



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

## COMPARACIÓN DE BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN BRONQUIOALVEOLAR CON DOS VARIABLES DE CONTROL DE VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE ESPECIALISTA EN  
ANESTESIOLOGÍA  
PRESENTA:

**DR. FRANCISCO JOSÉ RAMÍREZ FLORES**

ASESOR DE TESIS:  
DR. JAIME PABLO ORTEGA GARCÍA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
DR. PASTOR LUNA ORTÍZ

JEFE DEL SERVICIO Y PROFESOR ADJUNTO:  
DR. IGNACIO CARLOS HURTADO REYES

MÉXICO D.F.

NOVIEMBRE DE 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**COMPARACIÓN DE BIOMARCADORES DE  
INFLAMACIÓN BRONQUIOALVEOLAR CON  
DOS VARIABLES DE CONTROL DE  
VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES  
SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL**

**Dr. José Halabe Cherem**

Jefe de Enseñanza

The American British Cowdray Medical Center

**Dr. Ignacio Carlos Hurtado Reyes**

Director del Cuerpo Medico

Jefe del Servicio de Anestesiología

Profesor Adjunto del Curso de Anestesiología

The American British Cowdray Medical Center

**Dr. Pastor de Jesús Luna Ortíz**

Profesor titular del Curso de Anestesiología

The American British Cowdray Medical Center

**Dr. Jaime Pablo Ortega García**

Asesor de Tesis

Coordinador del Servicio de Anestesiología Campus Santa Fe

The American British Cowdray Medical Center

## **DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS**

Dedico este trabajo a mi madre, María Eugenia y a mi abuela María, que aunque físicamente no estén a mi lado, nunca las he sentido lejos.

A mi Padre; José, mis hermanos; Rodrigo, Maru, Diego y Andrés, por siempre estar junto a mí, y apoyarme en los momentos más difíciles.

A Taty y Cristina, que han sabido ser lo más cercano a mi madre, que siempre velaron por mí, y por el sacrificio de que nunca me faltara nada.

Agradezco, primeramente a Dios y a nuestra Señora del Carmen, a quien encomendé esta difícil tarea y sé que nunca me desampararon.

Agradezco, al Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético del Centro Universitario en Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, en especial al Dr. José Francisco Muñoz Valle, por su importante colaboración en la determinación de citocinas y el análisis estadístico. Así mismo, al Dr. José Ramírez Barragán y al Dr. Alfredo Ávila Toscano, quienes apoyaron este trabajo en lo relacionado con el conteo y la determinación celular. Al Dr. Jaime Pablo Ortega García por su apoyo y asesoría incondicional.

También agradezco a mis maestros, que además de sus enseñanzas, dentro y fuera del quirófano, supieron ser mis amigos y consejeros. Gracias por la confianza de poner en mis manos sus pacientes.

Especialmente al Dr. Hurtado, al Dr. Luna, al Dr. Romero, al Dr. Olivares, al Dr. Guzmán, a la Dra. Colín, a la Dra. Espíritu y al Dr. Chávez.

A mis pacientes; que confiaron en mi persona y mis capacidades, además de brindarme la oportunidad de aprender.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	2
- Historia de la ventilación mecánica.....	2
- Historia de la ventilación mecánica en anestesia.....	4
- Clasificación de los ventiladores en anestesia.....	5
- Variables de control de la ventilación en anestesia.....	6
- Modalidades de ventilación.....	8
- Utilización de presión positiva tele- espiratoria (PEEP).....	10
- Efectos fisiológicos de la presión positiva.....	11
- Complicaciones de la ventilación mecánica.....	13
- Lesión pulmonar asociada a ventilador.....	13
- Barotrauma.....	15
- Volutrauma.....	15
- Atelectrauma.....	16
- Biotrauma.....	16
- Transmisión de la lesión pulmonar a la circulación sistémica.....	19
- Estudios clínicos en pacientes sin lesión pulmonar preexistente.....	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
JUSTIFICACIÓN.....	25
OBJETIVOS.....	26
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	27
HIPÓTESIS.....	28
DISEÑO (METODOLOGÍA).....	29
1.- Universo.....	29
2.- Diseño y Tipo de estudio.....	29
3.-Asignación.....	29
4.- Criterios de selección	
- Inclusión.....	29
- No inclusión.....	29
- Exclusión.....	30
5.- Definiciones operacionales.....	30
6.- Material y Métodos.....	34
- Protocolo de estudio.....	34
- Programación de los parámetros ventilatorios en cada grupo de estudio.....	35
- Fibrobroncoscopia y toma de la muestra de líquido de lavado bronquioalveolar.....	36
- Estudios de laboratorio.....	37
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	43
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	44

<b>RECURSOS HUMANOS.....</b>	<b>45</b>
<b>RECURSOS MATERIALES.....</b>	<b>46</b>
<b>FINANCIAMIENTO.....</b>	<b>47</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
- <b>Pacientes.....</b>	<b>48</b>
- <b>Composición celular del líquido de lavado bronquioalveolar.....</b>	<b>49</b>
- <b>Cuantificación de citocinas en el líquido de lavado bronquioalveolar.....</b>	<b>50</b>
-	
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>51</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>53</b>
<b>GRÁFICAS Y TABLAS.....</b>	<b>54</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>65</b>
- <b>Carta de consentimiento informado.....</b>	<b>65</b>
- <b>Hoja de captura de datos.....</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>68</b>



## INTRODUCCIÓN

En el campo de la anestesia, y con la aparición de nuevas técnicas quirúrgicas, la utilización de ventilación mecánica se ha vuelto necesaria en mayor cantidad de procedimientos. Debido a estos avances médicos, la mayoría de los pacientes que son sometidos a anestesia general quedan bajo ventilación mecánica y, dada la complejidad de los procedimientos quirúrgicos, se involucran largos periodos de tiempo bajo la misma.

El avance tecnológico en las últimas dos décadas, ha permitido que la ventilación mecánica en anestesia, sea un procedimiento más seguro para el paciente. Las distintas modalidades ventilatorias que se pueden utilizar hacen de este un universo fascinante y que abre muchos campos para la investigación.

Desde el reconocimiento de la lesión pulmonar asociada a ventilador (VALI, por sus siglas en inglés), hasta el desarrollo de estrategias ventilatorias protectoras pulmonares en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS, por sus siglas en inglés); se han identificado alteraciones desencadenadas por la ventilación aún en pacientes sin lesión pulmonar preexistente, lo que finalmente llevó a la identificación de mecanismos con base en una respuesta inflamatoria local y sistémica con liberación de biomarcadores, tales como células inflamatorias, citocinas y quimocinas.

De tal forma, conforme se han dado estos avances en el campo de la ventilación mecánica, se han ido modificando ciertos conceptos que son utilizados en anestesia y en un futuro podrían convertirse en prácticas de uso común.

## MARCO TEÓRICO

### Historia de la ventilación mecánica

Los registros del uso de ventilación artificial, nos hace remontarnos a los inicios de la historia. El Antiguo Testamento, describe la reanimación exitosa por el profeta Elías de un niño muerto.<sup>1</sup> En el siglo XVI, el alquimista y el médico suizo Paracelso fue el primero en proporcionar ventilación artificial a animales y seres humanos muertos.<sup>2</sup>

El profesor Belga de anatomía, Andreas Vesalius, exploró este concepto en 1543, según lo detallado en su trabajo clásico *Humanii Corporis Fabrica*, en el cual, él detalla la capacidad de ventilar perros y cerdos después de toracotomía.<sup>3</sup> Para los siglos siguientes, los adelantos en la ventilación con presión positiva, fueron obstaculizados por la incapacidad de mantener una canulación traqueal segura, a través de la cual la ventilación pudiera ser suministrada.<sup>1</sup>

En el siglo XIX, O'Dwyer reportó la intubación orotraqueal con tubos metálicos para su uso en casos de difteria. Igualmente Matas, describió su ventilador de presión positiva intermitente, con el empleo de una cánula laríngea metálica, que fue dirigida por palpación externa a la tráquea.<sup>4,5</sup> En 1864, Alfred F. Jones de Lexington, Kentucky; construyó un ventilador en forma de tanque, que muchos consideran el primer "pulmón de hierro".<sup>1</sup>

A inicios del siglo XX, Sauerbruch acuñó el método de presión diferencial en 1904, que usaba presión subatmosférica aplicada al paciente entero, enfatizando que evitó el neumotórax inherente a la cirugía torácica y los peligros de la ventilación con presión positiva (VPP);<sup>6</sup> sin embargo, el compartimiento era grande, haciendo necesario la acomodación del cirujano y del paciente, e investigaciones subsecuentes revelaron que la ventilación era inadecuada y que el oxígeno suplementario era necesario.<sup>2</sup>

Aunque ganó la aceptación extensa en Europa, nunca fue popular en los Estados Unidos, con todo ello, marcó una contribución significativa, los conceptos que se probaron fueron inestimables durante la epidemia la poliomielitis de 1947 a 1948 en Europa y Norteamérica.<sup>4</sup>

En 1918 el Dr. Steuart fue el primero que construyó una caja de madera hermética específicamente para el tratamiento de la poliomielitis, que sellaba de los hombros a la cintura y era impulsado por un motor.<sup>6</sup>

En 1929, el Dr. Cecil Drinker, un Catedrático de fisiología en Harvard, en conjunto con su hermano Philip desarrollaron un ventilador de presión negativa en forma de tanque, que se conocía como “el pulmón de hierro”. Fue usado por primera vez para proporcionar apoyo ventilatorio a un niño en el Hospital de la Ciudad de Boston que había sido afectado por parálisis respiratoria causada por la polio. Los tanques se aceptaron extensamente y se emplearon como medida para salvar vidas. Durante este despliegue en masa, varias desventajas importantes fueron evidentes. Aparte de ser abultado y costoso, el gradiente de presión fue invertido entre la aurícula derecha y las venas periféricas, el acceso al paciente era restringido, y las atelectasias eran comunes. La mayoría de los problemas graves implicaron la presencia de una vía aérea desprotegida.<sup>4</sup>

La evolución posterior de estos dispositivos mecánicos continuó ocurriendo. Durante la epidemia de la Poliomielitis de Copenhague de 1952, la traqueostomía y la ventilación manual continua por presión positiva intermitente (VPPI) substituyeron al respirador de coraza.<sup>4</sup> Lassen e Ibsen, quienes eran responsables de la coordinación de este esfuerzo masivo, enfatizaron los principios básicos de manejo de vía aérea: protección, humidificación, eliminación de la presión elevada de oxígeno, y fisioterapia meticulosa.<sup>7</sup> Concomitante con la adopción de estos principios, la mortalidad por polio cayó del 80 al 25%.<sup>1,8</sup>

La aplicación exitosa de ventilación con presión positiva llevó al diseño de una gran cantidad de ventiladores ciclados por volumen y por tiempo en la región de Escandinavia, Alemania, y el Reino Unido, y estableció a la VPPI, como una práctica estándar de ventilación.<sup>4</sup>

Posteriormente, los avances ocurrirían en la sala de operaciones. El desarrollo y el uso de los ventiladores modernos en anestesia comenzaron con Giertz, un cirujano sueco y su asistente Saurerbruch. Ellos, colaboraron con un otorrinolaringólogo quien desarrollo una serie de tubos endotraqueales y endobronquiales y concibieron la idea para un ventilador de aire comprimido, el Spiropulsator. Esta máquina incorporó el motor de una aspiradora y del mecanismo el interruptor intermitente usados en botes náuticos ligeros. El Dr. Ernst Morch, incapaz de obtener un Spiropulsator en Dinamarca, desarrolló su propia máquina, que incorporó un mecanismo de pistón y cilindro.<sup>1</sup> Esta máquina llegó a ser el primer ventilador clínico probado y fue utilizado de manera rutinaria en cirugía torácica. El ímpetu para la adopción americana de la ventilación controlada vino de los laboratorios de cirugía cardiotorácica, que demostraban la superioridad de VPP en el abastecimiento eficiente de oxígeno y en la eliminación de dióxido de carbono. Uno de los primeros ventiladores americanos fue el ventilador Jefferson, desarrollado en el colegio médico Jefferson en Filadelfia.<sup>4</sup>

## **Historia de la ventilación mecánica en anestesia**

Tanto cirujanos, como anestesiólogos, reconocieron y aceptaron los beneficios de los ventiladores automáticos controlados; y se desarrollaron otras máquinas (Morch, Bennett, Bird „„Mark 4”).<sup>1</sup>

A finales de la década de 1980, los ventiladores de anestesia eran simples complementos del aparato de anestesia. Los ventiladores pueden clasificarse según su fuente de energía, del mecanismo impulsor, del mecanismo de ciclado y del tipo de concertina (fuelles).<sup>9</sup>

## **Clasificación de los ventiladores en anestesia**

De acuerdo con la fuente de energía pueden ser de gas comprimido, electricidad o ambas fuentes. Los antiguos ventiladores neumáticos solo necesitaban una fuente de energía neumática para funcionar de forma correcta. Los ventiladores electrónicos actuales de Dräger, Datex- Ohmeda y otros fabricantes necesitan fuentes eléctricas, o eléctricas y neumáticas.

