

# Estudio del efecto de las variaciones de la Presión Positiva Espiratoria Final en el daño pulmonar inducido por barotrauma en un modelo de pulmones de conejo aislados y perfundidos.

*Humberto Trejo, Daniela Urich, Alejandro Pezzulo, Eva Novoa, Héctor Marcano, Astrid Crespo y Roberto Sánchez de León.*

Sección de Fisiología Respiratoria, Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina "Luis Razetti", Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. Correo electrónico: rsdl@telcel.net.ve

Palabras clave: Presión positiva espiratoria final (PPEF), lesión pulmonar inducida por ventiladores (LPIV), volumen inspiratorio (VI), barotrauma, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), edema pulmonar (EP).

Resumen. El uso de Presión Positiva Espiratoria Final (PPEF) como estrategia de ventilación mecánica es beneficioso, permite una mejor oxigenación, sin ocasionar estiramiento alveolar y barotrauma. El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto del uso de varios niveles de PPEF sobre el barotrauma y determinar si existe un nivel de PPEF óptimo protector. Cuarenta y ocho conejos New Zealand se dividieron en cuatro grupos con PPEF establecidos en 0, 4, 8 y 12 cmH<sub>2</sub>O, a niveles crecientes de volumen inspiratorio (VI). Se utilizó un modelo de pulmones de conejo aislados y perfundidos con sangre (PC) o Solución Buffer-Albúmina (PA). Las preparaciones celulares con PPEF 0 cmH<sub>2</sub>O sufrieron ruptura a VI elevados (300cc), observándose incrementos significativos de la Pap (Presión de arteria pulmonar) y de la TFL (Tasa de filtración de líquidos). Las preparaciones con PPEF 8 y 12 cmH<sub>2</sub>O sufrieron ruptura a más bajos VI (200cc y 150cc vs. 300cc respectivamente). Las preparaciones celulares con PPEF 4 cmH<sub>2</sub>O alcanzaron el VI más elevado (400cc) con el menor incremento de Pap y TFL. Las preparaciones acelulares con PPEF 4, 8 y 12 sufrieron ruptura pulmonar a menores VI en comparación con las celulares (300cc vs. 400cc; 100cc vs. 200cc y 100cc vs. 150cc respectivamente), desarrollaron mayor edema con Pap más baja. Se pudo concluir que existe una PPEF óptima que protege contra el barotrauma, excesos de PPEF, pue-

den, por el contrario, acelerar el desarrollo del mismo. En la sangre podría existir algún mediador que atenúa el daño producto del barotrauma.

Effect of using several levels of Positive End-Expiratory Pressure over barotrauma's induced lung injury in a model of isolated and perfused rabbit lungs.

*Invest Clin 2006; 47(1): 49 - 64*

Key words: Positive end-expiratory pressure (PEEP), ventilatory induced lung injury (VILI), inspiratory volume (IV), barotrauma, acute respiratory distress syndrome (ARDS), lung edema.

Abstract. The use of Positive end-expiratory pressure (PEEP) as a strategy of mechanical ventilation offers its advantages, such as improved oxygenation, without causing alveolar overstretching and barotrauma. We aim to investigate the effect of several levels of PEEP on barotrauma and, whether an optimal level of PEEP exists. Forty-eight New Zealand rabbits (2.5-3.5 kg) were divided into four groups with PEEP settings of 0, 4, 8 and 12 cmH<sub>2</sub>O, at increasing levels of inspiratory volume (IV). This was done in blood perfused rabbit lungs and in lungs perfused with a Buffer-Albumin Solution. We observed that lungs ventilated with PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O suffered pulmonary rupture at high IV (300cc), with significant increases of Pap (Pulmonary artery pressure) and FFR (Fluid filtration rate). Lungs ventilated with PEEP 8 and 12 suffered pulmonary rupture at lower IV (200cc and 150cc vs. 300cc respectively). On the other hand, lungs ventilated with PEEP 4 cmH<sub>2</sub>O reached the highest IV (400cc), in addition, they showed the lowest elevations of Pap and FFR. The acellular lungs ventilated with PEEP 4, 8 and 12 showed pulmonary rupture at lower IV when compared with cellular ones (300cc vs. 400cc: 100cc vs. 200cc and 100cc vs. 150cc respectively). We concluded that an optimal PEEP exists, which protects against barotrauma, however, excess of PEEP could enhance its development. The blood could contain some mediators which attenuate the damage induced by barotrauma

*Recibido: 04-04-2005. Aceptado: 13-11-2005.*

## INTRODUCCIÓN

La ventilación mecánica es una terapia de apoyo fundamental para los pacientes críticos aquejados de insuficiencia respiratoria (1), razón por la cual los mecanismos que inducen una lesión pulmonar por ventilación (LPIV) han sido ampliamente estudiados. Los *factores dependientes del huésped*,

tales como: la inmadurez estructural del pulmón y de la pared torácica, la deficiencia del surfactante, las defensas disminuidas del huésped, la enfermedad pulmonar preexistente y los *factores dependiente de ventilación*, como son: la presión de inflación exagerada o la presión media de las vías aéreas, y *los diferentes patrones de ventilación*, así como la fracción de oxígeno

inspirado y el volumen inspiratorio (VI) asociado o no a la presión positiva espiratoria final (PPEF) han sido involucrados en la fisiopatología de la LPIV(3). La PPEF y el VI son factores que pueden ser fácilmente regulados en la unidad de cuidados intensivos y tener efectos beneficiosos o perjudiciales en determinadas circunstancias, por lo que constituyen, en consecuencia, los aspectos principales de nuestro estudio.

En relación a la PPEF, se han estudiado diversos patrones de ventilación a objeto de producir menos LPIV, tomándose en cuenta sus beneficios y desventajas. Del lado de sus beneficios, se puede mencionar que promueve el reclutamiento alveolar (4), reduce el volumen de cierre y aumenta la apertura de las unidades distales del pulmón, reduciendo así el estrés del tejido pulmonar (5); de esta manera disminuye el trabajo respiratorio (6), mejora el intercambio de gases (7-12) mediante un incremento de la capacidad funcional residual (6, 13) y disminuye el cortocircuito intrapulmonar (14), inflando los espacios aéreos previamente inundados y/o colapsados (9). Además, redistribuye el exceso de líquido alveolar en el espacio perivascular, eliminando así en última instancia el obstáculo a la transferencia del oxígeno alveolar (15); también disminuye la formación de membrana hialina en pulmones con deficiencia de surfactante pulmonar (10).

