

## Biología molecular de la ventilación mecánica

Dr. Manuel Alejandro Díaz-Carrillo\*

\* Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

### INTRODUCCIÓN

La ventilación mecánica es uno de los procedimientos más socorridos dentro del quirófano. Es utilizada como terapia de soporte en los múltiples escenarios que se pueden presentar dentro de la práctica del anestesiólogo, tanto en pacientes con patología pulmonar o como sustitución de la función respiratoria durante la anestesia general.

El proceso de ventilación mecánica inicialmente fue concebido poniendo en práctica teorías de física básica, sin embargo, la aplicación de fuerzas externas a cualquier tejido biológico ocasiona una respuesta compleja a nivel molecular y no sólo proporcionales a la energía aplicada, sino debido a la presencia de diversos factores que por sí mismos pueden generar alteraciones estructurales, como es el caso del daño mediado por radicales superóxido.

Esta revisión tiene como objetivo presentar un panorama general de los cambios pulmonares a nivel molecular ocasionados por la ventilación mecánica.

### ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El apoyo ventilatorio demostró su utilidad durante la epidemia de poliomielitis en 1952 en Copenhague, disminuyendo la mortalidad de los pacientes con poliomielitis parálitica del 80% a aproximadamente el 40%. En 1967, se acuñó el término «pulmón de respirador» para describir los infiltrados alveolares difusos y la presencia de membranas hialinas que se encontraron en el examen *post mortem* de pacientes sometidos a ventilación mecánica. Recientemente, se ha desarrollado un nuevo concepto sobre la lesión que la ventilación mecánica puede causar en pulmones dañados previamente y la lesión que puede iniciar en los pulmones normales<sup>(1)</sup>.

### Lesión pulmonar inducida por ventilación (LPIV)

La LPIV engloba varios conceptos: a) barotrauma, lesión por altas presiones sinónimo de aire extraalveolar; b) volutrauma, lesión por altas presiones transpulmonares y sobredistensión; c) atelectrauma, colapso de alveolos inestables secundario al cierre/apertura cíclicos con estimamiento de regiones sanas, y d) biotrauma, por alteración humoral.

### Cambios estructurales

La ventilación mecánica somete al pulmón a fuerzas que alteran su estructura y sus propiedades elásticas. En pulmones normales la fuerza de distensión alveolar es igual a la presión transpulmonar, en los pulmones lesionados el patrón de inflación es heterogéneo y la fuerza de distensión alveolar puede alcanzar hasta 140 cmH<sub>2</sub>O, aun con presiones transpulmonares de 30 cmH<sub>2</sub>O, siendo susceptibles al daño cíclico por fuerzas de cizallamiento resultantes del colapso y sobredistensión repetitivos. Estas fuerzas afectan a todos los componentes estructurales y celulares del pulmón y contribuyen a la LPIV<sup>(1)</sup>.

Al aumentar la presión alveolar durante la inflación disminuye la presión intersticial y se incrementa la presión transmural de los vasos adyacentes. En los vasos intraalveolares ocurre lo contrario, con el aumento de volumen pulmonar se comprimen y hay cese circulatorio, modificando la resistencia vascular pulmonar<sup>(2)</sup>, contribuyendo a la heterogeneidad. El incremento de la permeabilidad vascular puede llevar a la formación de edema alveolar comprometiéndose el intercambio gaseoso<sup>(3)</sup>.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

### Cambios ultraestructurales y fallo capilar por estrés

West y colaboradores<sup>(4)</sup> describieron la existencia de cambios ultraestructurales, atribuidos a fallo por estrés mecánico, en pulmones de conejos cuyos capilares pulmonares eran expuestos a altas presiones transmural, observando la disrupción de la capa endotelial capilar, de la capa epitelial alveolar o ambas.