Con relación al mecanismo impulsor y la denominación del circuito, la mayoría de los aparatos de anestesia se clasifican como ventiladores de doble circuito de impulsión neumática. En un sistema de doble circuito, la fuerza impulsora (aire comprimido) comprime una bolsa o fuelle (concertina), que administra gas al paciente. El gas impulsado es oxígeno al 100% (Datex- Ohmeda) y oxígeno/aire en un dispositivo Venturi (Dräger).

Con la introducción de los sistemas respiradores circulares que integran la separación de gas fresco, utilizan un ventilador tipo pistón con un motor paso a paso controlado por un ordenador en lugar de gas comprimido (ventiladores de circuito único impulsados por pistón). Estos sistemas utilizan menos gas durante su funcionamiento.

Los sofisticados controles computarizados pueden administrar tipos avanzados de apoyo ventilatorio, como la ventilación mandatoria intermitente sincronizada (VMIS), la ventilación con control de presión (VCP), la ventilación con control de volumen (VCV) y la ventilación con soporte de presión (VSP).

En cuanto al mecanismo de ciclado, la mayoría de los ventiladores en anestesia son ciclados por tiempo y proporcionan un apoyo ventilatorio de forma controlada. Un temporizador inicia la fase inspiratoria. Los modernos ventiladores electrónicos utilizan un temporizador de estado

sólido y se clasifican en: ciclados por tiempo y controlados de forma electrónica.

De acuerdo con la clasificación de las concertinas, éstas están determinadas por la dirección de su movimiento durante la fase espiratoria. Las concertinas ascendentes suben durante la fase espiratoria. (No se llenan si hay una desconexión total). Las concertinas descendentes bajan durante esta fase.<sup>9</sup>

## **Variables de control de la ventilación en anestesia**

### *Ventilación controlada por volumen (VCV)*

El término controlada por volumen se utiliza de forma habitual, a pesar de que el ventilador en realidad controla el flujo (la derivada en el tiempo del volumen).

- a) Con la ventilación controlada por volumen, el volumen corriente distribuido es constante sin tener en cuenta los cambios de resistencia de la vía aérea o la distensibilidad del sistema respiratorio.
- b) Una disminución en la distensibilidad del sistema respiratorio o un aumento de la resistencia de la vía aérea da lugar a un aumento de la presión pico en la vía aérea durante la ventilación controlada por volumen.
- c) Con la ventilación controlada por volumen, el flujo inspiratorio es fijo sin tener en cuenta el esfuerzo del paciente. Esto puede inducir una desincronización entre el paciente y el ventilador (mala adaptación).
- d) Los patrones de flujo inspiratorio durante la ventilación controlada por volumen incluyen un flujo constante (onda cuadrada), un flujo decelerado y un flujo que se aproxima a una onda sinusal.

e) El tiempo inspiratorio durante la ventilación controlada por volumen se determina por el flujo inspiratorio, el patrón de flujo inspiratorio y el volumen corriente.

f) Se prefiere la ventilación controlada por volumen cuando se desea una ventilación minuto constante.<sup>10</sup>

### *Ventilación controlada por Presión (VCP)*

La presión aplicada a la vía aérea es constante sin tener en cuenta la resistencia a la vía aérea o la distensibilidad del sistema respiratorio.

El flujo inspiratorio es desacelerado y se determina por el mando de presión, la resistencia de la vía aérea y la distensibilidad del sistema respiratorio. Con una distensibilidad baja del sistema respiratorio, como en el caso del SDRA, el flujo se decelera rápidamente. Con una resistencia alta de la vía aérea, como en el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) el flujo desacelera lentamente.

Los factores que afectan el volumen corriente durante la ventilación controlada por presión son la distensibilidad del sistema respiratorio, la resistencia de la vía aérea y la presión establecida.

El flujo inspiratorio es variable durante la ventilación controlada por presión. El aumento del esfuerzo del paciente aumentara el flujo desde el ventilador y el volumen corriente distribuido.

El flujo variable puede mejorar la sincronía paciente- ventilador y el volumen corriente distribuido. El tiempo inspiratorio se establece en el ventilador.

Esta aconsejada para evitar la sobredistención alveolar en pacientes con lesión pulmonar aguda, ya que el pico de presión alveolar no puede ser mayor que la presión establecida en el ventilador.

El ciclo es la variable que termina la inspiración, que habitualmente es el volumen, el tiempo o el flujo.<sup>10</sup>

### Tabla comparativa de ventilación controlada por volumen contra presión

	Ventilación controlada por presión	Ventilación controlada por volumen
<b>Volumen corriente</b>	Variable	Establecido
<b>Presión pico inspiratoria</b>	Establecida	Variable
<b>Presión Plateau</b>	Establecida	Variable
<b>Flujo inspiratorio</b>	Desacelerado y variable	Establecido
<b>Tiempo inspiratorio</b>	Establecido	Establecido
<b>Frecuencia respiratoria</b>	Establecido un mínimo (el paciente puede ayudar)	Establecido un mínimo (el paciente puede ayudar)

Tomado de: Hurford W, Bigatello L, eds. Massachusetts General Hospital, Cuidados Intensivos. Madrid, España: Marban; 2001.

### Modalidades de ventilación

Las combinaciones de los distintos tipos posibles de respiración y de las variables de fase, determinan el modo de ventilación.

#### *Ventilación mecánica controlada (VMC)*

Todas las respiraciones son distribuidas por el ventilador y el inicio por parte del paciente no es posible.



La VMC generalmente requiere sedación y algunas veces agentes bloqueadores neuromusculares (BNM).<sup>10</sup>

### *Ventilación con control asistido (VCA)*

El paciente puede iniciar la ventilación a una frecuencia mayor de la establecida en el ventilador, pero siempre recibe al menos la frecuencia establecida. Todas las respiraciones, bien iniciadas por el ventilador o iniciadas por el paciente son distribuidas al volumen establecido (y flujo) o al control de presión establecido (y tiempo establecido).

Esto significa que la VCA permite al paciente modificar la frecuencia respiratoria, pero no la respiración distribuida después de que se inicie (dispare) el ventilador.

El inicio (disparo) a una frecuencia rápida puede dar lugar a Hiperventilación, hipotensión e hiperinsuflación dinámica.<sup>10</sup>

### *Ventilación sincronizada mandatoria intermitente (VSMI)*

Con VSMI, el paciente recibe el volumen corriente establecido mandatorio (y el flujo) o el control de presión establecido (y el tiempo inspiratorio) a una frecuencia fijada en el ventilador.

Las respiraciones mandatorias están sincronizadas con el esfuerzo del paciente. Entre las respiraciones mandatorias, el paciente puede respirar de forma espontánea. Las respiraciones espontáneas pueden ser respiraciones con soporte de presión.

Los diferentes tipos de respiración durante la VSMI pueden inducir una asincronía entre el paciente y el ventilador.<sup>10</sup>

### *Ventilación con soporte de presión (VSP)*

El esfuerzo inspiratorio del paciente es asistido por el ventilador a una presión preestablecida. El ventilador manda respiraciones solo en respuesta al esfuerzo del paciente, por lo tanto, deben fijarse de forma adecuada las alarmas de apnea del ventilador.

El ventilador cicla a la fase espiratoria cuando el flujo se desacelera hasta un valor determinado en el ventilador (5 L/min o un 25% del flujo inspiratorio pico).

El volumen corriente, el tiempo inspiratorio y la frecuencia respiratoria pueden variar con la VSP, y el volumen corriente se determina por el nivel de soporte de presión, la mecánica pulmonar y el esfuerzo inspiratorio del paciente.

Debido a que la VSP se cicla por flujo, el ventilador puede no ciclar correctamente en presencia de una fuga (fístula broncopleurales). Si el paciente espira de forma activa, el ventilador se cicla por presión hasta la fase espiratoria.<sup>10</sup>

### **Utilización de presión positiva tele- espiratoria (PEEP)**

El uso de la PEEP puede aumentar la oxigenación en enfermedades pulmonares caracterizadas por colapso alveolar. El uso de "PEEP fisiológico", se ha sustentado en la afirmación de que el cierre de la glotis al final de la espiración genera bajos niveles de presión, hecho del que no existe evidencia.<sup>11</sup>

Si existiera PEEP fisiológica, la fracción inicial del trabajo muscular se utilizaría para igualar la presión intraalveolar con la presión barométrica, punto desde el cual se generaría el gradiente de presión necesario para producir la fase inspiratoria, lo que agregaría una carga innecesaria a los músculos inspiratorios.<sup>12</sup>

Sin embargo, en los pacientes portadores de EPOC aparece el fenómeno de hiperinflación dinámica, el cual se asocia a atrapamiento de aire y obstrucción bronquial, en el que, de todas formas, no aparece PEEP fisiológica, sino Auto PEEP, situación en la que la capacidad de generar presión por parte de los músculos inspiratorios se compromete profundamente.<sup>12</sup>

En el caso de los pacientes bajo anestesia general, se modifica de manera importante la mecánica ventilatoria y se altera la Oxigenación<sup>13</sup>, es razonable utilizar una PEEP de al menos de 3- 5 cmH<sub>2</sub>O con el inicio de la ventilación mecánica en la mayoría de los pacientes ya que la PEEP condiciona y mantiene el reclutamiento alveolar, aumenta la capacidad respiratoria funcional, disminuye shunt intrapulmonar y puede mejorar la distensibilidad alveolar.<sup>10</sup>

Las siguientes consideraciones<sup>10</sup> a tomarse en cuenta, son de utilidad en el manejo de la PEEP:

- a) La PEEP puede ser aplicada hasta alcanzar el nivel deseado de oxigenación, tal como el valor de PEEP que permita que se disminuya la FiO<sub>2</sub> por debajo de 0.6 sin compromiso hemodinámico.
- b) La PEEP puede fijarse de 2-3cm H<sub>2</sub>O por encima del punto de inflexión inferior de la curva de presión volumen.
- c) En los pacientes con EPOC, la PEEP puede utilizarse para mejorar la capacidad del paciente para disparar (iniciar) el ventilador.

## **Efectos fisiológicos de la presión positiva**

### *Efectos pulmonares*

El tratamiento con PEEP/ presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) produce *dos efectos positivos en el sistema pulmonar* y por ende, sobre la oxigenación:

a) La redistribución del agua extravascular (Mejoría de la Oxigenación de la distensibilidad pulmonar y un ajuste la ventilación perfusión).

b) Un aumento de la Capacidad residual funcional (CRF) Resultado de un aumento en el volumen de alveolos previamente colapsados, proceso conocido como reclutamiento alveolar.

Existe una presión crítica de la vía respiratoria necesaria para reabrir o reclutar unidades alveolares colapsadas.

Se le denomina punto de inflexión y viene determinada en gran parte por la PEEP.<sup>10</sup>

### **Efectos Cardiovasculares**

Produce reducción del gasto cardíaco (GC), que puede atribuirse al menos 3 mecanismos:

a) Reducción del retorno venoso. El aumento de la presión intratorácica, da lugar a una reducción del volumen tele diastólico (VTD) y del volumen latido de ambos ventrículos.

El incremento de la precarga con líquidos IV añadidos, minimiza este efecto.

b) Disfunción ventricular derecha. La PPV eleva las resistencias vasculares pulmonares y con ello aumenta la Poscarga del ventrículo derecho (VD), con efecto más pronunciado en pacientes con disfunción del ventrículo derecho (DVD) preexistente.

c) También se produce alteración de la distensibilidad del ventrículo izquierdo (VI) por desplazamiento del tabique Interventricular.

