
Efecto de los cambios de presión de vía aérea, volumen inspiratorio y fenoterol sobre la tasa de filtración de líquidos y la presión de arteria pulmonar en pulmones de conejos aislados y perfundidos con sangre y con solución acelular.

Astrid Crespo¹, Eva Novoa¹, Daniela Urich¹, Humberto Trejo¹, Alejandro Pezzulo¹, Jacob I. Sznajder², Livia Fernández³ y Roberto Sánchez-de León¹.

¹Laboratorio de Fisiología Respiratoria, Escuela de Medicina "Luis Razetti", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela,

²Pulmonary and Critical Care Medicine Division, Northwestern University, Medical School, Chicago, Illinois, USA y ³Cátedra de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina "José María Vargas", Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. Correo electrónico: rsdl@telcel.net.ve

Palabras clave: Edema pulmonar, PEEP, Tasa de filtración de líquidos, fenoterol, volutrauma.

Resumen. Es bien conocido que el uso de la ventilación mecánica con altos volúmenes causa edema pulmonar y que uno de los mecanismos propuestos es la estimulación y aumento de mediadores proinflamatorios. Por este motivo, se realizó un estudio con el objeto de, a través de la creación de volutrauma con aumentos graduales de la Presión de Vía Aérea (PVA) y Volumen Inspiratorio (VI), conocer a que nivel se producen cambios significativos sobre la Tasa de Filtración de Líquidos (TFL) y Presión de Arteria Pulmonar (PAP), mostrar la diferencia entre los pulmones perfundidos con sangre o con solución acelular, con Presión Positiva al final de la Espiración (PEEP) 0 y 2 cmH₂O y por último determinar el efecto del uso de un vasodilatador con efecto antiinflamatorio (fenoterol). Se utilizaron 3 grupos experimentales: en los grupos celulares se estudió el efecto de los aumentos de PVA y VI en pulmones aislados y perfundidos con sangre utilizando PEEP 0 y PEEP 2. En los grupos acelulares se estudiaron los aumentos de PVA y VI en pulmones aislados y perfundidos con una solución buffer-albúmina utilizando PEEP 0 y PEEP 2. En el grupo fenoterol se estudió el efecto de los aumentos de PVA y VI en pulmones aislados y perfundidos con sangre y con fenoterol utilizando un

PEEP de 2. Los resultados obtenidos nos señalan: a) el aumento de la TFL se produce más tempranamente en los grupos acelulares que en los celulares; b) en los grupos celulares tanto macroscópica como microscópicamente el daño pulmonar fue menor que en los grupos acelulares; c) el PEEP 2 tuvo un efecto protector tanto en los grupos celulares como acelulares; d) el fenoterol acelera el efecto del volutrauma en los grupos celulares con PEEP 2. Estos resultados permiten concluir la posible existencia de mediadores con efecto protector que retardan la formación del edema pulmonar por volutrauma en los pulmones perfundidos con sangre, los cuales pueden ser inhibidos mediante el uso de fenoterol. Se sugiere que el volutrauma tiene un efecto de trauma predominantemente mecánico cuando los pulmones son perfundidos con sangre.

Effect of changes in airway pressure and the inspiratory volume on the fluid filtration rate and pulmonary artery pressure in isolated rabbit lungs perfused with blood and acellular solution.

Invest Clín 2006; 47(4): 323 - 335

Key words: Edema, pulmonary, PEEP, fluid filtration rate, fenoterol, volutrauma.

Abstract. It has been reported that ventilation with large tidal volumes causes pulmonary edema in rats by the stimulation and release of proinflammatory mediators. Our objective was to determine the level at which volutrauma induced by changes in Airway Pressure (PAW) and Inspiratory Volume (VI) produce significant changes on the Fluid Filtration Rate (FFR) and Pulmonary Artery Pressure (PAP) in lungs perfused with blood (cellular groups) or with a buffer-albumin solution (acellular groups), with a Positive End Expiratory Pressure (PEEP) 0 or 2 cmH₂O and to study the effect of a vasodilator with antiinflammatory properties (fenoterol) in blood-perfused groups. Three experimental groups were used: the cellular groups studied the effect of increased PAW and IV in isolated lungs perfused with blood and PEEP 0 and 2; the acellular groups studied the increased PAW and IV in isolated lungs perfused with a buffer-albumin solution and PEEP 0 and 2; The fenoterol group studied the effect of increased PAW and IV in isolated lungs perfused with blood + fenoterol and PEEP 2. The results show that an increase of FFR is produced earlier in acellular groups than in cellular ones and that the damage in cellular groups is microscopically and macroscopically inferior when compared to acellular groups. Fenoterol did not inhibit edema formation, and that PEEP 2, both in the cellular and the acellular groups, has a protective effect. We propose the possible existence of mediators with protective effects against the formation of pulmonary edema in the blood. These data suggest that volutrauma induced pulmonary edema has a predominantly traumatic origin when the lungs are perfused with blood.

Recibido: 04-04-2005. Aceptado: 16-03-2006.

