonar inducido por presión excesiva en la vía aérea (barotrauma) y sobredistensión pulmonar (volutrauma)**

La relación existente entre la presión en la vía aérea y el daño pulmonar fue demostrada inicialmente por Webb y Tierney<sup>21</sup> empleando un modelo de ratas ventiladas durante 1 hora y utilizando diferentes niveles de presión en su vía aérea, con y sin presión positiva al final de la espiración (PEEP). Los animales que fueron ventilados con presiones pico de 14 cm H<sub>2</sub>O no presentaron ningún cambio histológico en el pulmón, mientras que aquellos ventilados con alta presión (entre 30 y 45 cm H<sub>2</sub>O) presentaron lesiones consistentes en un importante edema tanto perivascular como alveolar. Exactamente los mismos hallazgos han sido demostrados posteriormente en ensayos con animales de mayor tamaño (conejos



**Criterios clínicos de SDRA**

- Infiltrado bilateral en Rx de tórax
- Deterioro intercambio gaseoso  
 $PaO_2/FiO_2 < 200$
- PAP < 18 mmHg o ausencia de datos de hipertensión de aurícula izquierda
- Al menos un factor de riesgo asociado con el desarrollo de SDRA



**Criterios histológicos de SDRA**

- Edema intersticial e intraalveolar
- Presencia de membranas hialinas
- Hiperplasia de células alveolares (neumocitos tipo II)
- Fibrosis intersticial (proliferación de fibroblastos)

Figura 2. Criterios clínicos e histológicos de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Rx: radiografía;  $PaO_2/FiO_2$ : presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno; PAP: presión arterial pulmonar.

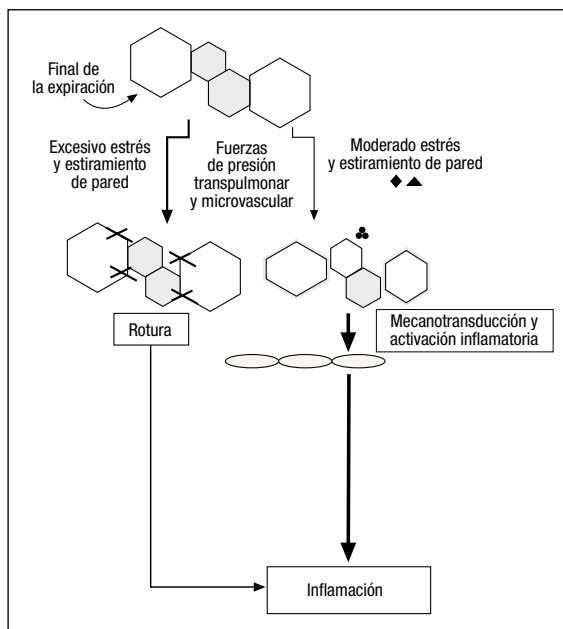


Figura 3. Modelo de producción de lesión pulmonar inducida por el respirador (VILI) propuesto por Marini y Gattinoni.

Sin embargo, más que la presión en la vía aérea por sí misma parece que el efecto deletéreo sobre el pulmón está determinado por la sobredistensión del tejido pulmonar, reflejando por tanto más un «efecto de volumen» que un verdadero «efecto de presión». Así, en modelos experimentales de VM en ratas en los que se limita la entrada de volumen circulante mediante el cerclaje del tórax y abdomen, y en los que se induce una sobrepresión importante en la vía aérea (con relativamente bajo volumen), no se ha observado una lesión histológica compatible con LPA<sup>26</sup>. En cambio, cuando los animales son ventilados en el mismo modelo experimental sin restricción torácica, empleando por tanto un volumen circulante más alto, sí que se produce una lesión pulmonar grave.