En algunos pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo (DVI), la Presión positiva puede mejorar el gasto cardiaco disminuyendo el retorno venoso y la post-carga del ventrículo izquierdo.<sup>10</sup>

Pacientes con una elevación de las presiones de llenado pueden experimentar una reducción del volumen tele diastólico y una mejoría del GC cuando el volumen diastólico se desplaza a una mejor posición dentro de la curva de Starling. La función cardiaca puede mejorar al aumentar el contenido coronario de O<sub>2</sub> con la PEEP.<sup>9</sup>

## **Complicaciones de la ventilación mecánica**

### *Toxicidad por oxígeno*

### *Daño pulmonar asociado por el ventilador*

- a) Barotrauma
- b) Volutrauma
- c) Atelectrauma
- c) Biotrauma

### *Asincronía paciente ventilador (falta de adaptación)*

- a) Desadaptación del flujo
- b) Desadaptación del inicio
- c) Desadaptación del ciclo

### *Auto- PEEP*

### *Alteraciones hemodinámicas*

### *Neumonía asociada a ventilador<sup>10</sup>*

## **Lesión pulmonar asociada a ventilador**

Si bien la ventilación mecánica puede ser benéfica en pacientes con alteraciones de la oxigenación, existe evidencia clínica de que esta puede ser dañina.<sup>14</sup> En pacientes bajo anestesia para cirugía, este procedimiento involucra grandes volúmenes corriente de 10 a 15

ml/Kg, con la meta de alcanzar una oxigenación arterial normal y un pH dentro de parámetros fisiológicos.<sup>15</sup> Sin embargo, la ventilación mecánica puede inducir edema pulmonar causado por aumentos en la permeabilidad epitelial y endotelial.<sup>16</sup>

Desde hace casi 15 años los investigadores han observado que la ventilación mecánica podría producir una forma de edema pulmonar al aumentar de manera notable la permeabilidad de forma similar al Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.<sup>17</sup>

Anteriormente, se hacía referencia a la toxicidad por oxígeno y al Macrobarotrauma como mecanismo de lesión; sin embargo, en la actualidad, la primera permanece en controversia, y la segunda es poco frecuente con los ventiladores actuales.<sup>18</sup>

El mecanismo más importante que causa lesión de pulmonar asociada a ventilación mecánica (VALI) es la sobredistención de las unidades pulmonares, ocasionando una elevada presión de la vía aérea.

En un estudio realizado con ratas normales que fueron ventiladas con altas presiones de la vía aérea, ocasionada por volumen corriente alto, desarrollaron un incremento de la permeabilidad capilar, en cambio, ratas que fueron ventiladas con volúmenes corriente pequeños, pero con la misma presión teleinspiratoria, no desarrollaron este incremento de la permeabilidad.<sup>19</sup>

Estas importantes observaciones, confirmadas en otras especies<sup>20</sup>, llevaron a la conclusión de que los volúmenes corrientes altos, asociados con altas presiones de la vía aérea, son una determinante importante para el desarrollo de edema pulmonar asociado a ventilador.

Es conveniente comentar, que existen diferencias entre la lesión inducida por ventilador, y aquel que se define como lesión asociado a ventilador. El primero es el que ocurre en modelos animales, y el

segundo es el que ocurre en pacientes con o sin daño pulmonar preexistente.<sup>21</sup>

La lesión pulmonar secundaria a la ventilación mecánica puede ser diferenciada de dos maneras: trauma biofísico; en el cual se incluye al Barotrauma, Volutrauma y Atelectrauma; y el trauma bioquímico.<sup>22</sup>

### *Barotrauma*

El concepto de que las altas presiones en la vía aérea en la VPP puede causar lesión extensa ha sido investigada desde los estudios iniciales de Macklin en 1939.<sup>23</sup>

El término barotrauma se refiere al desarrollo de aire extraalveolar e incluye a varias entidades clínicas como: neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo y al neumoperitoneo.<sup>24</sup>

El barotrauma pulmonar resulta de la ruptura alveolar y la entrada de aire al intersticio pulmonar con la subsecuente disección a lo largo de los tejidos. Manifestaciones clínicas adicionales a este mecanismo, incluyen a la fistula broncopleurales, el neumotórax a tensión, los quistes pulmonar a tensión, embolismo aéreo sistémico y quistes aéreos subpleurales.<sup>24</sup>

Algunos estudios observacionales han encontrado una relación entre las altas presiones inspiratorias de la vía aérea y la PEEP en el desarrollo de barotrauma.<sup>25</sup>

En una revisión de la literatura de 14 estudios clínicos, se reportó una incidencia de barotrauma que varía del 14 al 49%. En esta misma revisión se encontró que mantener presiones pico de la vía aérea

superiores a 35 cmH<sub>2</sub>O, se asocia con un incremento de la frecuencia de barotrauma.<sup>26</sup>

### *Volutrauma*

El término se refiere a una sobre expansión de las unidades alveolares atribuibles a la utilización de ventilación con volúmenes corriente altos.<sup>24</sup>

Aislando el efecto de la presión contra el volumen, se ha sugerido que la sobredistención puede ocasionar mayor lesión.<sup>20</sup>

### *Atelectrauma*

El término se refiere a aquella lesión causada por el estrés debido a la inestabilidad por reclutamiento y desreclutamiento con cada ventilación atribuible a bajas presiones tele- espiratorias de la vía aérea (apertura y cierre repetidos de unidades alveolares) en pulmones con lesión previa que trae como consecuencia una extensión de la misma,<sup>24,27</sup> que a diferencia del pulmonar normal, en el que la presión transalveolar es distribuida de manera uniforme a través del alveolo durante la insuflación pulmonar, son especialmente vulnerables a lesión pulmonar asociada a ventilador, debido a la naturaleza heterogénea de lesión al parénquima.<sup>28,29</sup>

Teóricamente el PEEP, tiene un efecto benéfico al reducir al mínimo esta lesión, manteniendo el pulmón reclutado, y promoviendo mayor homogeneidad pulmonar.<sup>24</sup>

### *Biotrauma*

En la década pasada, iniciaron de manera creciente las observaciones de que el VALI no es causado únicamente por la lesión mecánica, sino que también es una respuesta celular y molecular



compleja subyacente. El biotrauma, es el término acuñado para determinar a este mecanismo.<sup>30</sup>

Este término hace referencia a la respuesta inflamatoria local y sistémica producida por el volutrauma y el atelectrauma. Se ha observado que esta respuesta inflamatoria precede a que sea evidente el daño histológico.<sup>24</sup>

La sobre distensión alveolar, por si misma puede causar la inactivación del surfactante pulmonar, el ya mencionado incremento de la permeabilidad capilar, y la activación de células inflamatorias con liberación de citocinas.<sup>21</sup>

En estudios con animales, se ha observado que la ventilación sin PEEP o con volumen corriente alto, causa elevación de los niveles de citocinas inflamatorias en el líquido de lavado bronquioalveolar. Los pulmones ventilados con ambas formas de ventilación, tienen un incremento sinérgico de estos niveles.<sup>31</sup>

Estas observaciones, se han visto de manera similar en pacientes con ARDS. En un estudio, se aleatorizó en 2 grupos a pacientes con ARDS, uno, que fue ventilado con una modalidad protectora pulmonar (Volumen corriente bajo y PEEP) y otro grupo que fue ventilado de manera tradicional. Los resultados determinaron que los pacientes con ventilación protectora pulmonar, comparados con los ventilados de manera tradicional, presentaban niveles significativamente más bajos de citocinas en plasma, así como en líquido de lavado bronquioalveolar.<sup>25</sup>

De tal manera, los investigadores han buscado marcadores biológicos que reflejen la lesión pulmonar atribuible a la ventilación mecánica.<sup>28</sup>

El papel de la respuesta inmune innata y la inflamación en la patogénesis del daño pulmonar asociada al ventilador ha sido ampliamente estudiada en años recientes.<sup>28</sup> La mayoría de los

marcadores biológicos identificados en plasma, suero, líquido de edema pulmonar y líquido de lavado bronquioalveolar en estudios experimentales son las citocinas y quimiocinas.

Sin embargo, dentro de los estudios de liberación de estos mediadores inflamatorios, esta ha sido mayormente documentada en pacientes con lesión pulmonar preexistente.<sup>28</sup>

### **Papel funcional potencial general de los marcadores biológicos de daño pulmonar asociado a ventilador**

<b>POTENCIAL PROINFLAMATORIO</b>	<b>POTENCIAL ANTINFLAMATORIO</b>	<b>OTROS</b>
TNF $\alpha$ (Factor de Necrosis Tumoral $\alpha$ , por sus siglas en inglés)	IL-10 (Interleucina 10)	Ligando Fas (Apoptosis)
IL-1 $\beta$ (Interleucina 1- $\beta$ )	IL-1 receptor antagonista	PBEF (Factor de crecimiento de células Pre B) (Sin función clara)
IL-8 (Interleucina 8)	TNF R1	SP-A (Colectina)
IL-6 (Interleucina 6)	TNF R2	SP-D (Colectina)
ON (Oxido Nítrico, por sus siglas en inglés)	IL- 6	
	ON	

Tomado de: Frank JA, Parsons PE et al. Pathogenetic Significance of Biological Markers of Ventilator-Associated Lung Injury in Experimental and Clinical Studies. *Chest*. 2006; 130(6):1906-1914.

A pesar de su identificación, ninguno de estos mediadores distingue entre daño pulmonar asociado por ventilador al ocurrido por alguna otra etiología de daño pulmonar, la asociación temporal entre los cambios en los niveles de estas proteínas y los cambios en el volumen corriente o la presión positiva al final de la espiración sugiere su participación.<sup>28</sup>

Los cambios asociados en algunos marcadores biológicos, en el daño pulmonar asociado a ventilador, han sido correlacionados con la evolución del paciente, la duración de la ventilación mecánica, la falla orgánica y la estancia hospitalaria.<sup>28</sup>

Ranieri y cols. Estudiaron 44 pacientes con SDRA sometidos a 8 horas de ventilación mecánica, estos se aleatorizaron en un dos grupos, uno bajo ventilación mecánica con volumen corriente de 11 +/- 2 ml/Kg y PEEP de 7 +/- 2 cmH2O; y el otro grupo con volumen corriente de 8 +/- 1 ml/Kg y PEEP de 15 +/- 3 cmH2O, con una presión Plateau límite de 35 cmH2O. Estos autores encontraron niveles tanto en plasma como en líquido de lavado bronquioalveolar de IL-1, del receptor antagonista de IL-1 (IL-1 Ra) y Factor de Necrosis tumoral soluble, disminuidos de manera importante en los pacientes que recibieron ventilación mecánica con volumen corriente bajo y altos niveles de PEEP.<sup>32</sup>

En el estudio realizado por la red para el estudio del SDRA, que analizo el efecto del volumen corriente bajo y una ventilación con presión Plateau limitada, comparando al volumen corriente usado de manera tradicional; en 861 pacientes, también reporto una disminución considerable en los valores de IL-6, IL-8 e IL-10. Sin embargo, la elevación de los niveles de IL-6 e IL-8, pudieron ser ocasionados por otros factores asociados como infección. Por esto, sugirieron que la IL-6, se consideraría mas como un biomarcador independiente de reducción de la mortalidad atribuible a la ventilación con volúmenes corriente bajos.<sup>33</sup>

En este estudio se recomienda la ventilación protectora pulmonar bajo las siguientes recomendaciones:

<b>Modalidad</b>	AC
<b>Volumen corriente</b>	8 ml/Kg de Peso Corporal y reducir a 1 ml/Kg cada 2 horas hasta alcanzar 6 ml/Kg
<b>Relación Inspiración: Espiración</b>	Objetivo: 1:1 a 1:3
<b>Presión Plateau</b>	Objetivo: <30 cmH2O. (Revisar cada 4 horas y después de cada cambio del Vc o del PEEP).

<b>pH arterial</b>	Objetivo: 7.30 a 7.45 (Si es posible) Incrementar la FR a 35 para mantener el pH >7.30 (si este último es menor, administrar Bicarbonato) Si la FR es de 35, Se considero el uso de Bicarbonato y el pH es <7.15; se debe incrementar el Vc sin rebasar una P Plateau >30 cmH20
<b>PEEP y FIO2</b>	Objetivo: PaO2 de 55 a 80 mmHg o SaO2 88 a 95% Medir cada 4 horas y realizar ajustes para los valores fuera de rango siguiendo la siguiente escala de combinaciones PEEP 5 5 8 8 10 10 10 12 14 14 14 16 18 18 20-24 FiO2 0.3 0.4 0.4 0.5 0.5 0.6 0.7 0.7 0.7 0.8 0.9 0.9 0.9 1.0 1.0

El protocolo completo se encuentra disponible en: ardsnet.org

Tomado de: 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.