INTRODUCCIÓN

En los años setenta, Webb y Tierney, así como otros investigadores determinaron que los aumentos de volumen y de presión ventilatoria producían edema en los pulmones de ratas sometidas a ventilación mecánica y que en aquellos animales ventilados con PEEP (Presión Positiva Espiratoria Final) había un menor edema (1-3). En los años 80, Dreyfuss y col. demostraron que el edema producido por altos volúmenes y altas presiones era causado por aumentos de volumen más no de presión (2), produciendo aumento de la permeabilidad capilar y un daño similar al Síndrome de Distress Respiratorio (4-6) cambiando así el término de barotrauma a volutrauma (2,7). Más recientemente otros investigadores demostraron que el aumento de volumen promovía un daño no solo por efecto traumático (dilatación excesiva de alveolos) sino también por la estimulación y liberación de mediadores pro-inflamatorios (8-11). A la vez se introduce un término "Biotrauma" que incluye el papel de los mediadores y de la activación del sistema inmune por el inflado excesivo de los pulmones (9, 12, 13). Tremblay y col. demostraron que en pulmones aislados de rata no perfundidos y ventilados por 2 horas aumentaba en el lavado broncoalveolar los niveles de citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6, MIP-2, INF) y antiinflamatorias (IL-10) (9,14). von Bethmann detectó también TNF y IL-6 en el líquido de perfusión de pulmones de ratas aisladas y ventiladas con altos volúmenes sugiriendo que lo anterior mencionado juega un papel importante en la iniciación y/o propagación de una respuesta sistémica inflamatoria responsable de la falla multiorgánica que se evidencia en ciertos pacientes sometidos a ventilación mecánica (15).

Recientes estudios han reportado el aumento de la permeabilidad intestinal en ratas ventiladas con altos volúmenes sugi-

riendo la activación de mediadores inflamatorios que actúan también a nivel sistémico (19). Así mismo se ha encontrado un papel importante de las metaloproteinasas en el daño pulmonar producido por la ventilación mecánica (8).

Woo y Hedley-Whyte observaron que la sobreinflación de los alvéolos por ventilación mecánica producía una acumulación de leucocitos en la vasculatura y de macrófagos en los alvéolos (21). Tsuno y col. observaron infiltración intersticial linfocítica e infiltración de macrófagos y neutrófilos en los alvéolos pulmonares, apoyando más la teoría de la respuesta inflamatoria que se produce por la ventilación mecánica (22).

Nuevas evidencias indican que no solo es importante la producción de citoquinas pro-inflamatorias, sino el balance entre mediadores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios. Esta inhibición endógena de citoquinas pro-inflamatorias ha sido descrita, incluyendo el antagonista del receptor de IL-1, del receptor de TNF, autoanticuerpos contra IL-8 y citoquinas anti-inflamatorias como la IL-10 y la IL-11 (17, 18).

Sin embargo, recientemente Ricard y col., re-examinando el modelo *ex vivo* de Tremblay y col., concluyeron que la ventilación mecánica con altos volúmenes *per se* no causa un aumento de citoquinas proinflamatorias (TNF y IL-1), ya que no fueron detectados TNF ni en la vía aérea (BAAF), ni en la circulación sistémica (diferenciando considerablemente con los estudios anteriores) (16). Estos investigadores concluyeron que el daño pulmonar producido por la ventilación mecánica a altos volúmenes no necesariamente resulta de una producción primaria de citoquinas proinflamatorias.

Por estos motivos, en el presente trabajo se planteó el estudio del efecto inflamatorio y mecánico del volutrauma y sus consecuencias en la tasa de filtración de líquido y presión de la arteria pulmonar a través de modificaciones graduales en el vo-

lumen inspiratorio, el uso de PEEP 0 cm H₂O o 2 cm H₂O, de la composición del fluido a utilizar para la perfusión pulmonar (Sangre o Solución acelular) y de el uso o no de fenoterol en un modelo fisiológico de pulmón de conejo aislado y perfundido.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron conejos con un peso comprendido entre $3,1 \pm 0,5$ Kg, éstos fueron anestesiados intraperitonealmente con tiopental sódico (30-40 mg/ Kg). Se realizó una traqueotomía y los pulmones fueron ventilados mecánicamente con un volumen constante a través de una bomba de pistón (Harvard Respiration Pump Millis, Mass.) (Fig. 1). Se realizó una esternotomía seguida de una pericardiectomía y se introdujo un yelco N° 14 en el Ventrículo Derecho (VD) en el que se inyectaron 2000 IU de Heparina. Posteriormente se aspiró sangre que se expandió a 200 cc con una mezcla cualitativa entre solución fisiológica (0,9% NaCl) y Solucel® (Solución de infusión coloidal al 3,5% de Poligelina) que fue utilizada como fluido de perfusión en el grupo "celular" con una osmolaridad promedio de 298 mosmol/Kg. En el grupo "acelular" se utilizó para la perfusión una solución Buffer que contenía: 135,5 mM Na⁺, 119,1 mM Cl⁻, 25 mM HCO₃⁻, 4,1 mM K⁺, 2,8 mM de Mg⁺, 2,5 mM Ca⁺⁺, 0,8 mM SO₄⁻, 8,3mM glucosa y 3% albúmina bovina con una osmolaridad de 300 mosmol/Kg H₂O. A ambas soluciones se les midió la viscosidad con un viscosímetro de Ostwald, obteniéndose que tanto la solución celular como la acelular presentaban la misma viscosidad (Solución Celular: 0,56 Poise y Solución Acelular: 0,56 Poise). El flujo de perfusión se mantuvo constante mediante el ajuste de la bomba de perfusión a 110 mL/min en todos los grupos.

Posteriormente los pulmones fueron rápidamente removidos con la menor mani-

pulación posible y suspendidos en una caja. Luego una cánula de perfusión silastic fue insertada en la arteria pulmonar (a través de una incisión realizada en el VD) y una segunda cánula fue colocada de la misma forma en el Ventrículo Izquierdo (VI). Se utilizó una ligadura para atar ambos ventrículos y otra ligadura para suspender la preparación a un transductor de fuerza (Force Displacement Transducer tipo FT-03C, Grass, instrument. Company).

Las medidas de los cambios de peso de la preparación fueron usadas para calcular la TFL a través del método isogravimétrico. La Presión de la Arteria Pulmonar (PAP) y la Presión de la Aurícula Izquierda (PAI) fueron registradas a través de finos catéteres y, al igual que la PVA, fueron medidas a través de transductores de presión (Physiological Pressure Transducer P23 ID) y mostrados en un Polígrafo (Grass instrument, model 89) junto con los cambios de peso pulmonar.