Estos resultados se han comprobado también en otras especies<sup>27,28</sup>. Kolobow et al<sup>24</sup>, estudiando dos grupos de ovejas sanas anestesiadas y ventiladas, bien con un volumen circulante de 10 ml/kg o bien con un volumen circulante de 50-70 ml/kg, observaron cómo en un período de 48 horas y en las de mayor volumen circulante se desarrollaba un daño pulmonar agudo caracterizado por la alteración progresiva de la mecánica pulmonar y el deterioro del intercambio gaseoso, sin que existiera barotrauma. Este daño se producía con volúmenes circulantes elevados incluso cuando las presiones en la vía aérea eran sólo moderadamente elevadas (30 cm H<sub>2</sub>O). En la necropsia se encontraron atelectasias pulmonares gra-

y ovejas), aunque en ellos el tiempo de VM preciso para inducir estos cambios histológicos ha sido mayor<sup>22-25</sup>.

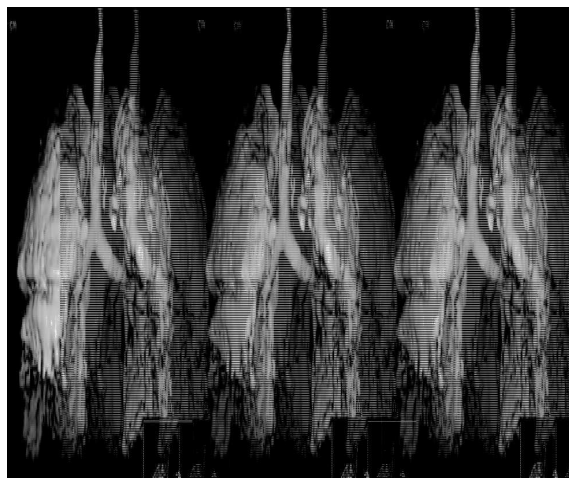


Figura 4. Pérdida de volumen en pulmones con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). En la imagen se aprecia una reconstrucción tridimensional de una tomografía axial computarizada (TAC) torácica de un paciente con SDRA y ventilado con una estrategia ventilatoria protectora del pulmón. A pesar del empleo de presión positiva al final de la espiración (PEEP) se puede apreciar cómo el pulmón tiene colapsadas fundamentalmente las zonas correspondientes a las zonas dependientes del mismo (campos posteriores y basales).

ves y un aumento del agua extravascular pulmonar, con un incremento significativo del peso pulmonar.

Imai Y et al<sup>29</sup> han descrito cómo el empleo de VM, administrada en un modo asistido-controlado, con volúmenes corrientes altos, FiO<sub>2</sub> de 1 y con una presión media en la vía aérea de 15 cm H<sub>2</sub>O, provoca al cabo de cuatro horas un aumento de la cifra de leucocitos polimorfonucleares y de los niveles de factor activador de las plaquetas (PAF), tromboxano B2 (TXB2) y 6 cetoPGF1 en el lavado broncoalveolar (BAL), mientras ocurre una alteración de la mecánica pulmonar, consistente en una disminución de la *compliance* estática, comparada con los animales con SDRA inducido, ventilados con alta frecuencia.

#### **Daño pulmonar inducido por bajo volumen total (atelectrauma)**

Existe evidencia experimental de que lesiones histológicas y cambios inflamatorios compatibles con SDRA pueden inducirse con el empleo en la ventilación de un bajo volumen total, más que por un bajo volumen circulante. Este atelectrauma se produce por el mecanismo de cierre y reapertura cíclico de las unidades alveolares cerradas y da lugar a fenómenos de carácter inflamatorio.

En diferentes estudios experimentales en animales y en humanos<sup>30-32</sup> se ha descrito cómo la VM en modelos caracterizados por el empleo de niveles bajos de PEEP da lugar a un incremento de los niveles de marcadores inflamatorios medidos en el BAL. Estos hallazgos consisten en un incremento de los

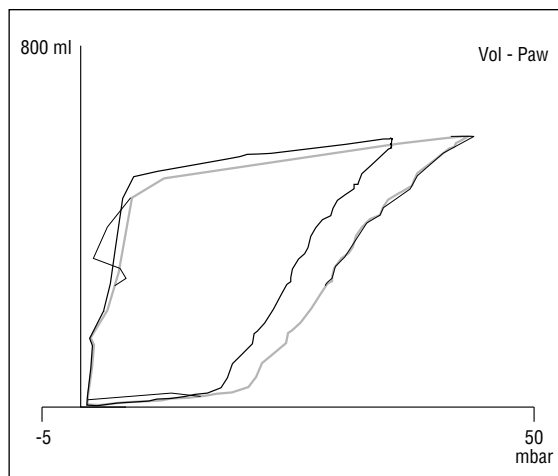


Figura 5. Cambio en la curva P-V en relación con paracentesis evacuadora. En la imagen se aprecian los cambios en la posición de la curva de P-V tras realizar una paracentesis evacuadora en un paciente con ascitis y elevación de la presión intraabdominal por encima de 20 cm H<sub>2</sub>O.