Las complicaciones asociadas con su utilización son: depresión circulatoria (12), disminución del gasto cardíaco al incrementarse la presión intratorácica y disminuir el retorno venoso (5, 9, 16) e incremento de la presión intracraneal, además de ocasionar, *barotrauma pulmonar*, objeto de estudio de este trabajo (6). Esta última complicación produce manifestaciones tales como neumomediastino, lo cual se observó inicialmente en el 70% de los pacientes estudiados por Gammon y col. (17). De estos pacientes con neumomediastino ini-

cial, el 42% desarrolló neumotórax; otros signos clínicos encontrados fueron: enfisema subcutáneo, neumoperitoneo, enfisema intersticial pulmonar, embolismo aéreo (2, 11, 18, 19) y edema pulmonar (14, 20). Básicamente todos y cada uno de los anteriores mecanismos fisiopatológicos constituyen lo que define el *barotrauma*. A fin de poder utilizar sus ventajas y causar el mínimo de lesión, es importante conocer los mecanismos fisiopatológicos y de qué forma y a qué nivel se produce el daño.

El rol que desempeñan los mediadores inflamatorios en la etiología de la LPIV ha tomado un gran auge en los últimos años, desde 1998 cuando por primera vez se utilizó el término *Biotrauma* (21, 22) para referirse a la liberación de mediadores y el daño bioquímico subsiguiente asociado a la ventilación mecánica, muchas investigaciones han estudiado el rol de dichos mediadores en su fisiopatología. Las estrategias de ventilación mecánica dañinas, aquellas que permiten de manera repetitiva el ciclo distensión/colapso pulmonar (uso de 0 de PPEF y alta frecuencia respiratoria), el también llamado *Atelectrauma* (1) o que favorezcan la sobredistensión pulmonar (uso de volúmenes corrientes elevados), el también llamado *Volutrauma* (23) pueden estimular la liberación de citoquinas proinflamatorias (23).

En la actualidad, no se puede explicar la fisiopatología del barotrauma únicamente en función del efecto mecánico del mismo sobre la membrana alveolar y capilar, e ignorar el rol de los mediadores inflamatorios, por ello gana cada día más adeptos el término biotrauma. Existen cuatro principales mecanismos que explican la producción del biotrauma: 1) La ventilación con altos volúmenes y PPEF de 0 cm H<sub>2</sub>O puede causar daño por stress en las membranas plasmáticas epiteliales y endoteliales, lo cual induce necrosis y subsiguiente liberación de mediadores preformados y recluta-

miento de nuevas células inflamatorias que perpetúen la respuesta, 2) La solución de continuidad de la membrana alveolo-capilar trae como consecuencia la pérdida de la compartimentalización y consecuentemente se favorece la difusión de dichos mediadores y agentes bacterianos a la circulación sistémica, 3) Estrategias de ventilación menos dañinas, que no causen volutrauma, pueden desencadenar la liberación de mediadores, presumiblemente, a través de la activación de vías inducidas por señales de estiramiento (Mecanotransducción) y 4) La ventilación con presión positiva produce el aumento en la presión del lecho vascular pulmonar con consecuente estiramiento de las células endoteliales, lo cual se sabe, es un estímulo para la activación de las mismas. (24, 25) No obstante, muchas inconsistencias existen respecto a la liberación de citoquinas durante la LPIV en modelos experimentales, por lo que nuevas investigaciones se requieren para aclarar el rol de la inflamación en el barotrauma (23).

La existencia de una PPEF óptima ya ha sido estudiada en humanos, Suh y col. (24) demostraron que en pacientes con daño pulmonar agudo, la mejor estrategia es utilizar la PPEF más baja que permita garantizar la mejor presión arterial de oxígeno y distensibilidad pulmonar sin causar barotrauma. Con respecto al uso de modelos animales, Valenza y col. (26) demostraron la existencia de una PPEF óptima protectora en su modelo de LPIV en ratas, la cual permitía atenuar la progresión del daño en dicho tipo de injuria pulmonar; sin embargo, dicho estudio no evaluó el efecto del uso de PPEF superiores al valor "óptimo" y el hecho de que no se observara edema ni en los grupo con PPEF óptima ni en los grupos con PPEF subóptima pone en duda la verdadera existencia de la LPIV, dado que el edema pulmonar es una de sus manifestaciones cardinales. En este sentido, observaciones aún no publicadas por nuestra sec-

ción (Crespo y col.), en donde se utilizó un modelo de barotrauma inducido en pulmones aislados y perfundidos de conejo, en el cual se comparó el uso de PPEF de 0 y 2 cmH<sub>2</sub>O en LPIV, se demostró que el daño pulmonar se atenuaba con el uso de PPEF 2 cmH<sub>2</sub>O y no con PPEF 0 cmH<sub>2</sub>O, no obstante, en dicho estudio no se evaluó el efecto de niveles de PPEF más elevados.

Por consiguiente, los objetivos del presente estudio son 1) estudiar el efecto del incremento de la PPEF en un modelo de barotrauma, 2) determinar si existe una PPEF óptima que afecte el desenlace fisiopatológico del barotrauma y 3) comparar el efecto de la utilización de una solución celular vs. una acelular y determinar si posee alguna consecuencia sobre el daño pulmonar inducido por ventilación con altos volúmenes corrientes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación se llevo a cabo en la Sección de Fisiología Respiratoria, adscrita al Instituto de Medicina Experimental de la Universidad Central de Venezuela. El diseño de estudio empleado fue experimental, controlado, randomizado, con una duración de dos años, comprendidos entre Junio del 2001 hasta Mayo del 2003.

Cuarenta y ocho conejos de raza New Zeland (n = 48) con pesos entre 2.5 y 3.5 Kg fueron anestesiados de forma intraperitoneal con pentobarbital sódico (30-40 mg/kg). El método utilizado en la preparación de pulmones aislados y perfundidos ha sido descrito anteriormente por Sánchez de León y col. (27-31).

### Extracción del bloque corazón-pulmón

Se practicó una traqueostomía y los pulmones fueron ventilados mecánicamente por una bomba de pistón (Harvard Respiratory Pump, Millis, MA) a un VI constante de 10-15 mL/kg. Se practicó una esternotomía

media y se inyectaron 2 mL de heparina (1000 IU/mL) en el ventrículo derecho a través de una cánula. Dos minutos más tarde el animal fue exanguinado a través de la misma cánula. El corazón y los pulmones fueron rápidamente removidos con un manejo mínimo.

#### Preparación de las soluciones de perfusión

Se establecieron dos circuitos diferentes de perfusión; uno de ellos fue llenado con sangre (grupo celular-PC) y el otro fue llenado con una solución buffer-albúmina (grupo acelular-PA). Para el grupo celular (PC) el volumen de sangre obtenido fue en promedio 100 mL, el cual se incrementó a 200 mL utilizando solución 0.9% NaCl y solución de dextran en la misma proporción (1:1) y para el grupo acelular (PA) se utilizaron 200 mL de una solución Buffer, la cual contiene: 135.5 mM Na<sup>+</sup>, 119.1 mM Cl<sup>-</sup>, 25 mM HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 4.1 mM K<sup>+</sup>, 2.8 mM de Mg<sup>+</sup>, 2.5 mM Ca<sup>++</sup>, 0.8 mM SO<sub>4</sub><sup>-</sup>, 8.3 mM glucosa y 3% albúmina bovina con una osmolaridad de 300 mM. A ambas soluciones se les midió la viscosidad, con un viscosímetro de Ostwald, y la presión oncótica (descrito anteriormente en Sánchez de León, R (27)), obteniéndose que tanto la solución celular como la acelular presentaban la misma viscosidad. (Solución Celular: 0,56 Poise y Solución Acelular: 0,56 Poise) y la misma presión oncótica (Solución celular: 23 cmH<sub>2</sub>O y Solución Acelular: 23 cmH<sub>2</sub>O).