El punto "0" para la Presión vascular fue la Aurícula izquierda (AI) y todos los transductores fueron calibrados en referencia a un manómetro de agua. Los pulmones fueron suspendidos verticalmente, con los ápices aproximadamente a nivel de las aurículas y la superficie diafragmática 8 cm por debajo de éstas, de esta manera se aseguró que todo el pulmón estuviese en zona 2 de West.

La perfusión se realizó a través de una bomba oclusiva (tipo MHRE 200, Watson-Marlow Limited, Cronwall, England). La conducción del flujo de sangre se realizó por oscilaciones producidas por la bomba a través de una cámara llena de aire rodeada por agua mantenida a 37°C.

Los aumentos de la PVA y del Volumen Inspiratorio se produjeron incrementando el volumen inspiratorio a través del ventilador de bomba pistón Harvard, evidenciándose los aumentos en los registros del polígrafo. Los cambios de peso pulmonar registra-

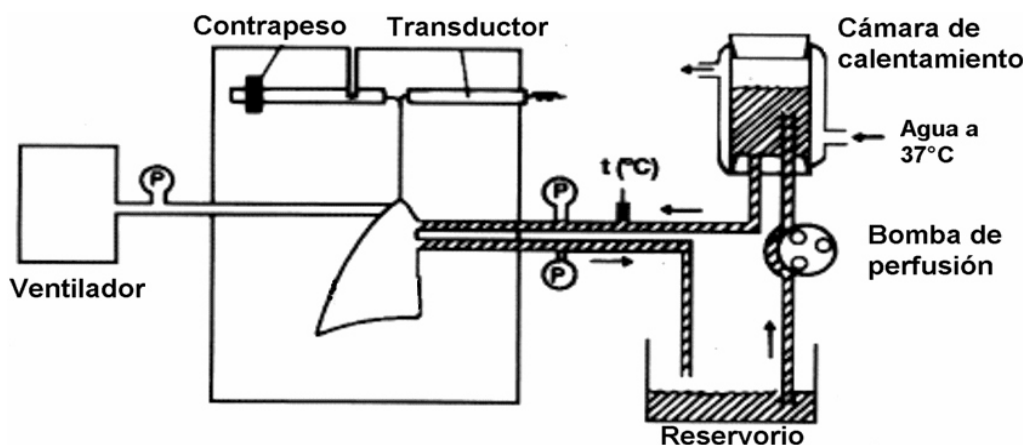


Fig 1. Diagrama simplificado de la preparación: Los pulmones son suspendidos de un transductor de fuerza fijado al tope de la caja plástica, la sangre es bombeada desde el reservorio por la bomba peristáltica hasta la arteria pulmonar y es recogida por la aurícula izquierda. P: transductores de presión.

dos por el polígrafo con una pendiente progresiva se interpretaron como cambios en la Tasa de Filtración de Líquido (TFL) a diferencia de los cambios de peso rápidos, temporales y variables con el ciclo respiratorio, que se interpretaron como cambios en el contenido de líquido intravascular pulmonar. El Volumen espiratorio fue medido con un espirómetro (Wright respirometer Brit. Pat. 765206).

Los pulmones fueron sometidos a diferentes presiones de vía aérea y de Volumen Inspiratorio, además de ser ventilados con una mezcla de gases de 21% oxígeno, 8% dióxido de Carbono, 71% de Nitrógeno.

El pH fue medido continuamente a través de un microprocesador Bench top pH meters HI 8519 N y ajustado de acuerdo a las necesidades de la preparación, manteniéndolo en valores fisiológicos (entre 7,35 y 7,45). La PaO_2 y la $PaCO_2$, fueron medidas al principio, durante y al final de cada experimento con un analizador marea micro IL 13. Además se midió el flujo inicial y final de perfusión en cada preparación.

Protocolo

Se utilizaron tres grupos experimentales:

Grupos celulares en los que se estudió el efecto de los aumentos de PVA y VI en pulmones aislados y perfundidos con sangre. Se utilizaron 12 conejos; en 6 de ellos se usó un PEEP de 0 cmH_2O (celulares PEEP 0) y en los 6 conejos restantes se utilizó un PEEP de 2 cmH_2O (celulares PEEP 2). A un total de 4 conejos se les realizaron cortes histológicos, a 2 con PEEP 2 y a 2 con PEEP 0.

Grupos acelulares en los que se estudió el efecto de los aumentos de PVA y VI en pulmones aislados y perfundidos con solución Buffer-albúmina (acelular). Se utilizaron 12 conejos; en 6 de ellos se usó un PEEP de 0 cmH_2O (acelulares PEEP 0) y en los 6 conejos restantes se utilizó un PEEP de 2 cmH_2O (acelulares PEEP 2). A un total de 4 conejos se les realizaron cortes histológicos, a 2 con PEEP 2 y a 2 con PEEP 0.

Grupo fenoterol en el que se estudió el efecto de los aumentos de PVA y VI en pulmones aislados y perfundidos con sangre mas 0,5 mg de fenoterol. Se utilizó un PEEP de 2 cmH_2O .

Se iniciaron los experimentos con un volumen inspiratorio de 50 cc. Una vez que la preparación se estabilizó (generalmente luego de 5 minutos) se procedió a aumen-

tar la PVA y el VI cada 10 minutos. El VI se aumentaba de 50 en 50 cc a partir de 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400 cc o hasta donde se presenciaba la ruptura del pulmón (con pérdida de líquido a través del mismo y disminución abrupta de la PVA); en este momento concluía el experimento. La PVA fue aumentando gradualmente con cada aumento de volumen y registrándose en el polígrafo, así como los cambios ocurridos en la PAI, PAP y TFL.