### *Transmisión de la lesión pulmonar a la circulación sistémica*

Esta liberación de mediadores inflamatorios no queda circunscrita al espacio alveolar, sino que, en diferentes trabajos de investigación, se ha demostrado como pasan a la circulación sistémica.<sup>34, 35</sup>

Además, se ha demostrado la traslocación de bacterias o de sus productos desde los espacios aéreos a la circulación sistémica. Estos estudios realizados en animales de mayor tamaño, que fueron ventilados sin PEEP y con volumen corriente alto, instilando en la tráquea poblaciones bacterianas, dando lugar a una bacteremia.<sup>36, 37</sup>

En el momento actual, y a la luz de las investigaciones realizadas, podemos afirmar, que al menos a nivel experimental, existen datos que indican que los modelos de ventilación mecánica en los que se aplica un volumen corriente alto, puede que produzca fenómenos inflamatorios que con el aumento de la permeabilidad capilar pasen a la circulación sistémica y puedan producir lesión a distancia.

### *Estudios clínicos en pacientes sin lesión pulmonar preexistente.*

Algunos estudios clínicos han demostrado que la ventilación con volúmenes corriente altos en ausencia de lesión pulmonar preexistente, no afecta los niveles de citocinas y quimosinas en plasma. Wrigge y cols. reportaron 62 pacientes que fueron sometidos a cirugía torácica o abdominal mayor, siendo aleatorizados a dos grupos, un grupo que fue ventilado con volumen corriente de 12 ml/Kg y otro grupo con 6 ml/Kg y niveles similares de PEEP; encontrándose que los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6, e IL-10 en plasma no se vieron afectados después de 3 horas de ventilación mecánica.<sup>38</sup>

En un reporte preliminar realizado por este mismo grupo, encontraron que en un total de 39 pacientes, con estado físico ASA (American Society of Anesthesiologists, por sus siglas en inglés) I y II, que fueron ventilados con 15 ml/Kg sin PEEP y con 6 ml/Kg con PEEP no tuvieron diferencia en los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$ , IL-1Ra, IL-6, e IL-12.<sup>39</sup> En contraste, Tsangaris y cols. encontraron que en pacientes sin lesión pulmonar preexistente, que fueron sometidos a ventilación mecánica para protección de la vía aérea; los niveles de factor activador de plaquetas, en líquido de lavado bronquioalveolar, se vieron incrementados dentro de la primera semana de ventilación.<sup>40</sup>

La disminución de los niveles de IL-6, IL-8 e IL-1 $\beta$ , en estudios clínicos, pueden ser en parte atribuibles a la ventilación protectora pulmonar y con un mejor pronóstico clínico.<sup>41</sup> En particular los niveles de IL-6 que se ha reportado ser un marcador de beneficio clínico de esta modalidad ventilatoria.<sup>40</sup>

Gajic y cols. Realizaron un estudio retrospectivo, de cuatro unidades de terapia intensiva, incluyendo a un total de 332 pacientes, de los cuales, ninguno tenía el diagnóstico de lesión pulmonar aguda previo al inicio de la ventilación mecánica; encontrando que el 24% de los pacientes desarrollaron lesión pulmonar aguda dentro de los 5 primeros días del inicio de la ventilación y concluyeron que la

asociación entre el volumen corriente inicial y de lesión pulmonar aguda, puede ser una causa importante de este síndrome.<sup>42</sup>

Los estudios que se han realizado en pacientes bajo anestesia general y ventilación mecánica, no son tan numerosos como los realizados en las unidades de terapia intensiva. Schilling y cols. realizaron un estudio clínico, prospectivo, en el cual incluyeron a 32 pacientes programados a cirugía torácica abierta y ventilación de un solo pulmón, siendo aleatorizados en 2 grupos; un primer grupo que sería ventilado con volumen corriente de 10 ml/Kg y un segundo grupo que sería ventilado con 5 ml/Kg. Se les realizó lavado bronquioalveolar al inicio de la ventilación mecánica, al término de la cirugía y 2 horas posteriores en el pulmón ventilado. Se hizo el análisis de las proteínas, la celularidad, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10, molécula soluble de adhesión intercelular (sICAM)-1 y de elastasa. Ellos encontraron que los niveles de TNF- $\alpha$  y de (sICAM)-1, fueron significativamente menores en los pacientes ventilados con volumen corriente de 5 ml/Kg.<sup>43</sup>

En otro estudio, Choi y cols. Investigaron en un total de 40 pacientes, programados para cirugía electiva de más de 5 horas de duración, los cuales fueron aleatorizados en 2 grupos, un grupo ventilado con volumen corriente de 12 ml/Kg y sin PEEP y otro grupo con 6 ml/Kg y 10 cmH<sub>2</sub>O de PEEP, realizándose lavado bronquioalveolar a las 5 horas del inicio de la ventilación mecánica. Se midieron niveles de complejo trombina- antitrombina, factor tisular soluble, factor VII a, factor activador de plasminogeno tisular, actividad del factor activador del plasminogeno, trombosmodulina soluble y proteína C activada. Encontraron que en el grupo de volumen corriente alto y sin PEEP se presentó activación de la coagulación bronquioalveolar, concluyendo que esta modalidad de ventilación favorecía cambios procoagulantes.<sup>44</sup>

En un estudio reciente, Wolthuis y cols. sometieron a estudio a 40 pacientes programados para cirugía electiva con duración mayor o igual a 5 horas, siendo aleatorizados en dos grupos; un grupo que fue

ventilado con volumen corriente de 12 ml/Kg, sin PEEP y otro grupo que fue ventilado con volumen corriente de 6 ml/Kg y con 10 cmH<sub>2</sub>O de PEEP. Le realizaron lavado bronquioalveolar posterior a la inducción de la anestesia y 5 horas posteriores al inicio de la ventilación, de donde se analizaron los niveles de mieloperoxidasa y elastasa mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés), TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, proteína inflamatoria de los macrófagos 1 $\alpha$  y 1 $\beta$ , así como la presencia de nucleosomas. Como resultado, observaron que los pacientes con volumen corriente de 6 ml/Kg y PEEP tuvieron una respuesta atenuada de los niveles de IL-8, mieloperoxidasa y elastasa en comparación con el grupo ventilado con volumen corriente de 12 ml/Kg. Concluyendo que la utilización de volumen corriente bajo y PEEP puede limitar la inflamación pulmonar en pacientes bajo ventilación mecánica y sin lesión pulmonar preexistente.<sup>45</sup>

Sin embargo, se ha observado que inclusive en pacientes sometidos a ventilación mecánica de un solo pulmón, el pulmón no ventilado presenta niveles incrementados de mediadores inflamatorios en el líquido de lavado bronquioalveolar; como lo demuestra De Conno y cols. en un estudio en que incluyeron a 54 pacientes, sometidos a cirugía torácica con ventilación de un solo pulmón, aleatorizados en dos grupos, uno que recibió anestesia total endovenosa y otro que recibió agente inhalatorio; en este caso Sevoflurano. Ellos observaron valores más altos en los pacientes que recibieron anestesia total endovenosa, en comparación con los que fueron sometidos a un régimen de agente inhalado. De tal forma, ellos sugieren un papel inmunomodulador del agente halogenado en pacientes que son sometidos a ventilación de un solo pulmón.<sup>46</sup>

En resumen, tanto los estudios clínicos, como los experimentales, y los datos que se revelan, asocian al VALI como una condición asociada a inflamación pulmonar resultante de la sobredistención del pulmón.<sup>47</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hasta este momento, algunos autores refieren que la lesión pulmonar asociada a ventilador, es una entidad que afecta a pacientes sin un deterioro de la función pulmonar preexistente, situación que puede estar íntimamente relacionada desde su etapa más incipiente con la producción de mediadores inflamatorios; lo cual pudiera repercutir en la morbilidad asociada a ventilación mecánica.

Aunado a esto, la ventilación mecánica en anestesia, a pesar de ser de corta duración, produce cambios hemodinámicos y ventilatorios, que pueden ser importantes, y que llegan a repercutir en el paciente que es sometido a ella.



## **JUSTIFICACIÓN**

Este estudio servirá para evaluar la relación que existe entre dos variables de control de ventilación mecánica y la presencia de inflamación pulmonar, evaluada con la medición de biomarcadores de inflamación presentes en líquido de lavado bronquioalveolar así como de la celularidad cuantificada y determinada, en pacientes sometidos a cirugía electiva, bajo anestesia general y ventilación mecánica, en el Centro Médico ABC.

Esto tiene importancia pues es necesario evaluar en forma objetiva y mediante metodología científica, cuál de las dos variables de control de ventilación estudiada desencadena mayor liberación de biomarcadores de inflamación en líquido de lavado bronquioalveolar, que pudiese ayudar a determinar si pudiesen existir o no repercusiones en la morbilidad asociada a ventilación mecánica aplicada a pacientes sin trastorno pulmonar preexistente.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Comparar los niveles de biomarcadores de inflamación en líquido de lavado bronquioalveolar con dos variables de control de ventilación mecánica en pacientes sometidos a anestesia general con una duración de 3 horas.

### **Objetivos Particulares**

En dos distintas variables de control de ventilación mecánica; controlada por presión asociada con una presión pico ( $P_{m\acute{a}x}$ ) de la vía aérea menor a 25 cmH<sub>2</sub>O y ventilación controlada por volumen asociada con parámetros ventilatorios protectores pulmonares con una duración de 3 horas; se tendrán los siguientes objetivos:

- 1.- Cuantificar y comparar los niveles de IL-6 y TNF-  $\alpha$  del líquido de lavado bronquioalveolar en los dos grupos de estudio.
- 2.- Contar, clasificar y comparar la celularidad del líquido de lavado bronquioalveolar en los dos grupos de estudio.
- 3.- Analizar y comparar los cambios de las variables respiratorias en ambos grupos de estudio.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La cuantificación de niveles de IL- 6 y TNF-  $\alpha$  en líquido de lavado bronquioalveolar de pacientes sometidos a anestesia general y ventilación mecánica con una duración de 3 horas se modifica entre dos variables de control diferentes de ventilación mecánica?

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis nula (H0)**

La ventilación mecánica controlada por presión asociada con una presión pico de la vía aérea menor a 25 cmH<sub>2</sub>O y PEEP y la ventilación controlada por volumen asociada con parámetros ventilatorios protectores pulmonares, mantienen los mismos niveles de IL-6 y de TNF- $\alpha$  en líquido de lavado bronquioalveolar en pacientes sometidos a anestesia general y ventilación mecánica con una duración de 3 horas.

### **Hipótesis 1 (H1) (Hipótesis de trabajo)**

La ventilación mecánica controlada por volumen y asociada con parámetros ventilatorios protectores pulmonares, se asocia con niveles más altos de IL-6 y TNF- $\alpha$  en el líquido de lavado bronquioalveolar comparada con la ventilación mecánica controlada por presión asociada con una presión pico de la vía aérea menor de 25 cmH<sub>2</sub>O y PEEP en pacientes sometidos a anestesia general y ventilación mecánica con una duración de 3 horas.

### **Hipótesis 2 (H2):**

La ventilación mecánica controlada por volumen y asociada con parámetros ventilatorios protectores pulmonares, se asocia con niveles menores de IL-6 y de TNF- $\alpha$  en el líquido de lavado bronquioalveolar comparada con la ventilación mecánica controlada por presión asociada con una presión pico de la vía aérea menor a 25 cmH<sub>2</sub>O y PEEP en pacientes sometidos a anestesia general y ventilación mecánica con una duración de 3 horas.

## **DISEÑO (METODOLOGÍA)**

### **1.- Universo**

Pacientes sometidos a anestesia general y ventilación mecánica en el Centro Médico ABC en el periodo comprendido del 20 de Junio de 2009 al 24 de Julio de 2009.

### **2.- Diseño y tipo de estudio**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal y comparativo de 2 grupos de pacientes.

### **3.- Asignación**

Al azar, o no probabilística tipo consecutiva.

### **4.- Criterios de selección:**

#### *Criterios de inclusión*

Pacientes entre 18 y 90 años, ambos géneros, sometidos a cirugía programada y electiva programada, bajo anestesia general y ventilación mecánica con una duración igual o mayor a 3 horas, estado físico de ASA I o II, que hayan aceptado y firmado consentimiento informado para toma de muestra de lavado bronquioalveolar, no fumadores y sin patología pulmonar preexistente.

#### *Criterios de no inclusión*

Pacientes sometidos a cirugía inmediata o de urgencia, con padecimientos pulmonares preexistentes, como asma bronquial, EPOC, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, ARDS, tromboembolismo pulmonar, antecedente de cirugía de tórax, bajo apoyo ventilatorio mecánico, fumadores, o SpO<sub>2</sub> menor a 90% a aire ambiente, uso de medicación inmunosupresora, uso de oxígeno

permanente, infecciones de vías respiratorias bajas un mes previo al estudio.