#### Preparación del modelo de pulmones aislados y perfundidos

Se insertó una cánula de perfusión de silástix en la arteria pulmonar a través del ventrículo derecho y una segunda cánula se insertó en la aurícula izquierda a través del ventrículo izquierdo. Se utilizó una ligadura para suspender la preparación en un transductor (Force Displacement Transducer FT03, Grass Instrument Company, Quince, MA) dentro de una caja Perspex, la cual se

mantuvo a una temperatura y humedad adecuadas.

Se practicaron medidas de los cambios de peso en tiempo en las preparaciones a objeto de calcular la tasa de filtración de líquidos (TFL) mediante el método isogravimétrico (Vennard y Street, 1961 (32); Streeter y Wylie, 1975 (33)). Se colocaron todas las conexiones horizontales al ventilador y el circuito de perfusión a través de uno de los lados de la caja, con el objeto de que el peso transmitido a la preparación permaneciera constante, pese a que ocurriera un pequeño desplazamiento vertical resultante de un cambio en el peso pulmonar. La presión arterial pulmonar media (Pap) y la presión media de la aurícula izquierda (Pai) fueron medidas mediante catéteres muy finos los cuales se insertaron a través de la cánula de perfusión hasta lograr que las puntas alcanzaran el final de la cánula. Tanto la presión vascular (Pap y Pai) como de la vía aérea (Pva) fueron medidas con transductores de presión (Physiological Pressure Transducer, P231, Gould, CA), registradas en un polígrafo (Grass Instrument Model 79 Polygraph, Quincy, MA) junto con los cambios en el peso pulmonar.

La referencia cero para la presión vascular fue la aurícula izquierda y todos los transductores fueron constantemente calibrados tomando como referencia a un manómetro de agua. Dado que los pulmones se suspendieron de forma vertical, los ápices se ubicaron aproximadamente a nivel de la aurícula y la porción diafragmática 8 cm más baja. Por lo tanto los pulmones siempre estuvieron en Zona 3 de West (33).

La perfusión fue practicada mediante una bomba peristáltica oclusiva (tipo MHRE 200, Watson-Marlow Limited, Cornwall, UK) iniciada a los 10 min de comenzada la exanguinación. El volumen de perfusión fue incrementado gradualmente en el transcurso de los primeros 10-15 min, hasta que la

Pap alcanzó los 13-18 cmH<sub>2</sub>O. Esto resultó en un flujo sanguíneo inicial de aproximadamente 70-80 mL/min. La oscilación ocasionada por la bomba se minimizó dirigiendo el flujo a través de una cámara de amortiguación, la cual, estaba rodeada por agua mantenida a 37°C (Fig. 1). La temperatura del perfusado se mantuvo controlada mediante un termómetro eléctrico en la línea arterial pulmonar.

#### Estrategias de ventilación

La ventilación se obtuvo mediante un ventilador de bomba a pistón, previamente utilizado para la ventilación una vez practicada la traqueostomía, agregando 2 cmH<sub>2</sub>O de PPEF y a una frecuencia respiratoria constante (16 respiraciones/minuto), el pulmón se ventiló con una mezcla de 5% de CO<sub>2</sub> en aire. Tras la estabilización de la preparación, cada grupo de pulmones de conejo fue sometido a un VI creciente cada 10 minutos hasta que se produjera ruptura del pulmón. Se aplicaron diferentes niveles de PPEF en las PC y PA (0, 4, 8 y 12 cmH<sub>2</sub>O).

#### Criterios de inclusión

Previo a la introducción de todas las preparaciones en nuestro protocolo, éstas

fueron estabilizadas conforme a los siguientes criterios de inclusión: 1.- Estado isogravimétrico (sin cambio en la TFL); 2.- Flujo sanguíneo entre 70 y 80 mL/min con Pap entre 12-18 cmH<sub>2</sub>O, una Pai de +3 a -5 cmH<sub>2</sub>O, una Pva entre 7-12 cmH<sub>2</sub>O; y 3.- Gases en sangre de pO<sub>2</sub> entre 80-120 mmHg, pCO<sub>2</sub> entre 35-45 mmHg y un pH entre 7,35 y 7,45.

#### Protocolo

Se utilizaron 48 conejos, los cuales, fueron divididos en dos grupos: 1) Grupo celular (PC): PPEF 0 cmH<sub>2</sub>O (n = 6), PPEF 4 cmH<sub>2</sub>O (n = 6), PPEF 8 cmH<sub>2</sub>O (n = 6), PPEF 12 cmH<sub>2</sub>O (n = 6). 2) Grupo Acelular: (PA): PPEF 0 cmH<sub>2</sub>O (n = 6), PPEF 4 cmH<sub>2</sub>O (n = 6), PPEF 8 cmH<sub>2</sub>O (n = 6), PPEF 12 cmH<sub>2</sub>O (n = 6).

Cada preparación fue ventilada con VI creciente (50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 y 400 cc) hasta evidenciarse el desarrollo de barotrauma, lo cual incluye: 1.- Edema franco (incremento en la TFL > o igual a 1 g/min para nuestra preparación) y/o 2.- Ruptura pulmonar (Pérdida de líquido a través de las paredes pulmonares observado macroscópicamente y trazado errático en la TFL a nivel del polígrafo).

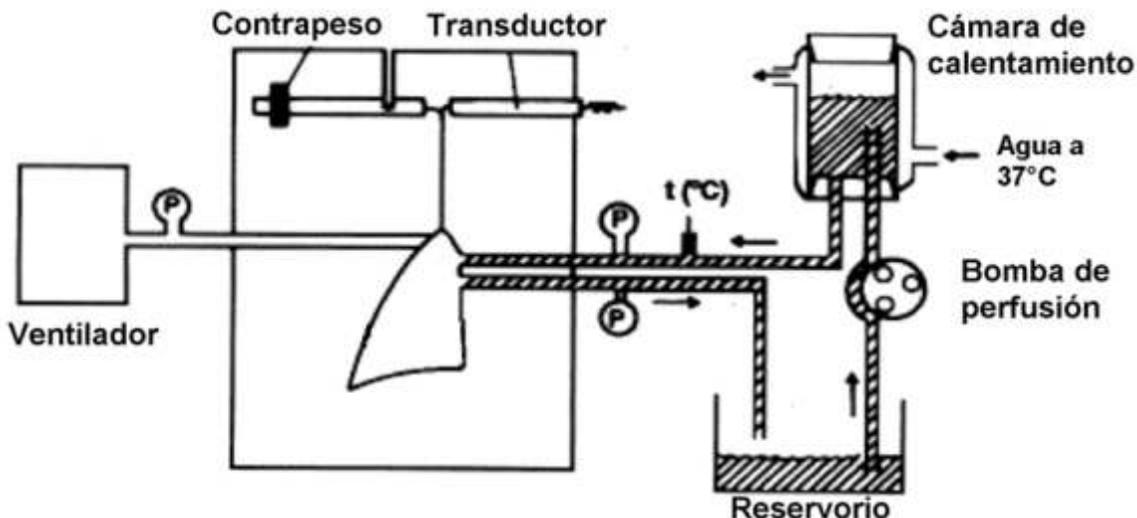


Fig. 1. Diagrama simplificado de la preparación de pulmones aislados y perfundidos de conejo.