Análisis estadístico

A todos los resultados se les calculó su media y su desviación estándar. Posteriormente todos los datos fueron analizados usando pruebas no paramétricas (Mann Whittney. Wilcoxon) tomando N1 N2 con un nivel de T a 0,05. En este estudio se consideró significativo un nivel de T > 10.

RESULTADOS

Los datos obtenidos en los diferentes grupos, expresados en media y desviaciones estándar, se muestran en las Figs. 2 a 7.

Las preparaciones acelulares PEEP 0 solo pudieron soportar hasta un volumen inspiratorio de 200 cc, las preparaciones acelulares PEEP 2 hasta 300 cc, las celulares PEEP 0 resistieron hasta 350 cc y finalmente las preparaciones celulares PEEP 2 alcanzaron el volumen inspiratorio mayor, de 400 cc (Figs. 2 a 4). En el grupo fenoterol (Figs. 5, 7) se obtuvo un VI máximo de 300 cc. Al alcanzar los valores antes mencionados se evidenció ruptura pulmonar y pérdida de líquido a través del mismo; por lo tanto, en ese punto concluía el experimento.

La PAI no se modificó a medida que se aumentó el volumen inspiratorio en ninguna de las preparaciones. Con respecto a la Presión de Arteria Pulmonar (Fig. 2) se observó un diferencia significativa (T > 10) entre los grupos acelulares PEEP 0 y los

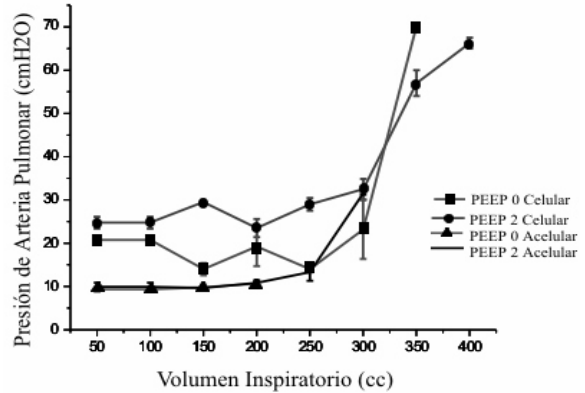


Fig. 2. Variaciones de la Presión de la Arteria Pulmonar (PAP) en pulmones de conejos aislados y perfundidos con solución celular y acelular con PEEP 0 y PEEP 2.

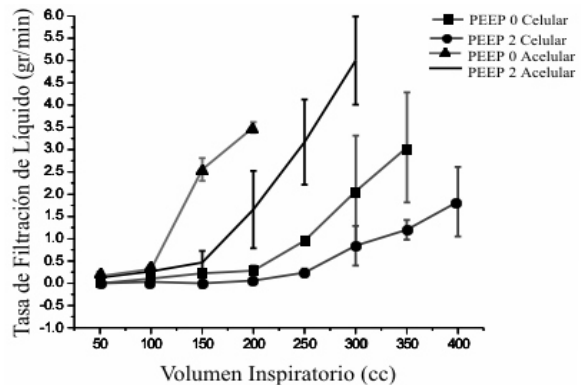


Fig. 3. Variaciones de la Tasa de Filtración de Líquido (TFL) en pulmones de conejos aislados y perfundidos con solución celular y acelular con PEEP 0 y 2.

grupos acelulares PEEP 2, entre los grupos celulares PEEP 0 y los acelulares PEEP 2 y entre los celulares PEEP 0 y los acelulares PEEP 0. Los aumentos de la PAP en los grupos celulares con PEEP 2 no fueron significativos, con respecto a los otros grupos. No se encontró una diferencia significativa entre la PAP de los grupos celulares PEEP 2 y el grupo fenoterol. (Fig. 6).

Con respecto a la TFL, se observaron cambios significativos (T > 10) entre todas las preparaciones (Fig. 3). También se en-

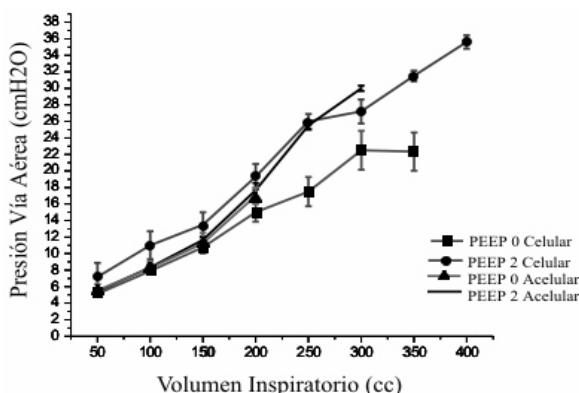


Fig. 4. Variaciones de la Presión de Vía Aérea (PVA) en pulmones de conejos aislados y perfundidos con solución celular y acelular con PEEP 0 y 2.

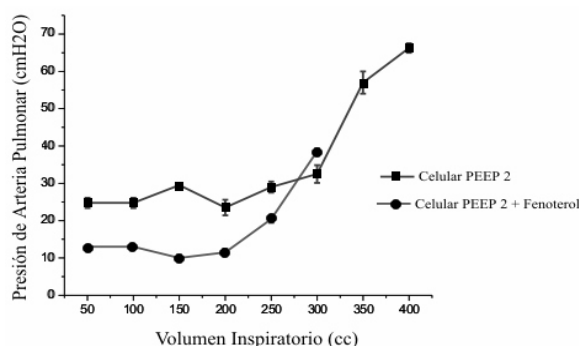


Fig. 5. Variaciones de la Presión de Arteria Pulmonar (PAP) en pulmones de conejos aislados y perfundidos con solución celular (PEEP 2) y celular con (0.5 mg/cc) de fenoterol (PEEP 2).