### *Criterios de exclusión*

Pacientes que presenten presiones pico de la vía aérea mayores a 35 cmH<sub>2</sub>O, PEEP >10 cmH<sub>2</sub>O para mantener oxemia por arriba de 90%, Pacientes con alteraciones de la Oxigenación a pesar de la utilización de FiO<sub>2</sub> de 1.0, Pacientes que presenten un EtCO<sub>2</sub> mayor de 40 mmHg a pesar de modificaciones en la frecuencia respiratoria, aquellos que presenten alteraciones hemodinámicas durante el estudio y pacientes que retiren el consentimiento informado.

### **5.- Definiciones operacionales:**

ASA: (American Society of Anesthesiologists) Sociedad Americana de Anestesiólogos.

*Estado físico de ASA* I: Paciente con ningún trastorno orgánico, fisiológico, bioquímico o psiquiátrico, II: Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención, III: Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante, IV: Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía, V: Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico, VI: Paciente con muerte cerebral confirmada cuyos órganos se extraen para transplante.

*Cirugía electiva (según la Clasificación de las Cirugías de Confidential Enquire into Perioperative Deaths 4):* Aquella cirugía en la que, tanto cirujano como paciente se preparan y programan para ella.

*Cirugía programada (según la Clasificación de las Cirugías de Confidential Enquire into Perioperative Deaths 3):* Cirugía que es necesaria realizarla pronto pero no con carácter de urgente, por ej.: cirugía oncológica.

*Cirugía inmediata (según la Clasificación de las Cirugías de Confidential Enquire into Perioperative Deaths 1):* Cirugía y reanimación cardiopulmonar simultáneas, por ej.: ruptura de aneurisma aórtico. Cirugías no mayores de 1 hora, generalmente.

*Cirugía de urgencia (según la Clasificación de las Cirugías de Confidential Enquire into Perioperative Deaths 2):* Cirugía lo más pronto posible después de la reanimación (hidroelectrolítica, cardiopulmonar, etc.). Por ej.: corrección de una obstrucción intestinal después de la correcta hidratación y corrección de desórdenes electrolíticos.

*Fumadores:* Se Incluyen tanto los individuos que consumen tabaco de forma habitual como los que lo hacen de forma esporádica.

*Exfumadores:* Lo más habitual es admitir el plazo de un año de abstinencia. Esta abstinencia debe ser absoluta y total no debiendo haber recaído ni siquiera con una calada durante ese tiempo.

*Asma bronquial:* El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, que se caracteriza por una obstrucción bronquial variable y reversible ya sea espontáneamente o con tratamiento que cursa con un aumento de la respuesta de la vía aérea frente a gran variedad de estímulos.

*EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica):* Enfermedad inflamatoria, que se caracteriza por limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible y progresiva. Esta limitación se asocia con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones y la vía aérea cuyos factores de riesgo más importantes son la exposición a partículas nocivas y gases, principalmente derivados del consumo de tabaco.

*Insuficiencia cardíaca:* estado fisiopatológico en que una anomalía funcional cardíaca impide que el corazón bombee sangre en los volúmenes adecuados para satisfacer las necesidades del metabolismo tisular.

*Edema pulmonar:* Acumulación de líquido en el intersticio pulmonar, en los alvéolos, en los bronquios y bronquiolos; resulta de la excesiva circulación desde el sistema vascular pulmonar hacia el extravascular y los espacios respiratorios. El líquido se filtra primero al espacio intersticial perivascular y peribronquial y luego, de manera gradual, hacia los alvéolos y bronquios.

Este paso de fluido desemboca en una reducción de la distensibilidad pulmonar, en la obstrucción aérea y en un desequilibrio en el intercambio gaseoso.

*ARDS (Síndrome de distrés respiratorio agudo):* Insuficiencia respiratoria grave debida a edema pulmonar no hemodinámico causado por aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo capilar y secundario a daño pulmonar agudo. Caracterizado por un ratio  $PaO_2/FiO_2$  menor a 200 mmHg y con infiltrados alveolares en la radiografía del tórax.

*TEP (Tromboembolia pulmonar):* Una obstrucción total o parcial de las arterias pulmonares, ya sea por grasa, aire, tejido tumoral o coágulo sanguíneo. Confirmada radiológicamente y que es suficiente para causar síntomas.

*Anestesia general:* Se caracteriza por brindar hipnosis, amnesia, analgesia, relajación muscular y abolición de reflejos.

*Ventilación mecánica:* Método por el cual se proporciona un mantenimiento artificial del intercambio gaseoso, Proporcionando una ventilación alveolar adecuada y mejorando la oxigenación arterial que puede ser de tipo invasivo o no invasivo.



*PEEP*: Presión Positiva teleinspiratoria.

*IL-6 (Interleucina 6)*: Es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF-  $\alpha$ . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.

*TNF-  $\alpha$  (Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ )*: Miembro de un grupo de citocinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria. Es una hormona glucopéptida formada por 185 aminoácidos, que procede de un propéptido formado por 212 aminoácidos. Algunas células sintetizan isoformas más cortas de la molécula. Genéticamente el TNF está relacionado con el cromosoma 7p21. produce activación local del endotelio vascular, liberación de óxido nítrico con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de los linfocitos T y B.

También aumenta la activación y adhesión plaquetaria y, probablemente, la oclusión vascular sea la causa de la necrosis tumoral, de donde proviene su nombre. Las funciones del TNF se deben a su unión a 2 receptores celulares diferentes que se localizan en diferentes células como neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos.

*Método de ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)*: Se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción cuyo producto, por ejemplo un colorante, puede ser medido espectrofotométricamente. Este principio tiene muchas de las propiedades de un inmunoensayo ideal: es versátil, robusto, simple en su realización, emplea reactivos económicos y consigue, mediante el uso de la fase sólida, de una separación fácil entre la fracción retenida y la fracción libre.

## 6.- Material y Métodos

Se estudiaron a un total de 20 pacientes, que fueron sometidos de manera programada a cirugía electiva, bajo anestesia general y ventilación mecánica con una duración igual o mayor a 3 horas siendo asignados al azar en 2 grupos: 1 grupo de casos, que comprendió a aquellos pacientes sometidos a ventilación mecánica limitada por presión ciclada por tiempo y asociada a una presión pico de la vía aérea menor a 25 cmH<sub>2</sub>O y PEEP, que llamaremos grupo Control presión. Un grupo de controles, que comprendió pacientes sometidos a ventilación mecánica ciclada por volumen limitada por flujo asociada con parámetros ventilatorios protectores pulmonares, que llamaremos grupo Control volumen.

El protocolo de este estudio fue aprobado por el comité de Investigación y el comité de Ética Médica del Centro Médico ABC, así como de la Dirección Medica del mismo. Así mismo, se obtuvo un consentimiento informado de todos los pacientes.

### *Protocolo de estudio*

Los pacientes fueron sometidos a anestesia general y ventilación mecánica, en posición de decúbito supino, bajo procedimientos que no requirieron de posición de Trendelenburg. Se proporciono vigilancia de acuerdo a los estándares establecidos por la ASA. Electrocardiografía de superficie, tomando las derivaciones DII y V5, presión arterial no invasiva, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, parámetros espirométricos (Volumen corriente inspirado, volumen corriente espirado, distensibilidad dinámica, presión pico de la vía aérea, PEEP), analizador de gases anestésicos, diuresis y clínico, siendo registrados en la hoja de de captura de datos, en donde se promedia cada variable a cada hora durante la ventilación mecánica (ver hoja de captura de datos en los anexos).

La inducción se realizó endovenosa con citrato de fentanilo (2-3 µg/kg) y posteriormente a requerimientos, seguido de lidocaína al 2% (1 mg/Kg), propofol (2- 3 mg/Kg), besilato de cisatracurio (100 a 200 µg/kg). Se realizó la intubación endotraqueal con TET # 7 a 7.5 en mujeres y TET #8 a 8.5 en hombres y se utilizó un Circuito Circular Coaxial.

El mantenimiento anestésico se realizó con sevoflurano a mantener CAM 1 a 1.5, además de infusión de citrato de fentanilo y bolos de besilato de cisatracurio, según requerimientos.

#### *Programación de los parámetros ventilatorios en cada grupo de estudio*

Para el grupo Control presión, se mantuvieron bajo ventilación mecánica, limitada por presión ciclada por tiempo, sin superar una presión pico de la vía aérea de 25 cmH<sub>2</sub>O, PEEP de 7 cmH<sub>2</sub>O; dependiente de la tolerancia hemodinámica, relación I:E de 1:2, y frecuencia respiratoria variable para mantener normocapnia en el EtCO<sub>2</sub> (entre 27 y 35 mmHg) y una FiO<sub>2</sub> de 0.4 a 0.6.

Para el grupo Control volumen, se mantuvieron bajo ventilación mecánica, ciclada por volumen limitada por flujo, con un volumen corriente de 6 a 8 ml/Kg de peso corporal predicho y el resto de los parámetros fueron idénticos a los del grupo controlado por presión.

El peso corporal predicho en hombres se calculó de la siguiente manera:  $50 + 0.91 (\text{Estatura en centímetros} - 152.4)$  y en mujeres:  $45.5 + 0.91 (\text{Estatura en centímetros} - 152.4)$ .

El anestesiólogo estuvo autorizado para modificar los parámetros ventilatorios en cualquier momento en que el cirujano, el procedimiento o la seguridad del paciente lo requirieran.

### *Fibrobroncoscopia y toma de la muestra de líquido de lavado bronquioalveolar*

Se realizó Fibrobroncoscopia flexible con lavado bronquioalveolar, por parte de un Anestesiólogo, al cumplimiento de las 3 horas posteriores al inicio de la ventilación mecánica, en el lóbulo medio del pulmón derecho, utilizando un fibrobroncoscopio flexible, con 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9%, que fue instilada y aspirada con succión baja para obtener la muestra en una trampa de Luke. No se administraron glucocorticoides o fármacos antiinflamatorios no esteroideos previo a la realización de la fibrobroncoscopia y toma de la muestra de líquido de lavado bronquioalveolar.

Las muestras se conservaron en las mismas trampas de Luke y se almacenaron a una temperatura de -20 °C.

### *Estudios de laboratorio*

Al completarse el número de pacientes, las muestras de líquido de lavado bronquioalveolar, fueron enviadas por vía terrestre bajo congelación a aproximadamente -70 °C con hielo seco al Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético del Centro Universitario en Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, en donde se realizó la cuantificación IL-6 y FNT- $\alpha$  por el método de ELISA (figura 1 y 2).

#### Cuantificación de IL-6.

Para la cuantificación de IL-6 se utilizó un Kit de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (Peprotech, No. 900- K16, Lote # 0807016, Rock Hill, NJ) que contiene los componentes requeridos para la determinación cuantitativa de hIL-6 natural y/o recombinante en ELISA tipo sándwich dentro del rango de 32- 2000 pg/ml.

a) Reconstitución y almacenaje:

*Anticuerpo de captura:*

100 µg de antígeno de afinidad purificado de cabra anti- hIL-6 + 2.5 mg de D- manitol. Centrifugado antes de abrirse. Se reconstituyo en 1 ml de agua estéril para obtener una concentración de 100 µg/ml.

*Anticuerpo de detección:*

25 µg de antígeno de afinidad purificado de cabra biotinilado anti- hIL-6+ 2.5 mg de D- manitol. Centrifugado antes de abrirse. Se reconstituyo en 0.25 ml de agua estéril para obtener una concentración de 100 µg/ml.

*IL-6 humana estándar:*

1 µg de hIL-6 recombinante + 2.2 mg de BSA + 12.0 mg de D- manitol. Centrifugado antes de abrirse. Se reconstituyo en 1 ml de agua estéril para obtener una concentración de 1 µg/ml.

*Conjugado de Avidina- HRP:*

Se colocó el conjugado de Avidina- HRP dentro del recipiente, con el que se hicieron alícuotas en 10 viales de 6 µl cada uno y se almaceno a -20 °C.

b) *Preparación de la Placa:*

1.- Se diluyo el anticuerpo de captura con PBS (buffer de fosfato para estabilizar el pH) a una concentración de 1 µg/ml, inmediatamente se adiciono 100 µl para cada pozo de la placa de ELISA. Se sello la placa y se dejó incubar a temperatura ambiente durante la noche del día en que se preparo.

2.- Se aspiraron los pozos para remover el líquido y lavar la placa 4 veces usando 300 µl de buffer de lavado por cada pozo.

3.- Después del último lavado se invirtió la placa para remover el buffer residual y se colocó sobre una toalla de papel.

4.- Se añadió 300 µl de buffer en cada placa y se incubo por al menos 1 hora a temperatura ambiente.