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Medicina Experimental – UCV, cumpliéndose todas las exigencias respecto al uso de animales en modelos de investigación.

#### Métodos estadísticos

Los datos se expresan por medio de tablas y gráficas, como medias con sus desviaciones estándar. Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, con un intervalo de confianza del 95%, se consideró estadísticamente significativo una  $p < 0.05$ .

### RESULTADOS

Efectos del incremento del VI a diferentes niveles de PPEF en la TFL y la Pap en las preparaciones celulares

Tanto el VI en el cual ocurrió la ruptura pulmonar (Tabla I), como la TFL y la Pap alcanzada en las PC (Tabla II) y en las PA (Tabla III) variaron dependiendo del nivel de la PPEF utilizado durante la ventilación de las preparaciones.

Los pulmones ventilados con una PPEF de 0 cmH<sub>2</sub>O sufrieron ruptura a un alto VI, alcanzando valores de ruptura de 300 cc. Concomitantemente se evidenciaron incrementos significativos en la Pap y en la TFL ( $p < 0,05$ ) cuando se comparó con el grupo

PPEF 4 cmH<sub>2</sub>O. Aquellos ventilados con PPEF de 4 cmH<sub>2</sub>O no sólo alcanzaron un VI elevado (400cc) sino que fueron también aquellos que desarrollaron menos edema (TFL =  $0,89 \pm 0,07$  g/min vs.  $2,55 \pm 0,06$ ;  $2,95 \pm 0,13$ ;  $3,13 \pm 0,21$  g/min para el grupo celular con PPEF 4, 0, 8 y 12 cmH<sub>2</sub>O respectivamente con una  $p < 0,05$ ) y en los cuales la Pap fue más baja (Pap<sub>PPEF4</sub> =  $37 \pm 0,9$  cmH<sub>2</sub>O vs Pap<sub>PPEF0</sub> =  $40,25 \pm 5,73$  cmH<sub>2</sub>O, Pap<sub>PPEF8</sub> =  $68,66 \pm 0,92$  cmH<sub>2</sub>O, Pap<sub>PPEF12</sub> =  $76 \pm 1,4$  cmH<sub>2</sub>O para el grupo celular; con una  $p < 0,05$  cuando se comparó PPEF4 cmH<sub>2</sub>O con PPEF 8 y 12 cmH<sub>2</sub>O). Los pulmones ventilados con una PPEF de 8 cmH<sub>2</sub>O alcanzaron VI más bajos (200 cc), desarrollaron mayor edema pulmonar e incrementos estadísticamente mayores de la Pap, si se compara con aquellos ventilados con PPEF de 4 cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ). Finalmente, las preparaciones sometidas a una PPEF de 12 cmH<sub>2</sub>O, fueron el grupo que alcanzó el VI más bajo (150 cc) y, adicionalmente, fue el grupo con niveles más altos de TFL y de Pap, diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) cuando se comparó con PPEF 4 (Tabla II). La Fig. 2 resume la evolución de la TFL a medida que se aumentó el VI y a los diferentes niveles de PPEF en las PC.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en los valores de la Pai ni en la Pva entre ninguno de los grupos.

TABLA I  
PROMEDIO DE LOS VOLÚMENES INSPIRATORIOS (VI) EN LOS CUALES OCURRE RUPTURA PULMONAR TANTO EN LOS GRUPOS CELULARES COMO ACELULARES Y A DIFERENTES NIVELES DE PPEF

PPEF (cmH <sub>2</sub> O)	IV (cc) de ruptura pulmonar	
	Grupo Celular (n = 24)	Grupo Acelular (n = 24)
0	300	300
4	400	300
8	200	100
12	150	100

PPEF: Presión positiva espiratoria final. VI: Volumen inspiratorio.

TABLA II  
VALORES DE PAP Y TFL A DIFERENTES NIVELES DE PPEF E INCREMENTOS DE VOLUMEN INSPIRATORIO (VI)  
EN LAS PREPARACIONES CELULARES

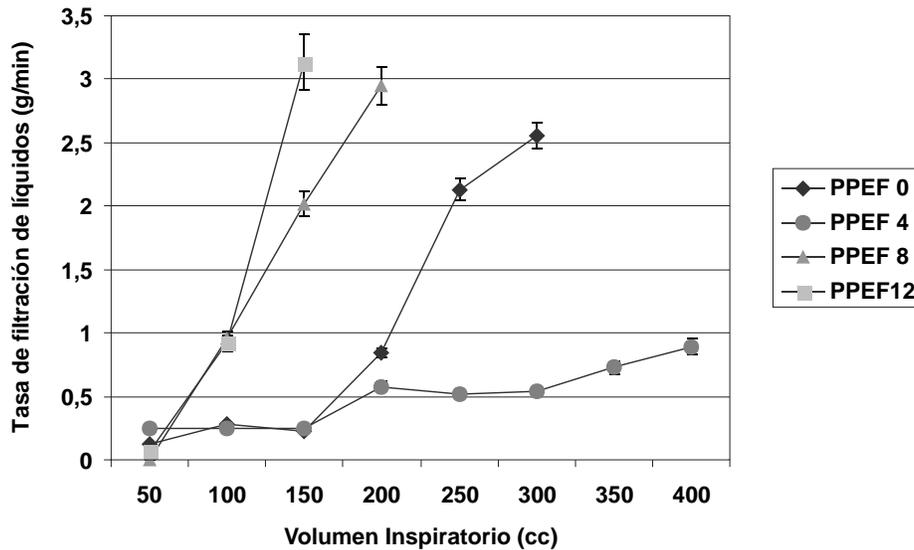
VI (cc)	PPEF 0		PPEF 4		PPEF 8		PPEF 12	
	Pap (cmH <sub>2</sub> O)	TFL (g/min)	Pap (cmH <sub>2</sub> O)	TFL (g/min)	Pap (cmH <sub>2</sub> O)	TFL (g/min)	Pap (cmH <sub>2</sub> O)	TFL (g/min)
50	21 ± 4,8	0,12 ± 0,004	24 ± 0,70	0,25 ± 0,02	21,71 ± 0,78	0	28,75 ± 1	0,07 ± 0,004
100	21 ± 4,24	0,28 ± 0,01	21 ± 0,92	0,25 ± 0,01	36,71 ± 0,80 <sup>‡</sup>	0,96 ± 0,06 <sup>×</sup>	74,75 ± 1,2 <sup>‡</sup>	0,92 ± 0,06 <sup>×</sup>
150	24,5 ± 2,12	0,25 ± 0,01	27,6 ± 0,94 <sup>‡</sup>	0,25 ± 0,02	62,16 ± 0,84 <sup>‡</sup>	2,02 ± 0,14 <sup>×</sup>	76 ± 1,4 <sup>‡</sup>	3,13 ± 0,21 <sup>×</sup>
200	29,25 ± 2,67	0,84 ± 0,03 <sup>*</sup>	32,6 ± 1 <sup>‡</sup>	0,57 ± 0,03	68,66 ± 0,92 <sup>‡</sup>	2,95 ± 0,13 <sup>×</sup>	*	*
250	31 ± 1,41	2,13 ± 0,08 <sup>*</sup>	28,25 ± 1,2 <sup>‡</sup>	0,52 ± 0,03	*	*	*	*
300	40,25 ± 5,73 <sup>‡</sup>	2,55 ± 0,06 <sup>*</sup>	33 ± 0,72 <sup>‡</sup>	0,54 ± 0,02	*	*	*	*
350	*	*	34 ± 0,82	0,73 ± 0,05	*	*	*	*
400	*	*	37 ± 0,90	0,89 ± 0,07	*	*	*	*