niveles de factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL)-8, IL-6, PAF, TXB2 y de la cifra de leucocitos polimorfonucleares que, además, se encuentran activados, como se demuestra por el aumento en la expresión de CD11b (b2-integrina) y la disminución de la expresión de CD62L (L selectina) y de F actina, lo que permite una adhesión leucocitaria inadecuada, aumentando la posibilidad de migración transendotelial.

Colmenero et al<sup>33</sup>, estudiando el efecto de la PEEP y el empleo de bajos volúmenes circulantes en un modelo de cerdo, también han demostrado cómo el empleo precoz de PEEP previene un aumento de la permeabilidad vascular inducido por la VM.

Tremblay et al<sup>34</sup>, en un modelo experimental sobre pulmón *ex vivo* de rata séptica, han descrito cómo la VM con volúmenes circulantes elevados (40 ml/kg) produce un aumento en la concentración de mediadores inflamatorios en el lavado pulmonar. Este efecto está potenciado si el pulmón es ventilado sin PEEP, multiplicando por 50 la concentración de mediadores en el lavado pulmonar. Sin embargo, este estudio puede ser cuestionado porque no tiene en cuenta el posible efecto hemodinámico que puede producir en el propio pulmón y en la incidencia de fenómenos inflamatorios la ventilación con un volumen circulante tan elevado. De hecho, recientemente Broccard et al<sup>35</sup> han demostrado en un modelo de pulmón *ex vivo* de conejo, cómo las alteraciones en la intensidad de la perfusión del pulmón contribuyen a la producción de daño pulmonar inducido por la VM.

Además de la liberación de mediadores inflamatorios a nivel pulmonar, el empleo de estrategias ventilatorias deletéreas en modelos experimentales induce fenómenos de apoptosis celular a nivel pulmonar, e incluso se ha demostrado el fenómeno de traslocación no sólo de IL y mediadores inflamato-



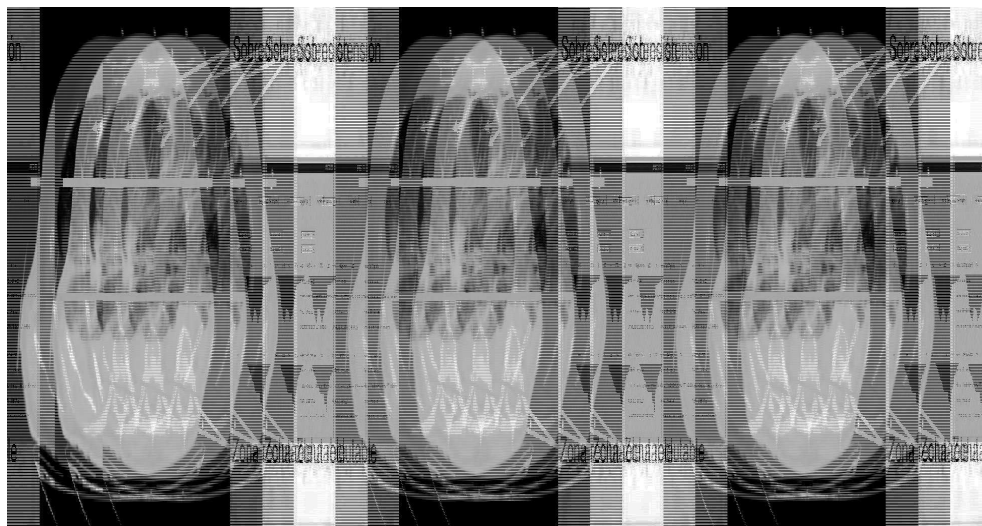


Figura 6. Detección de zonas de compromiso mecánico mediante tomografía axial computarizada (TAC). El empleo de nueva tecnología de radiología y análisis de las imágenes (creación de histogramas de densidades) nos permite analizar zonas del pulmón que podrían participar en la producción de lesión pulmonar inducida por el respirador (VILI).

rios, sino también traslocación bacteriana desde el pulmón<sup>36,37</sup>.