5.- Se aspiro y lavo la placa 4 veces.

*c)Protocolo de ELISA:*

*Estándar/Muestra:*

Se diluyo el estándar de 2 ng/ml a cero en el diluyente. Inmediatamente se añadió 100 µl de la muestra para cada pozo en triplicado. Se incubo a temperatura ambiente por lo menos 2 horas.

*Detección:*

Se aspiro y lavo las placas 4 veces. Se diluyo el anticuerpo de detección a una concentración de 0.25 µg/ml y se añadió 100 µl por pozo. Se incubo a temperatura ambiente por lo menos 2 horas.

*Conjugado Avidina- HRP:*

Se aspiro y lavo la placa 4 veces. Se hizo una dilución de 5.5 µl del conjugado (1:2000) con el diluyente, para un volumen total de 11 ml. Se añadió 100 µl por pozo y se incubo 30 minutos a temperatura ambiente.

*Sustrato liquido ABTS:*

Se aspiro y lavo 4 veces la placa. Se añadió 100 µl de solución sustrato en cada pozo. Se incubo a temperatura ambiente para desarrollo de color. Se monitorizo el desarrollo de color con un lector de placa de ELISA a 405 nm dentro de una corrección de longitud de onda de 650 nm. La placa se monitorizo en intervalos de 5 minutos por aproximadamente 50 minutos.

## Cuantificación de TNF- $\alpha$

Para la cuantificación de TNF- $\alpha$  se utilizo un Kit de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (Peprotech, No. 900- K25, Lote # 0509025, Rock Hill, NJ) que contiene los componentes requeridos para la determinación cuantitativa de hTNF-  $\alpha$  natural y/o recombinante en ELISA tipo sándwich dentro del rango de 16- 2000 pg/ml.

### a) Reconstitución y almacenaje:

#### *Anticuerpo de captura:*

100  $\mu$ g de antígeno de afinidad purificado de conejo anti- hTNF-  $\alpha$  + 2.5 mg de D- manitol. Centrifugado antes de abrirse. Se reconstituyo en 1 ml de agua estéril para obtener una concentración de 100  $\mu$ g/ml.

#### *Anticuerpo de detección:*

50  $\mu$ g de antígeno de afinidad purificado de conejo biotinilado anti- hTNF-  $\alpha$  + 2.5 mg de D- manitol. Centrifugado antes de abrirse. Se reconstituyo en 0.5 ml de agua estéril para obtener una concentración de 100  $\mu$ g/ml.

#### *TNF- $\alpha$ humano estándar:*

1  $\mu$ g de hTNF-  $\alpha$  recombinante + 2.2 mg de BSA + 11.0 mg de D- manitol. Centrifugado antes de abrirse. Se reconstituyo en 1 ml de agua estéril para obtener una concentración de 1  $\mu$ g/ml.

#### *Conjugado de Avidina- HRP:*

Se coloco el conjugado de Avidina- HRP dentro del recipiente, con el que se hicieron alícuotas en 10 viales de 6  $\mu$ l cada uno y se almaceno a -20 °C.

### b) Preparación de la Placa:

La preparación de la placa para la cuantificación de TNF-  $\alpha$  es similar a la de IL- 6.

c) Protocolo de ELISA:

*Estándar/Muestra:*

Se diluyo el estándar de 2 ng/ml a cero en el diluyente. Inmediatamente se añadió 100 µl de la muestra para cada pozo en triplicado. Se incubo a temperatura ambiente por lo menos 2 horas.

*Detección:*

Se aspiró y lavo las placas 4 veces. Se diluyo el anticuerpo de detección a una concentración de 0.5 µg/ml y se añadió 100 µl por pozo. Se incubo a temperatura ambiente por lo menos 2 horas.

*Conjugado Avidina- HRP:*

Se aspiró y lavo la placa 4 veces. Se hizo una dilución de 5.5 µl del conjugado (1:2000) con el diluyente, para un volumen total de 11 ml. Se añadió 100 µl por pozo y se incubo 30 minutos a temperatura ambiente.

*Sustrato liquido ABTS:*

Se aspiró y lavo 4 veces la placa. Se añadió 100 µl de solución sustrato en cada pozo. Se incubo a temperatura ambiente para desarrollo de color. Se monitorizo el desarrollo de color con un lector de placa de ELISA a 405 nm dentro de una corrección de longitud de onda de 650 nm. La placa se monitorizo en intervalos de 5 minutos por aproximadamente 50 minutos.

Cuantificación de la celularidad del líquido de lavado bronquioalveolar

Se realizo un conteo en cámara de Neubauer llenando la cámara con 50 µl, esperando 5 minutos a que las células en suspensión sedimenten, colocándose la cámara en la platina de un microscopio de contraste de fases y se cuentan en 4 cuadros exteriores multiplicando el resultado por 10 y dividiéndolo entre 4 de acuerdo a la clasificación celular.



## Clasificación de la celularidad

Se tomo el restante del liquido de lavado bronquioalveolar, el cual se centrifugó por 5 minutos y con el sedimento de cada muestra, se prepararon extendidos y se tiñeron por la técnica de Papanicolaou. Posteriormente fueron revisadas al microscopio encontrando células de epitelio bronquial con una búsqueda intencional de macrófagos.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 10.0, utilizando:

*Análisis descriptivo:* Medidas de frecuencia, de tendencia central y de dispersión.

*Análisis inferencial:* Pruebas paramétricas (t de student independiente) para variables cuantitativas (intervalo y continuas); pruebas no paramétricas ( $\chi^2$  y Kruskal Wallis) para variables nominales.

Se consideró un valor de  $P < 0.001$  como estadísticamente significativo.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio cumple los lineamientos mencionados en:

- La Declaración de Helsinki
- La Ley General de Salud
- El Reglamento de la ley general en materia de investigación en salud donde considera este tipo de estudios como:

Investigación con riesgo moderado.

Si requiere de consentimiento informado por escrito, firmado por el paciente o tutor legal.

Muestra confidencial en ambos grupos.

Requiere de aprobación por parte de los comités institucionales de Investigación y ética.

- Cumple también con las especificaciones de la CIOMS para investigación en sujeto humanos.

## **RECURSOS HUMANOS.**

- Servicio de Anestesiología del Centro Médico ABC.
- Servicio de Quirófanos del Centro Médico ABC, en donde se almacenaron las muestras en un refrigerador ya existente en ambos campus.
- Médicos Adscritos y residentes del servicio de Anestesiología del Centro Médico ABC.
- Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético del Centro Universitario en Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara en donde se realizó el análisis de laboratorio de las muestras obtenidas.

## RECURSOS MATERIALES

- Expedientes clínicos.
- Fibroscopio flexible marca Olympus con puerto de aspiración, ya existente en ambos campus del Centro Médico ABC, que no requiere de cargos al paciente.
- Máquina de anestesia marca Datex- Ohmeda modelo Aestiva 5, con ventilador mecánico modelo 7100 y monitor, ya existente en ambos campus del Centro Médico ABC y que se utiliza de rutina para proporcionar procedimientos anestésicos.
- Solución NaCl al 0.9%, existente en el material de anestesia.
- Jeringas BD de 20 ml, existente en el material de anestesia.
- Sistema de aspiración de succión baja, ya existente en los quirófanos de ambos campus.
- Trampas de Luke para recolección de las muestras.
- Material de laboratorio requerido para la cuantificación de los biomarcadores: micropipetas, puntas de pipeta desechables, microplacas para ELISA, solución de sustrato líquido ABTS, diluyente, buffer de lavado, Kit de desarrollo de ELISA para IL-6 humana y TNF- $\alpha$ . El cual fue proporcionado por el Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético del Centro Universitario en Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.
- Material requerido para la cuantificación y clasificación celular: cámaras de Neubauer, pipetas automáticas, puntas de pipeta desechables, laminillas, tinción de Papanicolaou y Microscopio óptico con objetivo seco débil y seco fuerte así como de contraste de fases; proporcionado por el Dr. José Ramírez Barragán y el Dr. Alfredo Ávila Toscano.
- Hoja de Recolección de Datos en programa Excel.
- Computadora personal.
- Programa estadístico SPSS 10.0.

## **FINANCIAMIENTO**

El presente estudio se realizo con los recursos disponibles que rutinariamente se utilizan en los pacientes sometidos a anestesia general en el Centro Médico ABC.

El equipo de fibrobroncoscopia, se encuentra en los quirófanos de ambos campus y no genero cargos para el paciente.

Las trampas de Luke, para almacenamiento de las muestras fueron financiadas por los investigadores.

El traslado de las mismas a la ciudad de Guadalajara, así como el material necesario para el traslado, fue de igual manera financiado por los investigadores.

Los recursos para el análisis y cuantificación de biomarcadores de inflamación en líquido de lavado bronquioalveolar fueron proporcionados por el Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético del Centro Universitario en Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.

Los recursos para la cuantificación y clasificación de la celularidad fueron proporcionados por el Dr. José Ramírez Barragán y el Dr. Alfredo Ávila Toscano.

## RESULTADOS

### Pacientes

Fueron considerados 40 pacientes programados para cirugía electiva, con una duración igual o mayor a 3 horas. No fue excluido ningún paciente y todos ellos se asignaron de manera no probabilística tipo consecutiva a alguno de los dos grupos de estudio. Todos los pacientes completaron el protocolo de estudio. No hubo diferencias entre ambos grupos de estudio con relación a las características basales (tabla 1).

En los parámetros indirectos de ventilación y de oxigenación, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. El EtCO<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub> exhalado) fue de 29.40 mmHg (Intervalo de confianza del 95% 28.73- 30.06) en el grupo Control presión y de 30.90 mmHg (Intervalo de confianza del 95%, 30.36- 31.44) en el grupo Control volumen. La SpO<sub>2</sub> fue de 98.31 % (Intervalo de confianza del 95%, 98.13- 99.12) en el grupo Control presión y de 98.63 % (Intervalo de confianza del 95%, 98.07- 99.18) en el grupo Control volumen ( $P < 0.001$ ) (tabla 2).

Los parámetros hemodinámicos, incluyendo el número de pacientes que fueron transfundidos no presentaron diferencias entre los dos grupos de estudio, sin embargo, si existió diferencia en el número de unidades transfundidas siendo mayor para el grupo Control volumen con 4 Unidades comparado con el grupo Control Presión con 2 Unidades ( $P < 0.001$ ) (Tabla 3, Grafica 1).

En cuanto a las variables respiratorias, no hubo diferencia entre la distensibilidad dinámica y la presión pico de la vía aérea entre los dos grupos. Sin embargo, si existieron diferencias entre el volumen corriente inspirado, siendo mayor para el grupo Control presión con 563.8 ml (Intervalo de confianza del 95% 529.19 - 598.41 comparado con el grupo Control volumen con 385.9 ml (Intervalo de confianza del 95% 360.65- 441.15) ( $P < 0.001$ ).

Así mismo existió diferencia entre ambos grupos de estudio en lo que respecta al volumen corriente espirado, siendo mayor para el grupo Control presión con 547.7 ml (Intervalo de confianza del 95%, 514.28-580.82) contra el grupo Control volumen con 378.4 ml (Intervalo de confianza del 95%, 353.46- 403.34) ( $P < 0.001$ ) (tabla 4, graficas 2, 3, 4, 5).

### **Composición celular del líquido de lavado bronquioalveolar**

En relación con la composición celular, al recuento se pudieron observar leucocitos polimorfonucleares, eritrocitos y células epiteliales de las muestras obtenidas de LLBA, existieron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio (tabla 5).

El número de leucocitos polimorfonucleares (PMN) fue significativamente mayor en el grupo Control presión con  $31.0 \times \text{mm}^3$  (Intervalo de confianza del 95%, 14.39- 47.61) comparado con en el grupo Control volumen con  $21.5 \times \text{mm}^3$  (Intervalo de confianza del 95%, 13.06- 29.94), ( $P < 0.001$ ) (grafica 6 y 7).

Con relación al número de eritrocitos, existió diferencia significativa entre ambos grupos; fue mayor en el grupo Control presión con  $21.9 \times \text{mm}^3$  (Intervalo de confianza del 95%, 9.97- 33.83) comparado con el grupo Control volumen con  $10.4 \times \text{mm}^3$  (Intervalo de confianza del 95%, 3.94- 16.86) ( $P < 0.001$ ) (grafica 8 y 9).

Mientras que la cuantificación de células epiteliales fue para el grupo Control volumen de 52.7 mientras que para el grupo Control presión fue de 54.20; por lo que no se encontró diferencias estadísticamente significativas ( $P > 0.001$ ).