PPEF: Presión positiva espiratoria final. VI: Volumen inspiratorio. Pap: Presión de arteria pulmonar. TFL: Tasa de filtración de líquidos. \*: No se obtuvo valor (Ruptura Pulmonar). ×: Estadísticamente significativo (p < 0,05) cuando se compara con PPEF 4 al mismo volumen inspiratorio. ‡: Estadísticamente significativo (p < 0,05) cuando se compara con su correspondiente grupo acelular. †: Estadísticamente significativo (p < 0,05) cuando se compara con PPEF 4 al mismo volumen inspiratorio.

**TABLA III**  
**VALORES DE PAP Y TFL A DIFERENTES NIVELES DE PPEF E INCREMENTOS DE VOLUMEN INSPIRATORIO (VI)**  
**EN LAS PREPARACIONES ACELULARES**

VI (cc)	PPEF 0		PPEF 4		PPEF 8		PPEF 12	
	Pap (cmH <sub>2</sub> O)	TFL (g/min)	Pap (cmH <sub>2</sub> O)	TFL (g/min)	Pap (cmH <sub>2</sub> O)	TFL (g/min)	Pap (cmH <sub>2</sub> O)	TFL (g/min)
50	21 ± 0,55	0	21 ± 0,62	0,13 ± 0,01	21,5 ± 0,92	0,1 ± 0,008	22 ± 1,1	0,55 ± 0,03
100	22,3 ± 0,61	0,22 ± 0,015	23 ± 0,65	0,13 ± 0,009	25 ± 1,25 <sup>□</sup>	3,25 ± 0,22 <sup>×□</sup>	25,5 ± 1,37 <sup>□</sup>	3,55 ± 0,24 <sup>□×</sup>
150	20 ± 0,5	0,93 ± 0,065	20 ± 0,30 <sup>□</sup>	0,91 ± 0,06 <sup>□</sup>	*	*	*	*
200	23,3 ± 0,66	1,66 ± 0,04	21,5 ± 0,57 <sup>□</sup>	1,22 ± 0,08 <sup>□</sup>	*	*	*	*
250	26,5 ± 0,82	2,21 ± 0,15 <sup>×</sup>	20,5 ± 0,52 <sup>□</sup>	1,82 ± 0,05 <sup>□</sup>	*	*	*	*
300	28 ± 0,9 <sup>□</sup>	2,65 ± 0,09 <sup>×</sup>	25 ± 0,75	1,95 ± 0,06 <sup>□</sup>	*	*	*	*
350	*	*	*	*	*	*	*	*
400	*	*	*	*	*	*	*	*

PPEF: Presión positiva espiratoria final. VI: Volumen inspiratorio. Pap: Presión de arteria pulmonar. TFL: Tasa de filtración de líquidos. \*: No se obtuvo valor (Ruptura Pulmonar). ×: Estadísticamente significativo (p < 0,05) cuando se compara con PPEF 4 al mismo volumen inspiratorio. □: Estadísticamente significativo (p < 0,05) cuando se compara con su correspondiente grupo acelular.



PPEF: Presión positiva espiratoria final.

Fig. 2. Volumen Inspiratorio vs. Tasa de filtración de líquido en las preparaciones celulares en los diferentes niveles de PPEF.

#### Diferencias entre los grupos celulares y acelulares

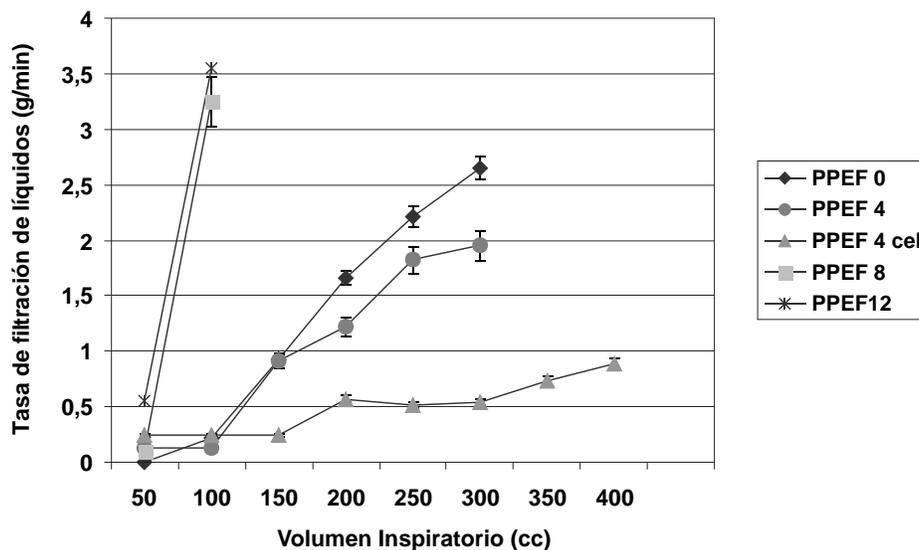
Las preparaciones acelulares desarrollaron mayor edema pulmonar y la ruptura pulmonar ocurrió más precozmente en comparación con las preparaciones celulares. La TFL y la Pap resultaron considerablemente diferentes cuando se comparó las PA y las PC en los diferentes niveles de PPEF utilizados. En las preparaciones acelulares ventiladas con una PPEF de 4 cmH<sub>2</sub>O, la ruptura pulmonar fue más precoz (300cc para las PA vs. 400cc para las PC), la TFL resultó más alta y se produjo un edema pulmonar notablemente mayor, y de evolución más rápida, en comparación con las PC (Fig. 3). En las preparaciones acelulares ventiladas con PPEF 0, 8 y 12 cmH<sub>2</sub>O las diferencias encontradas resultaron también estadísticamente significativas (Tablas II y III). Sin embargo, en el grupo acelular no se evidenció incrementos significativos de la Pap, a pesar de desarrollar edema pulmonar, inclusive, fue significativamente menor ( $p < 0,05$ ) cuando se comparó con el grupo celular (Tabla II y III).