#### **Daño pulmonar inducido por otros parámetros ventilatorios**

Aunque existen pocos estudios, otros parámetros ventilatorios podrían tener influencia en el desarrollo de la VILI, aunque con un efecto mucho menos significativo. Así, el incremento de la frecuencia respiratoria podría dar lugar a un aumento de los fenómenos nocivos sobre el pulmón debido a un mayor estrés de ciclado. En un modelo de pulmón de conejo perfundido *ex vivo* se ha demostrado mayor edema y hemorragia perivascular cuando éste es ventilado con una frecuencia de 20 rpm que cuando es ventilado sólo con 3 rpm<sup>38</sup>.

Otro parámetro ventilatorio estudiado es el empleo de un flujo decelerado en lugar de un patrón de flujo constante, asociándose con él una reducción de los fenómenos de sobredistensión pulmonar en las zonas no dependientes, así recientemente Prella et al<sup>39</sup> en un diseño experimental en el que miden el grado de aireación pulmonar mediante estudios con tomografía axial computarizada (TAC), demuestran uno de los mecanismos por los que puede ser ventajoso el empleo de la ventilación controlada por presión o con flujo decelerado sobre la ventilación de flujo constante, este mecanismo consiste en una mejor distribución del gas en el pulmón, mediada por un discreto efecto de reclutamiento de zonas pulmonares dañadas, pero sobre todo por evitar fenómenos de sobredistensión en zonas apicales pulmonares, sin que se produzca ningún cambio en la presión alveolar, ni en el intercambio gaseoso (fig. 6).

Además, todos estos fenómenos inductores de lesión pulmonar son mucho más evidentes cuando los

modelos deletéreos de VM se aplican en pulmones previamente dañados<sup>40</sup> o en modelos experimentales realizados sobre pulmones inmaduros<sup>41</sup>.

#### **TRANSMISIÓN DE LA LESIÓN PULMONAR A LA CIRCULACIÓN SISTÉMICA**

El tejido pulmonar sometido a los mecanismos descritos previamente da lugar a la liberación de diferentes mediadores proinflamatorios, como el TXB2, el PAF y diferentes citoquinas<sup>35,40</sup>. Esta liberación de mediadores no queda circunscrita al espacio alveolar, sino que, en diferentes investigaciones, se ha demostrado cómo pasan a la circulación sistémica (experimentos realizados tanto en modelos de pulmón de ratones *in vivo* o *ex vivo* con perfusión)<sup>42,43</sup>.

Además, se ha demostrado la traslocación de bacterias o de sus productos desde los espacios aéreos a la circulación sistémica. Estos estudios se han realizado en animales de mayor tamaño (perros) ventilados con ZEEP y con alto volumen tidal<sup>36,44</sup>, en los que se instilan intratraquealmente poblaciones bacterianas, dando lugar a una bacteriemia.

#### **LESIÓN DE ÓRGANOS A DISTANCIA**

A pesar de todos estos conocimientos, de la fuerte sospecha y de los datos indirectos de que la VM aplicada de una manera deletérea podría ser un factor contribuyente en la producción del síndrome de fallo múltiple orgánico, sólo muy recientemente Imai et al<sup>45</sup> han demostrado esta asociación.

Los investigadores realizan un modelo experimental sobre conejos de Nueva Zelanda (4-5 kg), sedados, relajados y ventilados mecánicamente a

través de una traqueostomía, en los que se les induce un SDRA mediante la administración intratraqueal de ácido clorhídrico. Los animales ( $n = 24$ ) fueron aleatorizados a dos grupos de VM:

- Grupo 1 (grupo protector): bajo volumen (5-7 ml/kg) y alta PEEP (entre 9 y 12 cm H<sub>2</sub>O).
- Grupo 2 (grupo deletéreo): alto volumen (15-17 ml/kg) y baja PEEP (0-3 cm H<sub>2</sub>O).