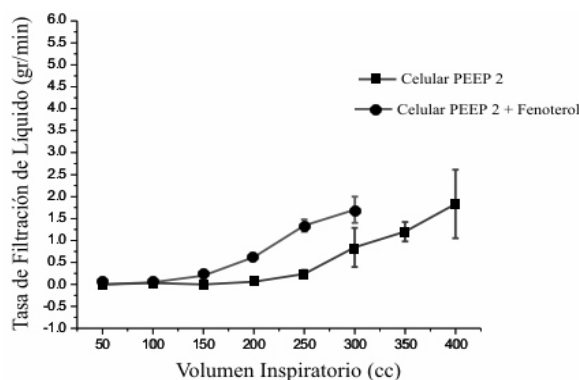


Fig. 6. Variaciones de la Tasa de Filtración de Líquidos (TFL) en pulmones de conejos aislados y perfundidos con solución celular (PEEP 2) y celular con (0,5 mg/cc) de fenoterol (PEEP 2).

contró diferencia significativa entre los grupos celulares PEEP 2 y el grupo fenoterol (Figs. 6 y 7). La PVA aumentó gradualmente con los aumentos del VI (Figs. 4 y 7).

Los resultados de la Fig. 3 muestran las diferentes pendientes que se obtuvieron en la TFL con los aumentos progresivos del VI, tanto en grupos celulares como en los acelulares con PEEP 0 y 2. Ha de notarse que los grupos celulares PEEP 0 mantuvieron una TFL con pocas variaciones hasta volúmenes de 200 cc, y hasta de 250 cc en los celulares PEEP 2, presentando posteriormente un aumento progresivo de la misma. En cambio en los grupos acelulares PEEP 2 el aumento significativo se presentó a los 150 cc de VI y en los grupos acelulares con PEEP 0, casi inmediatamente después de ser inicialmente ventilados con 100 cc.

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

Los pulmones dedicados a cortes histopatológicos mencionados en el protocolo se sometieron a aumentos de volumen inspiratorio y de PVA, partiendo de Volúmenes de 50 cc hasta obtener un volumen inspiratorio de 200 cc (con aumentos progresivos de 50 cc en 50 cc) en este último nivel se pro-

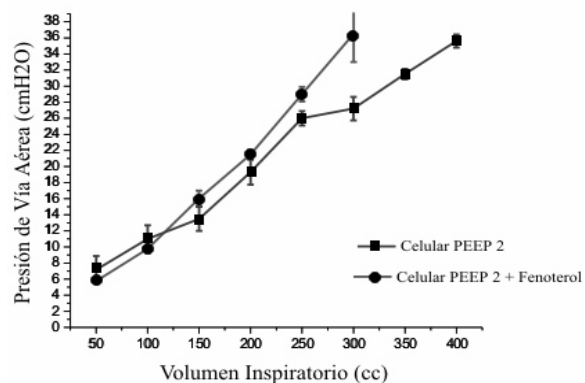


Fig. 7. Variaciones de la Presión de Vía Aérea (PVA) en pulmones de conejos aislados y perfundidos con solución celular (PEEP 2) y celular con (0,5 mg/cc) de fenoterol (PEEP 2).

cedió a detener la preparación y a realizar los cortes histológicos, los cuales posteriormente fueron analizados con microscopía óptica. Los resultados se muestran en las Figs. 8-11.

En las preparaciones celulares PEEP 2 (Figs. 9 y 10); se observaron zonas de atelectasia leve, ruptura de paredes alveolares leve, infiltrado intersticial intraalveolar

mixto (PMN, histiocitos modificados), infiltrado linfocítico, y material acelular hialino escaso. En las preparaciones acelulares PEEP 0 (Figs. 8 y 11); se observaron alvéolos rotos y adosados, ruptura alveolar acentuada con focos de atelectasia, material acelular que ocupa las luces alveolares, abundante contenido de material acelular intra-bronquial.

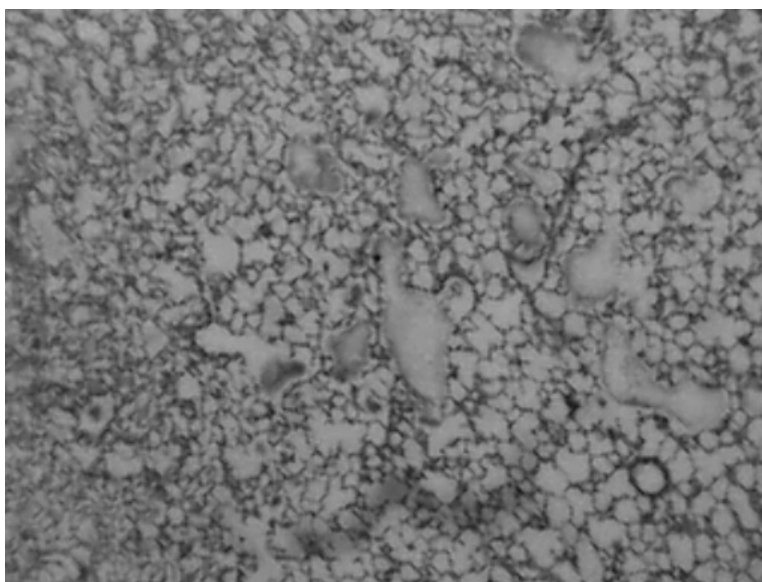


Fig. 8. Acelular PEEP 0 (10x).