No se observaron diferencias significativas ni en los valores de la Pai ni de la Pva entre ninguno de los grupos ( $p > 0,05$ ).

#### DISCUSIÓN

En este estudio se puede apreciar, en primer lugar, el efecto del uso de varios niveles de PPEF (0, 4, 8 y 12 cmH<sub>2</sub>O) a niveles crecientes de VI y, en segundo lugar, la diferencia existente entre dos grupos principales: el grupo celular y el grupo acelular.

Los resultados demuestran que el mecanismo de la LPIV es esencialmente mecánico y muy probablemente producido por un aumento de permeabilidad capilar inducido por el estiramiento tisular, al menos inicialmente, y que la PPEF ejerce un efecto protector sobre el barotrauma, sin embargo, no todos los valores de PPEF ejercen dicho efecto protector. Para este estudio experimental la PPEF óptima fue de 4 cmH<sub>2</sub>O, ya que, con 0 cmH<sub>2</sub>O de PPEF no se evidenció ningún efecto protector y, por el contrario, valores elevados de PPEF favorecieron el desarrollo de LPIV. Los resultados obteni-



PPEF: Presión positiva espiratoria final.

Fig. 3. Volumen inspiratorio vs. Tasa de filtración de líquido en las preparaciones acelulares en los diferentes niveles de PPEF. Se muestra adicionalmente el grupo PPEF 4 celular para enfatizar la diferencia entre las preparaciones celulares y las preparaciones acelulares.

dos por Crespo y col. (data aún no publicada) ya habían demostrado el rol protector de la PPEF en el barotrauma, usando 2 cmH<sub>2</sub>O de PPEF, sin embargo, dicho estudio no evaluó el posible efecto deletéreo del uso de PPEF elevada.

Por otra parte, varios estudios en animales experimentales, ya demostraron que durante la ventilación pulmonar sin PPEF se produce deterioro de la función pulmonar (12, 34-38), evidenciándose que la misma puede provocar: inflamación, hemorragia, lesión epitelial y endotelial y formación de membrana hialina, así como depósito de residuos necróticos en las vías aéreas distales, con la consecuentemente caída en la distensibilidad pulmonar (39).

La diferencia principal entre las PC y las PA radica en el VI en el cual los pulmones sufren ruptura y en el nivel en el cual alcanzan una TFL significativa, y por consiguiente edema pulmonar. En las PA la ruptura pulmonar ocurre más precozmente y a VI más bajos en comparación con las PC, lo que sugiere que las primeras sufren barotrauma más tempranamente; dicho hallaz-

go indica que las PC no sólo alcanzan un VI más alto, sino que también desarrollan menos edema, a pesar de presentar mayores elevaciones de la Pap, contrariamente, un edema pulmonar más importante (cuantificado por medio de la TFL) se evidenció en las PA.

A objeto de explicar el mayor incremento de la Pap en las PC se analizó la viscosidad, cuya variación puede alterar la resistencia del lecho capilar, y la resistencia arteriolar. La viscosidad se mantuvo igual en ambos grupos (0,56 Poise). En cuanto a la resistencia inicial del lecho vascular pulmonar, se puede establecer, en función a la Ley de Poiseuille, que también fue la misma en ambos grupos, ya que, el flujo sanguíneo inicial fue el mismo tanto en las PC como en las PA (80 mL/min) y todas las preparaciones iniciaron con una Pap y Pai comparable. Se ha demostrado que el incremento del flujo sanguíneo contribuye a la LPIV (40).

En consecuencia, el incremento de la Pap en las PC no se debe, ni a la viscosidad ni a una mayor resistencia arteriolar. El he-

cho de que se observe un importante edema pulmonar en las PA en ausencia de Hipertensión Pulmonar, permite presumir que dicho edema no está mediado por una elevación de la Presión Hidrostática Capilar, sino que en él participan otros mecanismos como podría ser el aumento de la permeabilidad capilar producto de soluciones de continuidad en la membrana alveolo-capilar como consecuencia del barotrauma (40) y la consecuente liberación de mediadores "inflamatorios", algunos de ellos posiblemente vasoconstrictores. En consecuencia, es un aumento de la permeabilidad capilar y no de la presión hidrostática capilar, lo cual podría estar desencadenando el edema observado (22, 38).

Lo anterior, es una explicación razonable al hecho de que se observe hipertensión pulmonar en las PC y no en las PA. La falta de dichos mediadores "vasoconstrictores" en las PA podría explicar la ausencia de hipertensión pulmonar en estas últimas. En este mismo sentido, una disminución en la presión oncótica, tampoco puede explicar el edema más severo que se observó en las PA, ya que, dicho valor fue el mismo tanto en los perfusados celulares como en los acelulares (23 cmH<sub>2</sub>O).

Los resultados no sólo sugieren que predomina un mecanismo mecánico, lo cual refuerza la teoría de lesión por estiramiento, sino también la posible presencia de un mediador químico encontrado en la sangre, el cual pudiese eventualmente ejercer un *efecto protector* sobre el barotrauma. En ese sentido, un estudio realizado en ratas transgénicas que sobreexpresaron citoquinas específicas, IL-6 y IL-11, demostró que dichas citoquinas ejercen una protección contra la lesión pulmonar inducida por hiperoxia, dicho efecto protector fue asociado a una disminución en la permeabilidad vascular de las membranas de las células endoteliales y por ende, una disminución de la filtración de proteínas desde los

capilares alveolares (41). También se han descrito a las acuaporinas como factores que podrían ejercer un efecto protector en la LPiV (42).

Dicho planteamiento se fundamenta en el hecho de que las PC no sólo alcanzaron un VI mucho más alto y sufrieron una ruptura más tardía que las PA, sino que también, desarrollaron menos edema (Fig. 2 y Fig. 3). Por consiguiente, es indispensable realizar futuras investigaciones en el estudio de estos probables "mediadores protectores del barotrauma" encontrados en la sangre, los cuales podrían eventualmente desempeñar un papel fundamental y tener implicaciones clínicas prometedoras. El balance entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios es, probablemente, lo que eventualmente habrá de determinar la lesión o la protección de la preparación.