La frecuencia respiratoria fue similar en ambos grupos, entre 45 y 55 rpm.

El modelo se mantuvo durante 8 horas y posteriormente los animales fueron sacrificados. Ambos modelos de ventilación fueron testados previamente en estudios piloto con el fin de confirmar su efecto sobre el pulmón.

En este estudio se describe cómo los animales del grupo 2 tienen en el aspirado pulmonar y en plasma niveles más altos de proteínas quimiotácticas del monocito (MCP)-1; IL-8 y oncogén regulador del crecimiento (GRO), demostrando una mayor lesión pulmonar en este grupo. Al tiempo, también se encuentra como marcador de lesión de órganos a distancia un aumento significativo del índice apoptótico en las células epiteliales tubulares renales y en las células epiteliales de villis intestinales. Estos cambios también se aprecian en el estudio de estas poblaciones celulares mediante microscopía electrónica.

Resulta llamativo que estos fenómenos no se produzcan en el hígado, y que en el pulmón el índice de apoptosis sea superior en aquellos animales ventilados con una estrategia protectora. Pero es que en ellos, sin embargo, los que son más frecuentes son los fenómenos de necrosis celular (cambios ya descritos en anteriores modelos de isquemia-reperusión)<sup>46</sup>.

Estas lesiones descritas son producidas por sustancias presentes en el plasma de estos animales, descartando, por ejemplo, un posible efecto hemodinámico del modelo. Este fenómeno lo demuestran los autores mediante el cultivo de células (LLC-RK1) en plasma de conejos de ambos grupos, al tener de forma significativa mayores fenómenos de apoptosis las células incubadas en plasma de conejos del grupo 2 que las incubadas en plasma de animales del grupo 1.

En el momento actual, y a la luz de los estudios presentados, podemos afirmar que, al menos a nivel experimental, existen conocimientos que indican que los modelos de VM en los que se aplica un alto volumen circulante que produzca fenómenos de sobredistensión de los espacios alveolares, en aquellos en los que se emplean unos niveles bajos de PEEP que permitan fenómenos de colapso alveolar y, por tanto, fenómenos de apertura y cierre cíclicos de unidades alveolares cerradas, y en los que se utiliza una alta frecuencia respiratoria y una alta FiO<sub>2</sub>, dan lugar a un aumento de la permeabilidad vascular y a fenómenos inflamatorios que conducen a la liberación de mediadores al pulmón y al paso de éstos a la circulación sistémica, siendo capaces de inducir daño a distancia en órganos como el riñón o el intes-

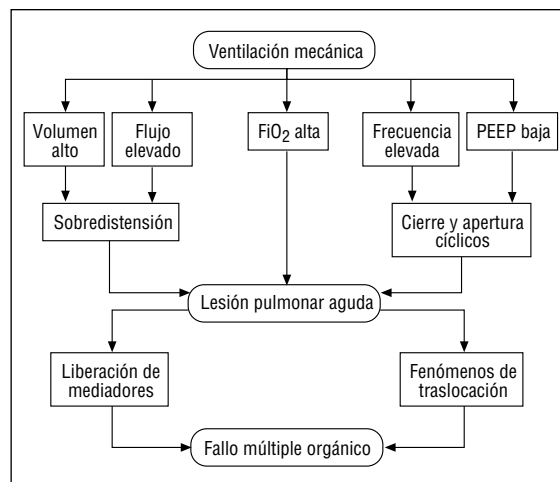


Figura 7. Mecanismo básico del biotrauma. PEEP: presión positiva al final de la espiración.

tino (fig. 7). En definitiva, la LPA inducida por el respirador se debe a la producción de un excesivo estiramiento y deformación que afecta a las regiones pulmonares «más sanas» de los pacientes con lesión pulmonar (ya que las regiones colapsadas del pulmón no sufren estos fenómenos de estiramiento y distensión). Esta deformación da lugar a la activación celular, fundamentalmente macrófagos y neutrófilos, a través de la producción de IL-8, las células inflamatorias reclutadas amplifican los fenómenos inflamatorios dentro del tejido pulmonar. Si los fenómenos de estiramiento alcanzan un nivel suficiente se produce ruptura de las paredes alveolares y de los capilares pulmonares y la liberación de los mediadores inflamatorios a la circulación sistémica por mecanismos de traslocación.