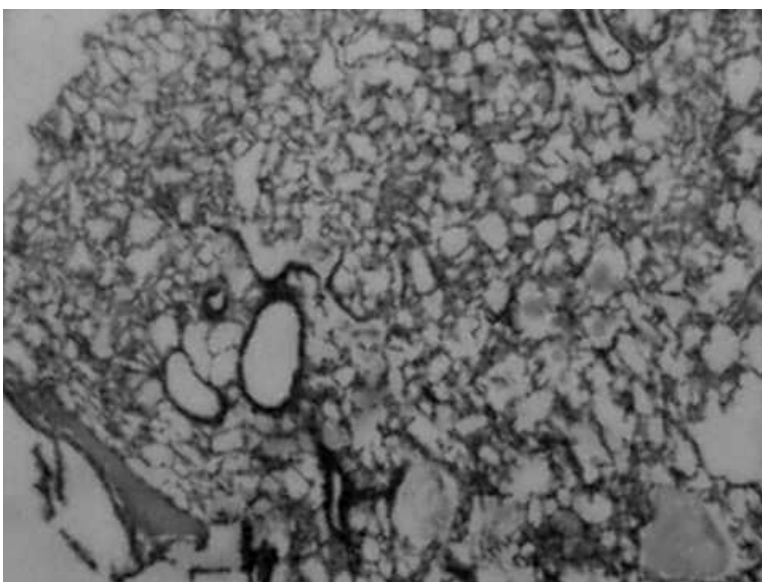


Fig. 9. Celular PEEP 2 (10x).

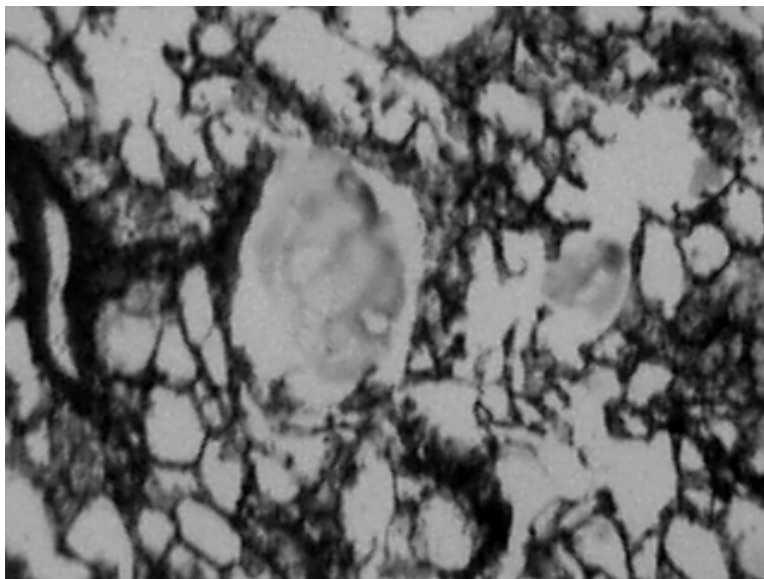


Fig. 10. Celular PEEP 2 (100x).

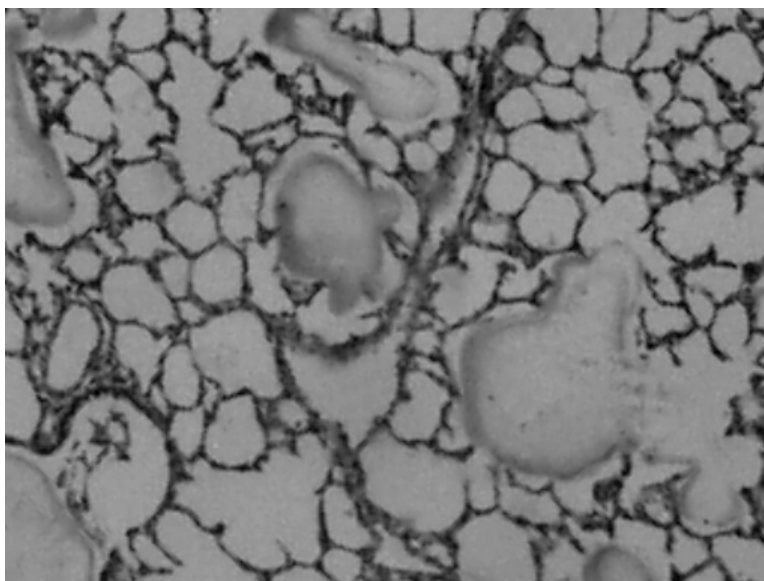


Fig. 11. Acelular PEEP 0 (100x).

Como se muestra en los cortes histológicos de los grupos celulares PEEP 2, la ruptura alveolar fue menor que en los grupos acelulares PEEP 0, e igualmente encontramos el infiltrado intraalveolar y material hialino escaso, a diferencia de los acelulares en donde la ruptura es más acentuada, el material hialino es más abundante y no se encontró infiltrado celular.

DISCUSIÓN

En este trabajo se evidencia que, frente al volutrauma los pulmones perfundidos con sangre desarrollan edema pulmonar de forma más tardía y en menor medida que los pulmones perfundidos con solución acelular, a pesar de que los grupos celulares muestran una PAP más elevada al inicio de

la preparación. Esta diferencia de PAP inicial es independiente de la viscosidad, osmolaridad y flujo del fluido utilizado (puesto que son iguales para los dos fluidos en los tres casos) y podría deberse a que en la microcirculación pulmonar los eritrocitos deben cruzar los capilares uno tras otro, aumentando la presión retrograda. En los casos en que se compara PEEP 0 con PEEP 2 cmH₂O, el daño es menor cuando se aplica el PEEP 2, lo que sugiere un efecto protector del mismo frente al volutrauma.