Ello contradice el hecho de que muchos de los mediadores inflamatorios, tales como el FNT- $\alpha$ , el factor activador de plaquetas (PAF), el tromboxano (TX) B<sub>2</sub>, la 6 keto-prostaglandina (PG) F<sub>1</sub>  $\alpha$ , IL-1, IL-8 y la matriz de la metaloproteinasa (MMP) (43-48) han sido involucrados en la lesión pulmonar. Takata y col. (43) demostraron que la activación de los macrófagos alveolares y la producción de las citoquinas pro-inflamatorias podrían jugar un papel preponderante en los estadios iniciales de la LPiV y hoy en día se sabe que la sobreventilación ha demostrado provocar el desencadenamiento de respuestas inflamatorias tempranas (49). Algunos de los mecanismos descritos involucran a los canales de catión activados por el estiramiento endotelial, los cuales pueden también iniciar una respuesta celular producida por una lesión mecánica (50).

En el presente modelo experimental se pudo estudiar individualmente el mecanismo de lesión pulmonar sin daño previo, ya que, se utilizaron pulmones normales y se indujo progresivamente el barotrauma

mientras se incrementaba el VI. Contrariamente a la mayoría de los estudios, en los que el mecanismo de la lesión pulmonar se estudia en pacientes que presentan Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), el cual, clínicamente no puede distinguirse de la LPIV (51), los pulmones con los que se trabajó en este estudio, no presentaban ninguna patología previa. En consecuencia, en este modelo adquiere más peso el hecho de que predomine el estiramiento como mecanismo inductor de la lesión pulmonar, al menos inicialmente, durante la ventilación mecánica.

En lo que respecta a si es un mecanismo de *presión* o de *volumen* lo que produce el daño observado en el barotrauma, en los resultados se pudo apreciar que a los mismos niveles de PPEF y a VI creciente, la ruptura y la formación de edema se incrementa (Fig. 2 y Fig. 3) más con el volumen alcanzado que con la presión obtenida al aplicar ese volumen, sugiriendo así que el principal efecto del daño se debe al *volutrauma* más que al barotrauma *per se* (1, 14). De hecho, el uso de VI más bajo podría reducir un estiramiento del pulmón que produzca lesión (5, 7, 42, 51-55) y por ende detendría la liberación de mediadores inflamatorios (56).

La mayoría de los estudios se han practicado en pulmones con lesiones agudas en los cuales coexisten unidades de pulmón reclutables, con unidades totalmente consolidadas y totalmente ventiladas (57); es por ello que los altos niveles de PPEF aumentan la posibilidad de un barotrauma más temprano (58).

La PPEF ideal es por ende difícil de definir y debería ser individualizada. El enfoque que la mayoría de los clínicos han adoptado es el de utilizar la mínima PPEF necesaria para lograr una oxigenación arterial satisfactoria, a una fracción inspiratoria de oxígeno que parezca tan segura como la PPEF (12).

En conclusión, la PPEF ejerce un efecto protector sobre el barotrauma, al menos inicialmente, constituyendo un mecanismo mecánico que juega un papel importante en la protección contra el mismo. No obstante, existe una PPEF óptima en la cual se evidencia dicho efecto, ya que, el uso de PPEF elevada (más de 4 cmH<sub>2</sub>O para este estudio), favorece el sobreestiramiento alveolar y, finalmente, se convierte en un factor mecánico facilitador del barotrauma. Por otra parte, no utilizar PPEF, induce atelectrauma e, igualmente, favorece el desarrollo del daño pulmonar inducido por ventilación mecánica.

El hecho de que se haya encontrado diferencias significativas en el desarrollo del barotrauma, entre las preparaciones celulares y las acelulares, evidenciado en el hecho de que estas últimas hayan desarrollado mayor edema más precozmente, y que dicho hallazgo sólo se pueda explicar en base a la ausencia de células y sus mediadores en el perfusado acelular, apoya la teoría de que el barotrauma no puede explicarse simplemente en función al daño mecánico inducido por el mismo. Los resultados de esta investigación permiten postular la existencia de un factor protector en la sangre, el cual atenúa la evolución del barotrauma, inclusive con estrategias de ventilación dañinas (VI elevado con PPEF elevada). Futuras investigaciones deberán realizarse para aclarar dicho hallazgo.

#### AGRADECIMIENTOS

Se agradece altamente el apoyo del CDCH y del FONACIT, así como a la Lic. Morella Ferrero M.de Sánchez De León por sus observaciones en el uso del lenguaje. A la Dra. Itala Lippo de Becemberg, Directora del Instituto de Medicina Experimental, UCV, por sus oportunas recomendaciones e incentivar la formación de las nuevas generaciones de investigadores.

## REFERENCIAS

1. Slutsky A. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116 (1 Suppl): 9S-15S
2. Kavanagh B, Slutsky A. Ventilator-induced lung injury. More studies, more questions. *Crit Care Med* 1999; 27: 1669-1671.
3. Parker J, Hernandez L, Peevy K. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 1993; 21:131-143.
4. Dambrosio M, Roupie E, Mollet JJ, Anglade MC, Vasile N, Lemaire F, Brochard L. Effects of positive end-expiratory pressure and different tidal volumes on alveolar recruitment and hyperinflation. *Anesthesiology* 1997; 87(3): 495-503.
5. Sznajder J, Ridge K, Saumon G. Lung injury induced by mechanical ventilation. En: Matthay M, Ingbar D (Eds). *Pulmonary Edema*. New York, Basel, Hong Kong, Marcel Dekker, p. 413-430.
6. Duncan AW, Oh TE, Hillman DR. PEEP and CPAP. *Anaesth Intens Care* 1986; 14: 236-250.
7. Reickert CA, Rich PB, Crotti S, Mahler SA, Awad SS, Lynch WR, Johnson KJ, Hirschl RB. Partial liquid ventilation and positive end-expiratory pressure reduce ventilator-induced lung injury in an ovine model of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002; 30: 182-189.
8. Marini JJ. Recruitment maneuvers to achieve an "open lung"-whether and how? *Crit Care Med* 2001; 29:1647-1648.
9. Ganassini A, Rossi A.. Physiological and clinical consequences of positive end-expiratory pressure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52(1):68-70.
10. Argiras EP, Blakeley CR, Dunnill MS, Otremski S, Sykes MK. High PEEP decreases hyaline membrane formation in surfactant deficient lungs. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1278-1285.
11. Biondi JW, Hines RL, Barash PG, Baker CC, Matthay MA, Matthay RA. The Adult Respiratory Distress Syndrome. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 1986; 59:575-597.
12. Brower RG, Fessler H. Acute Respiratory Distress Syndrome. Mechanical ventilation in acute lung injury and acute respiration distress syndrome. *Clin Chest Med* 2000; 21: 491-510.
13. Zobel G, Rodl S, Urlsberger B, Dacar D, Trafojer U, Trantina A. The effect of positive end-expiratory pressure during partial liquid ventilation in acute lung injury in piglets. *Crit Care Med*. 1999; 27(9): 1934-1939.
14. Nelson LD. High-inflation pressure and positive end-expiratory pressure. Injurious to the lung? No. *Crit Care Clin* 1996(3); 12:603-625.
15. Malo J, Ali J, Wood LD. How does positive end-expiratory pressure reduce intrapulmonary shunt in canine pulmonary edema? *J Appl Physiol* 1984; 57(4):1002-1010.
16. Cheifetz IM, Craig DM, Quick G, McGovern JJ, Cannon ML, Ungerleider RM, Smith PK, Meliones JN. Increasing tidal volumes and pulmonary overdistention adversely affect pulmonary vascular mechanics and cardiac output in a pediatric swine model. *Crit Care Med* 1998; 26: 710-716.
17. Gammon RB, Shin MS, Buchalter SE. Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation. Patterns and risk factors. *Chest* 1992; 102(2):568-572.
18. Haake R, Schlichtig R, Ulstad DR, Henschen RR. Barotrauma. Pathophysiology, Risk factors, and Prevention. *Chest* 1987; 91: 608-613.
19. Brochard L, Lemaire F. Tidal volumes, positive end-expiratory pressure, and mortality in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1999; 27(8):1661-1663.
20. Marini J. Ventilator-induced airway dysfunction? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 806-807.
21. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998 Nov-Dec; 110(6):482-488.
22. Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Respir Care*. 2005; 50(5):646-659.