La mayoría de estos estudios de forma aislada son criticables por ser realizados en modelos *ex vivo*, generalmente en animales de pequeño tamaño y con modelos de ventilación mecánica exagerados. Por tanto, su aplicación directa sobre lo que verdaderamente ocurre en humanos es difícil. Sin embargo, estos estudios unidos a la evidencia que suponen los estudios llevados a cabo en humanos comparando el efecto de diferentes estrategias de ventilación denominadas «protectoras del pulmón»<sup>7,10,11,47-49</sup> hacen un todo que justifica el que se pueda hablar de la VM como contribuyente en la producción del fracaso múltiple orgánico. Sin embargo, hay que reconocer, como citan algunos autores, que los resultados de los estudios no son totalmente consistentes, de modo que no en todos los estudios publicados se observa que la liberación de citoquinas esté en relación con cambios en los parámetros de ventilación, y tampoco es del todo consistente, aún, que esta liberación de citoquinas sea la única productora de la lesión de órganos a distancia<sup>50</sup>.

¿Es aplicable la teoría de la VILI y biotrauma a pacientes que precisan VM y no tienen SDRA o LPA? Muy recientemente Gajic et al<sup>51</sup> presentaron

los resultados del análisis de una base de datos generada de forma prospectiva que incluía a 3.261 pacientes en VM, de los que 205 (6,2%) desarrollaron SDRa en más de 48 horas desde el inicio del soporte ventilatorio. Los autores realizaron un análisis multivariable de regresión logística en el que las variables se ajustaron en función de las características del paciente en el momento de su inclusión en el estudio y en función de los factores de riesgo para el desarrollo del SDRa. Encontraron que la aparición de SDRa se relacionaba con el empleo de un volumen circulante superior a 700 ml (odd ratio [OR] 2,6) y con una presión pico superior a 30 cm H<sub>2</sub>O (OR 1,6). La mortalidad del grupo que desarrolló SDRa fue del 63% frente al 32% en el grupo de pacientes que no desarrolló SDRa. Posiblemente, mientras no se realicen nuevos estudios prospectivos y aleatorizados en pacientes sin LPA que precisen soporte ventilatorio, es desaconsejable el empleo de parámetros ventilatorios que permitan alcanzar presiones alveolares superiores a los 30 cm H<sub>2</sub>O y volúmenes circulantes superiores a los 10 ml/kg de peso<sup>52</sup>.

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Parker J, Hernández L, Peevy K. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 1993;21:131-43.
- Esteban A, Fernández-Segoviano P, Gordo F, Aramburu J, Alía I, Martín A, et al. Correlation among clinical and post-mortem diagnosis of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;159:718A.
- Slutsky A, Tremblay L. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1721-5.
- Offner P, Moore E. Lung injury severity scoring in the era of lung protective mechanical ventilation: the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio. *J Trauma*. 2003;55:285-9.
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart T, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation. A 28-day international study. *JAMA*. 2002;287:345-55.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301-8.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:327-36.
- Lionett V, Recchia F, Rainier M. Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms. *Current Opinion in Critical Care*. 2005;11:82-6.
- Petrucchi N, Iacovelli W. Ventilation with smaller tidal volumes: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2004;99:193-200.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338:347-54.
- Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med*. 1998;338:355-61.
- 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.
- Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol*. 1976;85:209-28.
- Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med*. 2004;32:250-5.
- Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, Knudsen L, Voigt M, Wahlers T, et al. The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:120-4.
- Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:730-6.
- Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA*. 1993;269:2122-7.
- Gattinoni L, Eleonora C, Caironi P. Monitoring of pulmonary mechanics in acute respiratory distress syndrome to titrate therapy. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:252-8.
- Chabot F, Mitchell JA, Gutteridge JM. Reactive oxygen species in acute lung injury. *Eur Respir J*. 1998;11:745-57.
- Davis WB, Renard SI, Bitterman PB. Pulmonary oxygen toxicity. Early reversible changes in human alveolar structures induced by hypoxia. *N Engl J Med*. 1983;309:878-83.
- 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*. 2003;1974:556-65.
- Dreyfuss D, Saumon G. Experimental changes in the alveolo-capillary barrier induced by artificial ventilation. *Schweiz Med Wochenschr*. 1997;127:1203-9.
- Dreyfuss D, Saumon G. Deleterious effects of mechanical ventilation on the lower lung. *Rev Mal Respir*. 1995;12:551-7.
- Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:312-5.
- John E, Ermacilla R, Golden J. Effects of intermittent positive pressure ventilation on lungs of normal rabbits. *Br J Exp Pathol*. 1980;61:315-23.
- Dreyfuss D, Soler P, Basset G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1988;115:59-64.
- Carlton DP, Cummings JJ, Scheerer RG, Poulain FR, Bland RD. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol*. 1990;69:577-83.
- Hernández LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol*. 1989;66:2364-8.
- Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, Takata M, Imai T, Okuyama K. Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1550-4.
- Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, Steinberg KP, Milberg JA, Maunder RJ, et al. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:602-11.
- Matuschak GM, Henry KA, Johanns CA, Lechner AJ. Liver-lung interactions following *Escherichia coli* bacteremic sepsis and secondary hepatic ischemia/reperfusion injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1002-9.
- Chollet S, Jourdain B, Gilbert C, Elbim C, Chastre J, Gourgerot MA. Interactions between neutrophils and cytokines in blood and alveolar spaces during ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:594-601.