En el volutrauma pulmonar se ha determinado la presencia tanto de mediadores pro-inflamatorios como anti-inflamatorios. Según la hipótesis inicial, la presencia de mediadores pro-inflamatorios en la sangre (y su ausencia en la solución acelular) exacerbaría el volutrauma en los grupos celulares. Los resultados indican que, al menos en una fase aguda, los mediadores pro-inflamatorios no tienen un efecto predominante en el volutrauma y que, al contrario, el efecto de los mediadores anti-inflamatorios sanguíneos es el predominante en condiciones normales. Estos hallazgos podrían confirmarse en futuros estudios midiendo los mediadores sanguíneos y manipulando la cascada inflamatoria para determinar su efecto en el volutrauma. Los resultados del presente estudio sugieren que en el volutrauma es más importante el balance entre mediadores pro y anti-inflamatorios que la sola presencia de los mediadores inflamatorios.

Es bien conocido que el fenoterol tiene múltiples efectos; Estudios previos (20) demostraron que el fenoterol, un beta 2 agonista, abolía el aumento de la PAP y de la TFL, efectos del PAF (factor activador de plaquetas), probablemente por la prevención del efecto vasoconstrictor del PAF. El fenoterol también tiene otros efectos, tales como: broncodilatación, estimulación B-adrenérgica, inhibición de leucotrienos, histamina y liberación de prostaglandinas (52) disminución de la extravasación de proteí-

nas (52-54), inhibición en el aumento de la permeabilidad capilar (53) inhibición de la infiltración pulmonar de células inflamatorias (53, 54). Debido a todo lo anteriormente mencionado se utilizó fenoterol, el cual además actúa de forma aguda, con la intención de comprobar nuestra hipótesis inicial de que al bloquear los mediadores sanguíneos se atenuaría el efecto del volutrauma sobre los pulmones. Los resultados del presente estudio, al contrario de lo planteado, demuestran que al bloquear los mediadores sanguíneos con fenoterol se exagera el efecto del volutrauma, posiblemente debido al bloqueo de mediadores anti-inflamatorios.

Nosotros proponemos en este modelo experimental la existencia de mediadores con efecto protector predominante, que impiden la formación del edema pulmonar en los pulmones perfundidos con sangre; la inhibición de este efecto protector por el fenoterol y un efecto protector del PEEP 2 tanto en las preparaciones celulares como acelulares. Todo lo anterior da una visión complementaria al conocimiento actual en la explicación de los mecanismos involucrados en el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica.

REFERENCIAS

1. **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; 110:556-565.
2. **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; 137:1159-1164.
3. **Dreyfuss D, Saumon G.** Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema fol-

- lowing mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148:1194-1203.
4. **Gattinoni L, Presenti A, Torresin A, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Scarani F, Marcolin R, Cappelletti G.** Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J Thorac Imaging* 1986; 1:25-30.
 5. **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: 880-884.
 6. **Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, Joris M.** Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation: an experimental study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 312-315.
 7. **Gronski T, Lum E, Campbell J, Shapiro SD.** A murine model of Volutrauma. Potential contribution of inflammatory cell proteases to lung injury. *Chest* 1999; 116:28 S.
 8. **Pardo A, Selman M, Ridge K, Barrios R, Sznajder JI.** Increased expression of gelatinases and collagenase in rat lungs exposed to 100% oxygen. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1067-1075.
 9. **Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS.** Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99: 944-952.
 10. **Narimanbekov IO, Rozycki HJ.** Effect of Il-1 blockade on inflammatory manifestations of acute ventilator-induced lung injury. *Exp Lung Res* 1995; 21:239-254.
 11. **Imai Y, Kawano T, Iwanoto S, Nakagawa S, Takata M, Miyasaka K.** Intratracheal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody attenuates ventilator-induced injury in rabbits. *J Appl Physiol* 1999; 87:510-515.
 12. **Tremblay LN, Slutsky AS.** Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110:482-488.
 13. **Held HD, Boettcher S, Hamann L, Uhlig S.** Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of nuclear factor-kb and is blocked by steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:711-716.
 14. **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; 160:109-116.
 15. **von Bethmann AN, Brasch F, Nusing R, Vogt K, Volk HD, Muller KM, Wendel A, Uhlig S.** Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:263-272.
 16. **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.
 17. **Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, Matthay MA.** Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care* 1997; 155:1187-1205.
 18. **Matthay MA.** Conference summary: acute lung injury. *Chest* 1999; 116: Suppl: 119S-126S.
 19. **Guery BP, Welsh DA, Viget NB, Robriquet L, Fialdes P, Mason CM, Beaucaire G, Bagby GJ, Neviere R.** Ventilation-induced lung injury is associated with an increase in gut permeability. *Shock* 2003; 19:559-563.
 20. **Pesce L, Tristano S, Friedman E, Comellas A, Marcano H, Sánchez de León R.** Effect of Fenoterol on PAF-induced lung edema in isolated and perfused rabbit lungs. *Respir Physiol* 1998; 114:153-160.
 21. **Woo SW, Hedley-Whyte J.** Macrophage accumulation and pulmonary edema due to thoracotomy and lungover inflation. *J Appl Physiol* 1972; 33:14-21.
 22. **Tsuno K, Miura M, Takeya T Kolobow, Morioka T.** Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am Re Respir Dis* 1991; 143:1115-1120.
 23. **Dreyfuss D, Saumon G.** Ventilator-induced lung injury. Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:294-323.