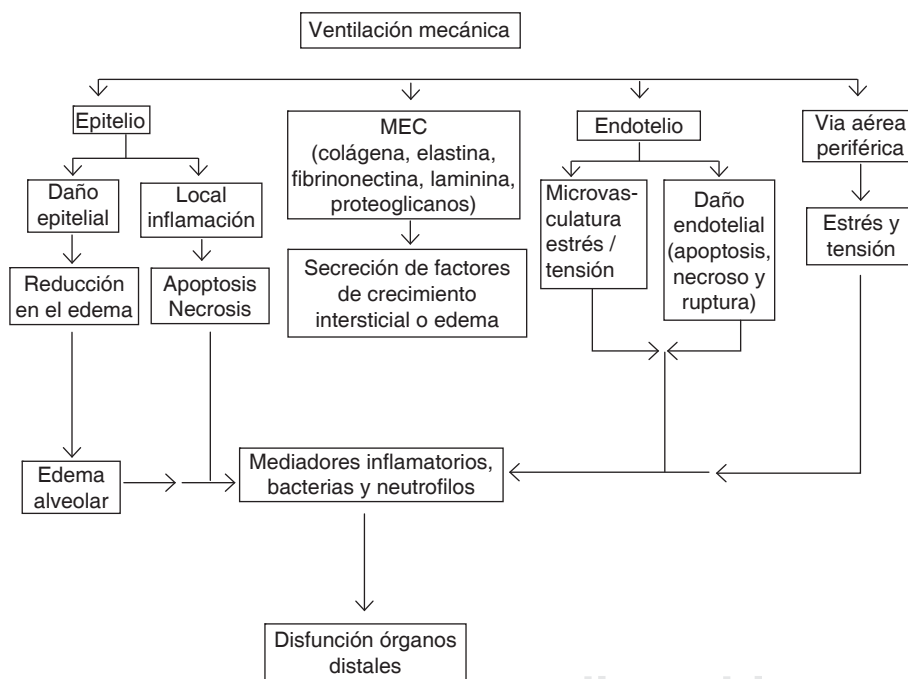
### Fisiopatología del daño inducido por la ventilación mecánica

Los estudios clínicos y experimentales han demostrado que las estrategias de ventilación no protectoras pueden iniciar o perpetuar una respuesta inflamatoria local y sistémica, lo cual a su vez, puede contribuir significativamente para presentar síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) (Figura 1)<sup>(5-7)</sup>.

Tremblay y colaboradores<sup>(7)</sup> reportan la presencia de aumento en los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y de interleucina (IL-6) después de dos horas de ventilación mecánica con volúmenes corrientes altos. Ricard y colaboradores<sup>(8)</sup> no detectaron niveles mayores de TNF- $\alpha$  o de proteína

inflamatoria de macrófagos (MIP-2) en el líquido de lavado broncoalveolar obtenido de pulmones sanos ventilados con volúmenes tidales altos (42 mL/kg) durante dos horas; sin embargo, estos autores observaron aumento significativo en el nivel de IL-1 beta. Además, la ventilación mecánica con volúmenes corrientes altos y presión positiva al final de la espiración (PEEP) de cero, condujo a la lesión pulmonar y la liberación de mediadores inflamatorios<sup>(9)</sup>.

En consecuencia, varios estudios han demostrado que la ventilación protectora reduce los niveles de IL-1, IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$ , lo que subraya la influencia de la ventilación mecánica en la liberación de mediadores inflamatorios en el pulmón, así como el papel de la ventilación mecánica en la génesis y perpetuación de la respuesta inflamatoria local y sistémica. En este contexto, el mecanismo involucrado en la disfunción de órganos periféricos observada en VILI parece estar derivado en forma directa de los efectos mecánicos sobre el pulmón, lo que aumenta y desencadena la respuesta inflamatoria en el tejido pulmonar, incluyendo la translocación de mediadores, endotoxinas y bacterias desde el pulmón a la circulación sistémica<sup>(10)</sup>.



**Figura 1.**

Los posibles mecanismos de lesión pulmonar inducida por el ventilador. Las fuerzas físicas críticas que contribuyen a VILI se han definido como «estrés» (fuerza por unidad de área) o «tensión» (fuerza lo largo del eje longitudinal), y sus principales objetivos posibles incluyen: células epiteliales y endoteliales, la matriz extracelular (MEC) y las vías respiratorias periféricas. Estas fuerzas resultan en aumento de la permeabilidad, edema, ruptura de la barrera alveolocapilar, y el aumento de las concentraciones de mediadores proinflamatorios, bacterias y neutrófilos, lo que puede conducir a la disfunción de órganos distales.

### REFERENCIAS

- Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369:2126-2136.
- Broccard AF, Hotchkiss JR, Kuwayama N, Olson DA, Jamal S, Wangenstein DO, et al. Consequences of vascular flow on lung injury induced by mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1935-1942.
- Marini JJ, Hotchkiss JR, Broccard AF. Bench-to-bedside review: microvascular and airspace linkage in ventilator-induced lung injury. *Critical Care*. 2003;7:435-444.
- Elliott AR, Fu Z, Tsukimoto K, Prediletto R, Mathieu-Costello O, West JB. Short-term reversibility of ultrastructural changes

- in pulmonary capillaries caused by stress failure. *J Appl Physiol*. 1992;73:1150-1158.
5. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998;110:482-488.
  6. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:54-61.
  7. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest*. 1997;99:944-952.
  8. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1176-1180.
  9. Brégeon F, Delpierre S, Chetaille B, Kajikawa O, Martin TR, Autillo-Touati A, et al. Mechanical ventilation affects lung function and cytokine production in an experimental model of endotoxemia. *Anesthesiology*. 2005;102:331-339.
  10. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med*. 2006;32:24-33.