33. Colmenero R, Fernández R, Fernández MA, Rivera R, Vázquez G. PEEP and low tidal volume ventilation reduce lung water in porcine pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:964-70.
34. Tremblay L, Valenza F, Ribero P, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fosmRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997;99:944-52.
35. Broccard AF, Hatchkiss JR, Kuwayama N. Consequences of vascular flow on lung injury induced by mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1935-52.
36. Verbrugge SJ, Sorm V. Lung overinflation without positive end expiratory pressure promotes bacteremia after experimental klebsiella pneumoniae inoculation. *Intensive Care Med.* 1998; 24:172.
37. Murphy NC, Tremblay L, Engelberts JG, Slutsky AS, Romaschin A, Kavanagh BP. Adverse ventilatory strategy causes pulmonary-to-systemic translocation of endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:27-33.
38. Hatchkiss JR, Blanch L, Murias G. Effects of decreased respiratory frequency on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;(161):463-8.
39. Prella M, Feihl F, Domenighetti G. Effects of short-term pressure-controlled ventilation on gas exchange, airway pressures, and gas distribution in patients with acute lung injury/ARDS: comparison with volume-controlled ventilation. *Chest.* 2002;122: 1382-8.
40. Hernández LA, Coker PJ, May S. Mechanical ventilation increases microvascular permeability in oleic acid-injured lungs. *J Appl Physiol.* 1990;69:2057-61.
41. Jabe AH, Ikegami M. Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. *Ann Rev Physiol.* 2000;62:825-46.
42. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:109-16.
43. Held H, Boettcher S, Hamann L, Uhlig S. Ventilation induced chemokine and cytokine release is associated with activation of NFκB and is blocked by steroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:711-6.
44. Nahum A, Hayt J, Schmitz L. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit Care Med.* 1997;25:1733-43.
45. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, De Perrot M, Fischer 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.
46. Fischer S, Cassivi SD, Xavier AM, Cardella JA, Cutz E, Edwards V, et al. Cell death in human lung transplantation: apoptosis induction in human lungs during ischemia and after transplantation. *Ann Surg.* 2000;231:424-31.
47. Singh JM, Stewart TE. High-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9:28-32.
48. Esteban A, Alia I, Gordo F, de Pablo R, Suárez J, González G, et al. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest.* 2000;117:1690-6.
49. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-8.
50. Dreyfuss D, Ricard JD, Saumon G. On the physiologic and clinical relevance of lung-borne cytokines during ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1467-71.
51. Gajic O, Frutos F, Esteban A, Hubmayr R, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2005;31:922-6.
52. Bonetto C, Terragni P, Rainieri V. Does high tidal volume generate ALI/ARDS in healthy lungs? *Intensive Care Med.* 2005; 31:893-5.