24. **Ware L, Matthay M.** The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-1346.
25. **Haake R, Schlichtig R, Ulstad DR, Henschen RR.** Barotrauma. Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Chest* 1987; 91:608-612.
26. **Cullen D, Caldera D.** The incidence of ventilator-induced pulmonary barotrauma in critically ill patients. *Anesthesiology* 1979; 50:185-190.
27. **Tocino I, Westcott J.** Barotrauma. *Radiol Clin North Am* 1996; 34:59-81.
28. **Colmenero-Ruiz M, Fernandez-Mondejar E, Fernandez-Sacristan MA, Rivera-Fernandez R, Vazquez-Mata G.** PEEP and low tidal volume ventilation reduce lung water in porcine pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:964-970.
29. **Hudson LD.** Progress in understanding ventilator-induced lung injury. *JAMA* 1999; 282:77-78.
30. **Rouby JJ, Lherm T, Martin de Lassale E, Poete P, Bodin L, Finet JF, Callard P, Viars P.** Histologic aspects of pulmonary barotrauma in critically ill patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1993; 19:369-371.
31. **Uhlig S, von Bethmann AN.** Determination of vascular compliance, interstitial compliance, and capillary filtration coefficient in rat isolated perfused lungs. *J Pharmacol Toxicol Meth* 1997; 37:119-127.
32. **Comellas A, Tristano S, Pesce L, Friedman E, Marcano H, Sánchez de León R.** Effect of platelet activating factor (PAF) on pulmonary circulation in isolated rabbit lung. *J Physiol Biochem* 1999; 55(1), 1-6.
33. **Zabner J, Angeli S, Martinez R, Sanchez de León R.** The effects of graded administration of positive end expiratory pressure on the fluid filtration rate in isolated rabbit lungs, using normal lungs, hydrostatic oedema lungs and oleic acid induced oedema. *Intens Care Med* 1990; 16:1-6
34. **Dreyfuss D, Martin-Lefevre L, Saumon G.** Hyperinflation-induced lung injury during alveolar flooding in rats. Effect of perfluorocarbon instillation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1752-1757.
35. **Lecuona E, Saldías F, Comellas A, Ridge K, Guerrero C, Sznajder I.** Ventilator-associated lung injury decreases lung ability to clear edema in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:603-609.
36. **Ito Y, Manwell SE, Kerr CL, Veldhuizen RA, Yao LJ, Bjarneson D, McCaig LA, Bartlett AJ, Lewis JF.** Effects of ventilation strategies on the efficacy of exogenous surfactant therapy in a rabbit model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:149-155.
37. **Hartog A, Vazquez-Anda GF, Gommers D, Kaisers U, Verbrugge SJ, Schnabel R, Lachmann B.** Comparison of exogenous surfactant therapy, mechanical ventilation with high end-expiratory pressure and partial liquid ventilation in a model of acute lung injury. *Brit J of Anaesth* 1999; 82(1): 81-86.
38. **Rotta AT, Gunnarsson B, Hernan LJ, Fuhrman BP, Steinhorn DM.** Partial liquid ventilation influences pulmonary histopathology in a animal model of acute lung injury. *J Crit Care* 1999; 12:2:84-92.
39. **Uhlig S, von Bethmann AN.** Determination of vascular compliance, interstitial compliance, and capillary filtration coefficient in rat isolated perfused lungs. *J Pharmacol Toxicol Meth* 1997; 37: 119-127.
40. **Howard AB, Alexander RW, Nerem RM, Griendling KK, Taylor WR.** Cyclic strain induces an oxidative stress in endothelial cells. *Am J Physiol* 1997; 272: C421-C427.
41. **Waters CM, Chang JY, Glucksberg MR, DePaola N, Grotberg JB.** Mechanical forces alter growth factor release by pleural mesothelial cells. *Am J Physiol* 1997; 272: L522-L557.
42. **Markos J, Doerschuk CM, English D, Wiggs BR, Hogg JC.** Effect of positive end-expiratory pressure on leukocyte transit in rabbit lungs. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2627-2633.
43. **Wyszogrodski I, Kyei-Aboagye K, Taesch HW Jr, Avery ME.** Surfactant inactivation by hyperventilation: conservation by end-expiratory pressure. *J Appl Physiol* 1975; 38:461-466.

44. **Marini JJ.** Ventilator-Induced Airway Dysfunction? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:850-851.
45. **Goldstein I, Bughalo MT, Marquette CH, Lenaour G, Lu Q, Rouby JJ.** Experimental ICU Study Group. Mechanical ventilation-induced air-space enlargement during experimental pneumonia in piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:958-964.
46. **Tobin MJ.** Advances in Mechanical Ventilation. *N Engl J Med* 2001; 344, 26: 1986-1996.
47. **Hotchkiss JR Jr, Blanch L, Murias G, Adams AB, Olson DA, Wangenstein OD, Leo PH, Marini JJ.** Effects of decreased respiratory frequency on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:463-468.
48. **Saldias FJ, Lecuona E, Comellas AP, Ridge KM, Rutschman DH, Sznajder JI.** B-adrenergic stimulation restores rat lung ability to clear edema in ventilator-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:282-287.
49. **Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies AS.** Deformation-induced injury of alveolar epithelial cells. Effect of frequency, duration and amplitude. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:357-362.
50. **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; 342:1301-1308.
51. **Lichtwarek-Aschoff M, Mols G, Hedlund AJ, Kessler V, Markstrom AM, Guttmann J, Hedenstierna G, Sjostrand UH.** Compliance is nonlinear over tidal volume irrespective of positive end-expiratory pressure level in surfactant-depleted piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2125-2133.
52. **Johnson M.** Pharmacology of long-acting beta-agonists. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 75:177-179.
53. **Sakamoto T, Barnes PJ, Chung KF.** Effect of beta 2-adrenoceptor agonists against platelet-activating factor-induced airway microvascular leakage and bronchoconstriction in the guinea pig. *Agents Actions* 1993; 40:50-56.
54. **Whelan CJ, Johnson M, Vardey CJ.** Comparison of the anti-inflammatory properties of formoterol, salbutamol and salmeterol in guinea-pig skin and lung. *Br J Pharmacol* 1993; 110:613-618.