23. 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(11):1467-1471.
24. Suh GY, Kwon OJ, Yoon JW, Park SJ, Ham HS, Kang SJ, Koh WJ, Chung MP, Kim HJ. A practical protocol for titrating "optimal" PEEP in acute lung injury: recruitment maneuver and PEEP decrement. *J Korean Med Sci.* 2003; 18(3): 349-354.
25. Uhlig S. Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002; 282(5):L892-L896.
26. Valenza F, Guglielmi M, Irace M, Porro GA, Sibilla S, Gattinoni L. Positive end-expiratory pressure delays the progression of lung injury during ventilator strategies involving high airway pressure and lung overdistention. *Crit Care Med.* 2003; 31(7):1993-1998.
27. Sanchez de Leon R, Orchard CH, Chakrabarti MK, Sykes K, Brajkovich I. Effect of plasma colloid osmotic pressure on fluid filtration rate in isolated rabbit lungs. *Crit Care Med.* 1985; 13(8):668-671.
28. Sanchez de Leon R, Brajkovich I, Zabner J, Martinez-Ruiz R, Angeli S. Effect of hypercapnia on fluid filtration rate during forward and reverse perfusion of isolated rabbit lungs. *Crit Care Med.* 1986; 14(4): 285-287.
29. Angeli S, Bonnet A, Zabner J, Martinez-Ruiz R, Sanchez de Leon R. Effect of lipooxygenase and cyclo-oxygenase inhibition on oleic acid-induced lung oedema. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam.* 1992; 42(2):75-85.
30. Pozo-Parilli JC, Pinto-Plata VM, Martinez-Ruiz R, Guevara ME, Sanchez de Leon R. Effect of the administration of intralipid on liquid filtration rate and pressure of the pulmonary artery in isolated lung of rabbits. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1993; 40(2):76-80.
31. Martinez-Ruiz R, Sillau AH, Rico-Orsini MA, Tristano-Castiglioni S, Sanchez de Leon R. Effects of hypothermic perfusion on pulmonary circulation in isolated rabbit lung. *Rev Esp Fisiol.* 1996; 52(1):1-8.
32. Vennard J K, Street R L. Elementary fluid mechanics. 5<sup>th</sup> Ed. New York (NY): McGraw-Hill, Inc.; 1961, p 521-528.
33. Streeter V, Wylie E. Fluid mechanics. 6<sup>th</sup> Ed. New York (NY): McGraw-Hill, Inc.; 1975, p 438-488.
34. Stewart T, Meade MO, Cook D. Evaluation of a ventilatory 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; 338:355-361.
35. 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.
36. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1159-1164.
37. Hubmayr R. Perspective on Lung Injury and Recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1647-1653.
38. Kolobow T. Volutrauma, barotrauma, and ventilator-induced lung injury: lessons learned from the animal research laboratory. *Crit Care Med.* 2004; 32(9):1961-1962.
39. Slutsky A. Basic science in ventilator-induced lung injury. Implications for the bedside. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:599-600.
40. Broccard AF, Hotchkiss JR, Kuwayama N, Olson DA, Jamal S, Wangenstein DO, Marini JJ. Consequences of Vascular Flow on Lung Injury by Mechanical Ventilation. *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157:1935-1942.
41. Waxman A. Transgenic modeling of mechanism of protection in acute lung injury. En: Matalon S, Sznajder J. Etiology and treatment of acute lung injury. First Edition. IOS Press, 2000, p 140-150.
42. Hales CA, Du HK, Volokhov A, Mourfarrej R, Quinn DA. Aquaporin channels may modulate ventilator-induced lung injury. *Resp Physiol* 2001; 124:159-166.

43. Takata M, Abe J, Tanaka H, Kitano Y, Doi S, Kohsaka T, Miyasaka K. Intraalveolar expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene during conventional and high-frequency ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 272-279.
44. Yoder BA, Siler-Khodr T, Winter VT, Coalson JJ. High-frequency oscillatory ventilation. Effects on lung function, mechanics, and airway cytokines in the immature baboon model for neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1867-1876.
45. Imai Y. Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(6 Pt 1): 1550-1554.
46. 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.
47. Pugin J, Dunn I, Jolliet P, Tassaux D, Magnenat JL, Nicod LP, Chevrolet JC. Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)* 1998; 275: L1040-L1050.
48. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1721-1725.
49. Held HD, Boettcher S, Hamann L, Uhlig S. Ventilator-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of nuclear factor- $\kappa$ B and is blocked by steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:711-716.
50. Parker JC, Ivey CL, Tucker JA. Gadolinium prevents high airway pressure-induced permeability increases in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1113-1118.
51. Brochard L. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The multicenter trial group on inspiratory volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831-1838.
52. Fu Z, Costello ML, Tsukimoto K, Prediletto R, Elliott AR, Mathieu-Costello O, West JB. High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1992; 73(1):123-133.
53. Arnold JH. To recruit or derecruit. That is the question. *Crit Care Med* 2002; 30: 1925-1927.
54. Stark AR. High-Frequency oscillatory ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia. Are we there yet? *N Engl J Med* 2002; 347: 682-684.
55. Krishnan JA. High-frequency ventilation for acute lung injury and ARDS. *Chest* 2000; 118: 795-807.
56. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower inspiratory volumes as compared with traditional inspiratory volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.
57. Marini J. Lung Mechanics in the Adult Respiratory Distress Syndrome. Recent conceptual advances and implications for management. *Clin in Chest Med* 1990; 11: 673-690.
58. Eisner MD. Airway pressures and early barotrauma in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:978-982.