## **Cuantificación de citocinas en el líquido de lavado bronquioalveolar.**

En las graficas 12 y 13, se muestra la curva del IL-6 recombinante y de TNF-  $\alpha$  recombinante, respectivamente.

En relación con la cuantificación de citocinas en el liquido de lavado bronquioalveolar, se encontró que las muestras de pacientes del grupo Control presión, no presentaron niveles detectables de IL-6 o de TNF-  $\alpha$ , mientras que las muestras obtenidas de pacientes del grupo Control volumen si presentaron niveles detectables de ambas citocinas, 4 pacientes presentaron niveles de IL-6 elevados, mientras que tan solo 2 de ellos tuvieron niveles de TNF-  $\alpha$ . La media de la cuantificación de IL-6 fue de 52.79 pg/ml, mientras que de TNF-  $\alpha$  fue de 102.24 (Grafica 14).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, y de acuerdo a los resultados obtenidos, se observa que la ventilación mecánica, aun siendo de corta duración (en este caso por 3 horas), es capaz de liberar citocinas inflamatorias a nivel pulmonar, en este caso IL-6 y TNF- $\alpha$ , con la variable de control que es ciclada por volumen y limitada por flujo, cuantificadas en las muestras de líquido de lavado bronquioalveolar de pacientes sin clínica de lesión pulmonar preexistente; aun con parámetros ventilatorios considerados como una estrategia protectora pulmonar, siendo estadísticamente significativo. Considerando de esta manera a la ventilación mecánica como un estímulo proinflamatorio como se ha demostrado en estudios previamente realizados y ya comentados.

Los niveles de ambas citocinas se expresaron únicamente en el grupo de ventilación ciclada por volumen y limitada por flujo, pese a tener una presión pico de la vía aérea similares en ambos grupos de estudio, así como valores semejantes de distensibilidad dinámica y sin medicación antiinflamatoria previa a la obtención de la muestra.

Dentro de los primeros 30 minutos posteriores al inicio de la lesión, se inicia la liberación de IL-8, IL-1 y TNF, que lleva a la activación y secuestro endotelial y microvascular de células polimorfonucleares (neutrófilos); las cuales juegan un papel muy importante en la patogénesis de la lesión pulmonar aguda.<sup>48</sup>

Sin embargo, aunque la presencia de leucocitos polimorfonucleares en el grupo de pacientes bajo ventilación mecánica limitada por presión y ciclada por tiempo fue mayor comparada con el grupo de pacientes ventilados con la variable de control ciclada por volumen y limitada por flujo, en ambos existe un proceso inflamatorio, que independientemente de los datos observados, en estos últimos existió expresión de mediadores inflamatorios, como han sido encontrados en la mayoría de los estudios en pacientes sin lesión pulmonar preexistente.<sup>44,45,46</sup>

Estos resultados de la celularidad pudiesen explicarse con la presencia de esta estirpe en mayor grado, debido a secuestro o bien, por la presencia previa en el compartimento pulmonar, sin la subsecuente activación.<sup>45</sup> Probablemente, la cuantificación de IL-8 plasmática, con conocido potencial pro inflamatorio<sup>41</sup>, pudiese dar soporte a la explicación de este fenómeno; y que por gradiente quimiotáctico hubiese existido menor o mayor migración hacia el pulmón.

La determinación de ELISA, cuantifica niveles de citocinas solubles, sin embargo, es posible que existan citocinas intracelulares, que en otro estudio pudiese se cuantificada por otros métodos (Citometría de flujo).

Otra de las consideraciones que pudiesen tener relación con los niveles de citocinas en el líquido de lavado bronquioalveolar, aunado a las estrategias ventilatorias, son la utilización de agentes anestésicos volátiles, tales como el Halotano, Enflurano, Isoflurano y Sevoflurano, que han mostrado disminuir los niveles de algunas citocinas y se les confiere un papel inmunomodulador<sup>46, 49</sup>, Estos dos últimos, en trabajos realizados en lesión pulmonar inducida por endotoxinas.<sup>50, 51</sup>

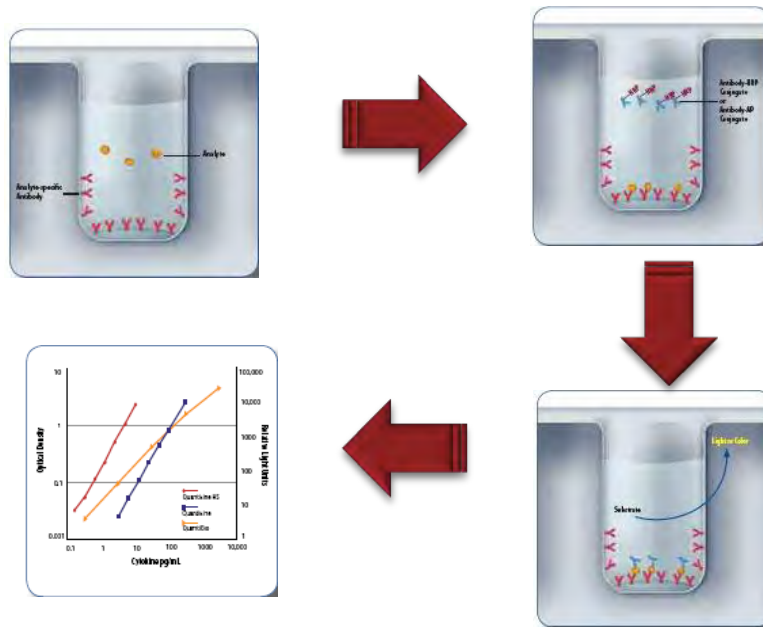
Modell y cols. Han demostrado que la forma de onda desacelerada cuando la variable de control es la presión, mejora la oxigenación en la lesión pulmonar difusa cuando se compara con la onda de la ventilación ciclada por volumen.<sup>52</sup> Sin embargo, estas diferencias suelen ser mínimas comparando a ambas variables ventilatorias.<sup>53, 54</sup>

## **CONCLUSIONES**

De acuerdo con el objetivo primario planteado al inicio de este trabajo de investigación, se puede concluir que la cuantificación de IL-6 y de TNF-  $\alpha$  fue valorable únicamente en los pacientes del grupo Control volumen, sin embargo, esto no puede determinar ventajas de una variable de control frente a otra, puesto que una de las limitaciones del presente trabajo es la cantidad de pacientes incluidos, así como también el hecho de que exista una relación con el tiempo de exposición. Por ello deberá someterse a un estudio con una "n" mayor y que se considere una exposición más prolongada a la ventilación mecánica, con la obtención de muestras en diferentes periodos de tiempo y la determinación de diferentes citocinas tanto en plasma como en líquido de lavado bronquioalveolar.

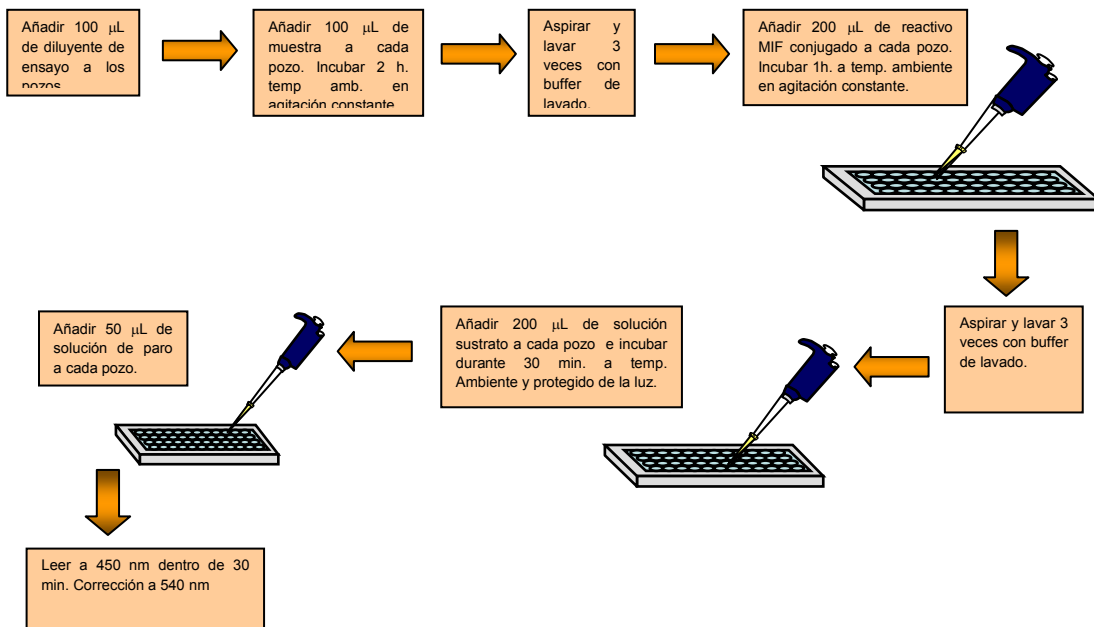
# GRÁFICAS Y TABLAS

Figura 1. Detección de un antígeno inmobilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos



Tomado de: Insertos para la realización de ELISA (Peprotech, Rock Hill, NJ)

Figura 2. Esquema general de la metodología para cuantificar TNF- $\alpha$  e IL-6



Tomado de: Insertos para la realización de ELISA (Peprotech, Rock Hill, NJ)

**Tabla 1. Características basales entre ambos grupos de estudio.**

	<b>Control presión (n= 10)</b>	<b>Control volumen (n=10)</b>	<b>P</b>
<b>Edad, media ± DS, años</b>	48.2 ± 20.13	55.0 ± 22.74	> 0.001
<b>Femenino: Masculino, n (%)</b>	10 (100): 0 (0)	9 (90): 1 (10)	> 0.001
<b>ASA, mediana (rango)</b>	II (I- II)	II (I- II)	> 0.001
<b>Estatura, media ± DS, cm</b>	160.3 ± 6.51	161.7 ± 4.13	> 0.001
<b>Peso, media ± DS, Kg</b>	61.60 ± 7.90	63.5 ± 5.72	> 0.001
<b>IMC, media ± DS, Kg/m2</b>	23.93 ± 3.41	24.29 ± 2.13	> 0.001
<b>Leucocitos preoperatorios, media ± DS, x 10<sup>9</sup> L</b>	6.28 ± 0.62	6.4 ± 0.55	> 0.001
<b>Procedimientos quirúrgicos</b>	3 Mastectomía con reconstrucción  2 Mastopexia con implantes mamarios  1 Reconstrucción mamaria  2 Artroscopía de rodilla  1 Artroplastia total de rodilla  1 Revisión de prótesis de cadera	1 Mastectomía con reconstrucción  1 Mastopexia con implantes mamarios  1 Reconstrucción mamaria  3 Artroscopía de rodilla  2 Artroplastia total de rodilla  1 Artroplastia de cadera  1 Cirugía nasal funcional	

ASA = American Society of Anesthesiologist (estado físico).

**Tabla 2. Parámetros Indirectos de ventilación y oxigenación.**

	<b>Control presión (n= 10)</b>	<b>Control volumen (n= 10)</b>	<b>P</b>
<b>EtCO2, media ±DS, mmHg</b>	29.40 ± 1.07	30.90 ± 0.87	> 0.001
<b>SpO2, media ±DS, %</b>	98.31 ± 0.89	98.63 ± 0.79	> 0.001

Tabla 3. Parámetros hemodinámicos y requerimientos de hemoderivados.

	Control Presión (n=10)	Control volumen (n=10)	P
Duración VM, media $\pm$ SD, min	185 $\pm$ 6.23	186.5 $\pm$ 37.12	> 0.001
Perdida sanguínea, mediana( rango intercuantil), mL	85 (40- 500)	125 (50- 2000)	> 0.001
Número de pacientes que recibió Concentrado Eritrocitario (%)	2 (20%)	3 (30%)	> 0.001
Transfusión de Concentrado Eritrocitario, mediana (rango intercuantil), unidades	2	4 (2- 4)	<0.001
Coloides, mediana (rango intercuantil), L	0.5	0.5 (500- 1000)	> 0.001
Cristaloides, mediana (rango intercuantil), L	1.9 (0.7- 3.8)	1.9 (1500- 4000)	> 0.001
Presión sistólica, media $\pm$ DS, mmHg	105.4 $\pm$ 10.20	112.3 $\pm$ 16.8	> 0.001

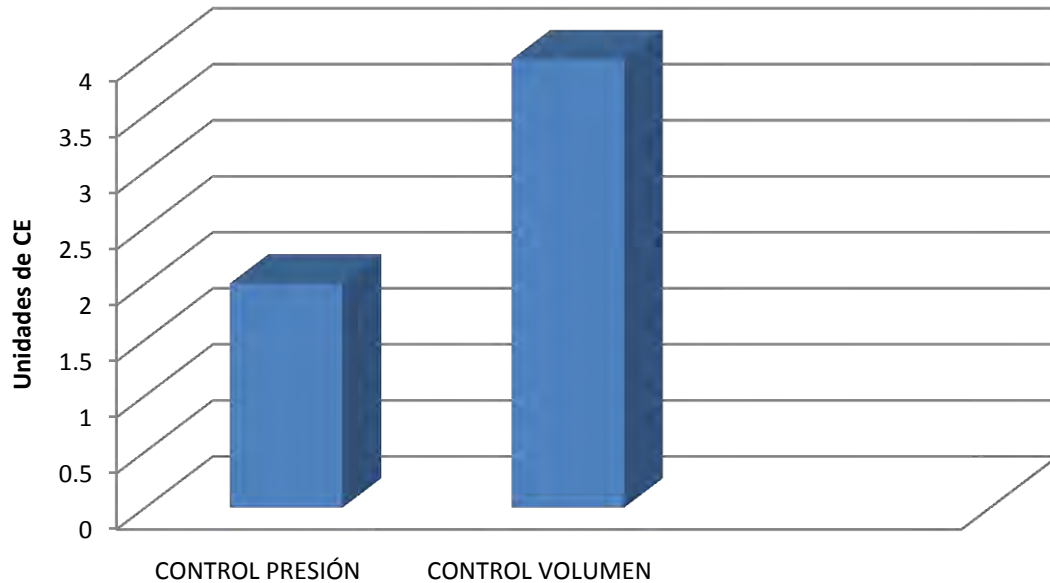
Tabla 4. Variables respiratorias.

	Control presión (n= 10)	Control volumen (n=10)	P
Distensibilidad dinámica, media $\pm$ DS, mL/cmH2O	49.4 $\pm$ 13.69	51.40 $\pm$ 9.64	> 0.001
Pmax, media $\pm$ DS, cmH2O	17.9 $\pm$ 2.07	16.2 $\pm$ 1.87	> 0.001
Volumen corriente inspirado, media $\pm$ DS, mL	563.8 $\pm$ 55.85	385.9 $\pm$ 40.74	<0.001
Volumen corriente espirado, media $\pm$ DS, mL	547.7 $\pm$ 53.44	378.4 $\pm$ 40.24	<0.001

Tabla 5. Composición celular del líquido de lavado bronquioalveolar.

	Control presión (n= 10)	Control volumen (n= 10)	<i>P</i>
Leucocitos PMN, media, $\pm$ DS, x mm <sup>3</sup>	31.0 $\pm$ 26.8	21.5 $\pm$ 13.63	< 0.001
Eritrocitos, media, $\pm$ DS, x mm <sup>3</sup>	21.9 $\pm$ 19.26	10.4 $\pm$ 10.43	<0.001
Células epiteliales, media, $\pm$ DS, x mm <sup>3</sup>	54.2 $\pm$ 56.18	52.7 $\pm$ 46.74	> 0.001

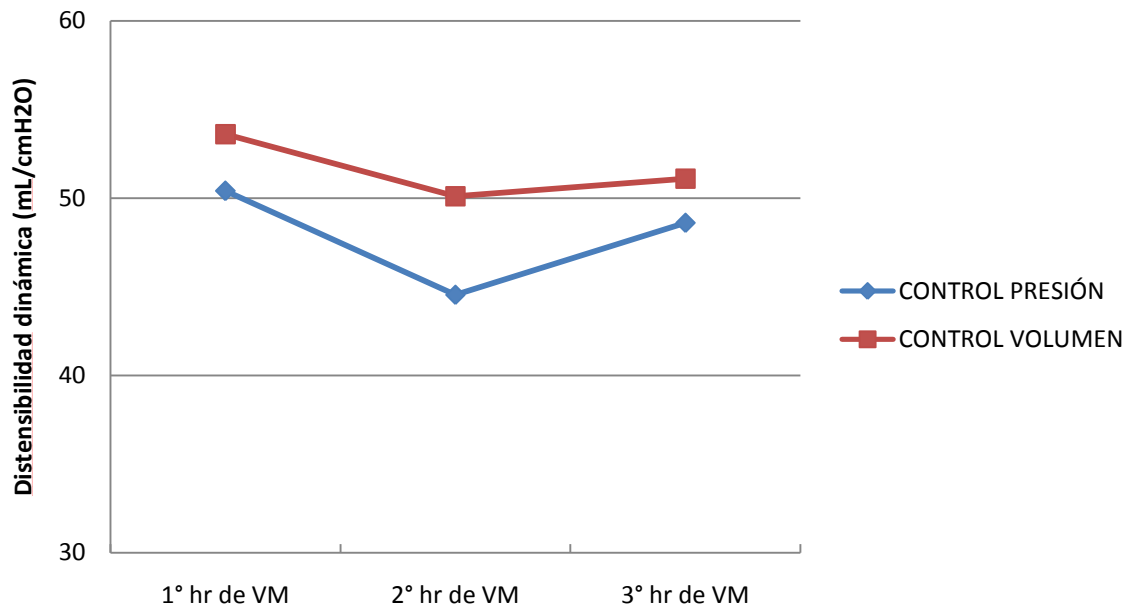
Grafica 1. Unidades transfundidas por grupo de estudio. (La información se encuentra representada en Mediana)



***P* < 0.001**

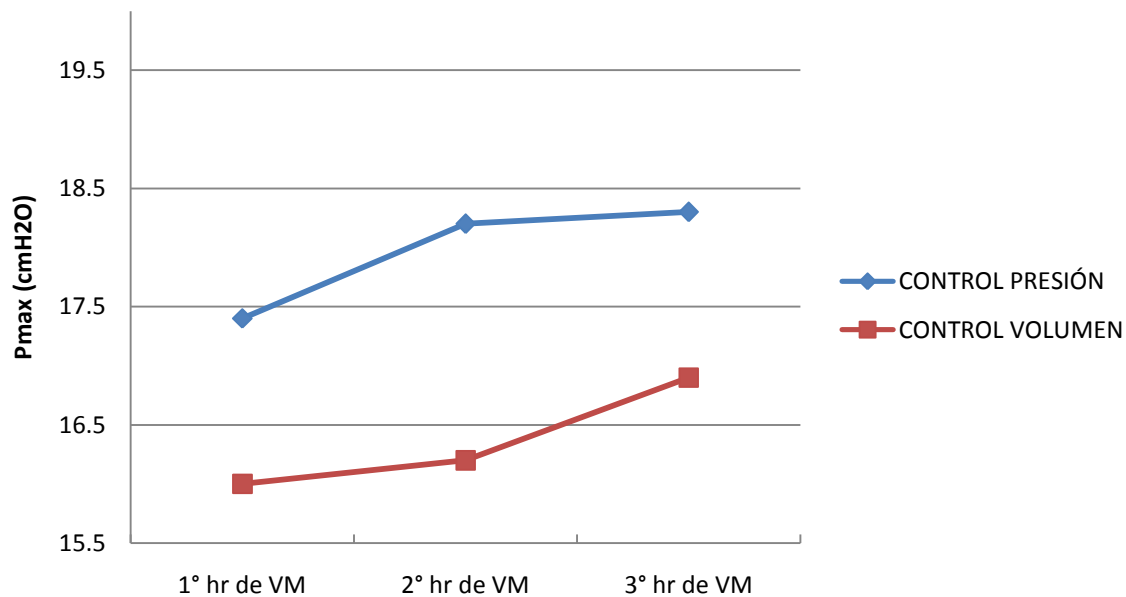


**Grafica 2. Distensibilidad dinámica en ambos grupos de estudio en cada hora de ventilación mecánica (La información se encuentran representada con la media)**



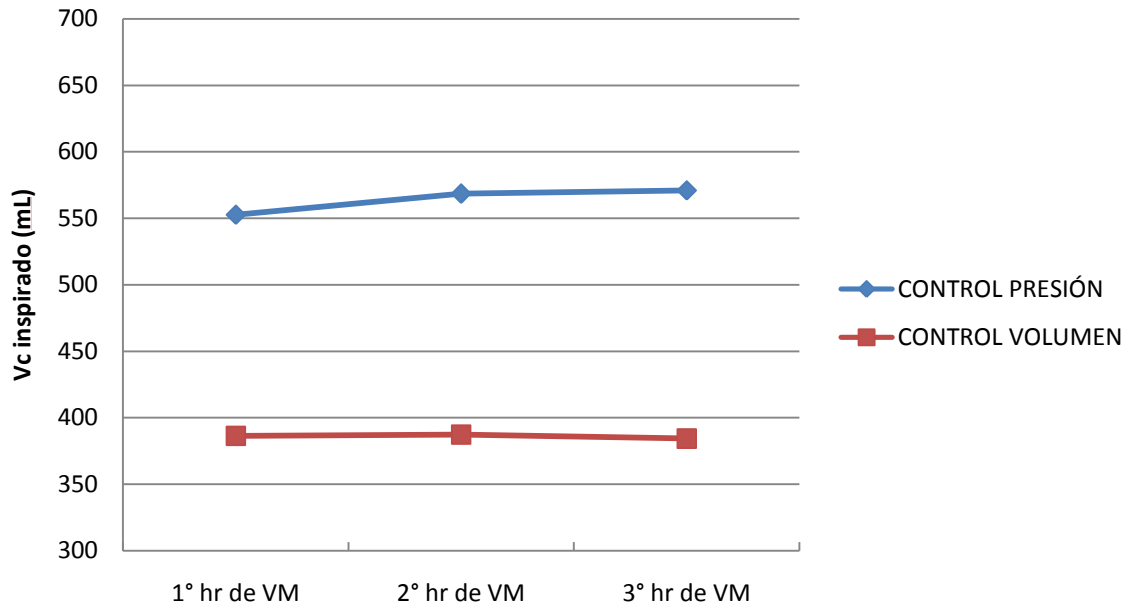
**$P > 0.001$**

**Grafica 3. Presión pico de la vía aérea en ambos grupos de estudio en cada hora de ventilación mecánica (La información se encuentra representada con la media)**



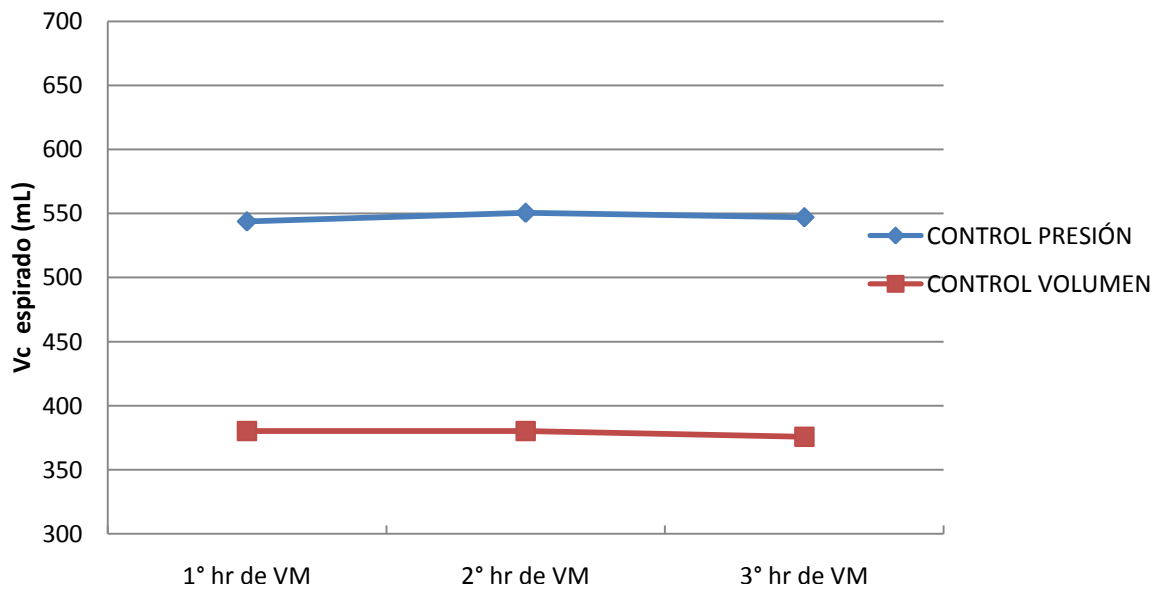
**$P > 0.001$**

**Grafica 4. Volumen corriente inspirado en ambos grupos de estudio en cada hora de ventilación mecánica (La información se encuentra representada con la media)**



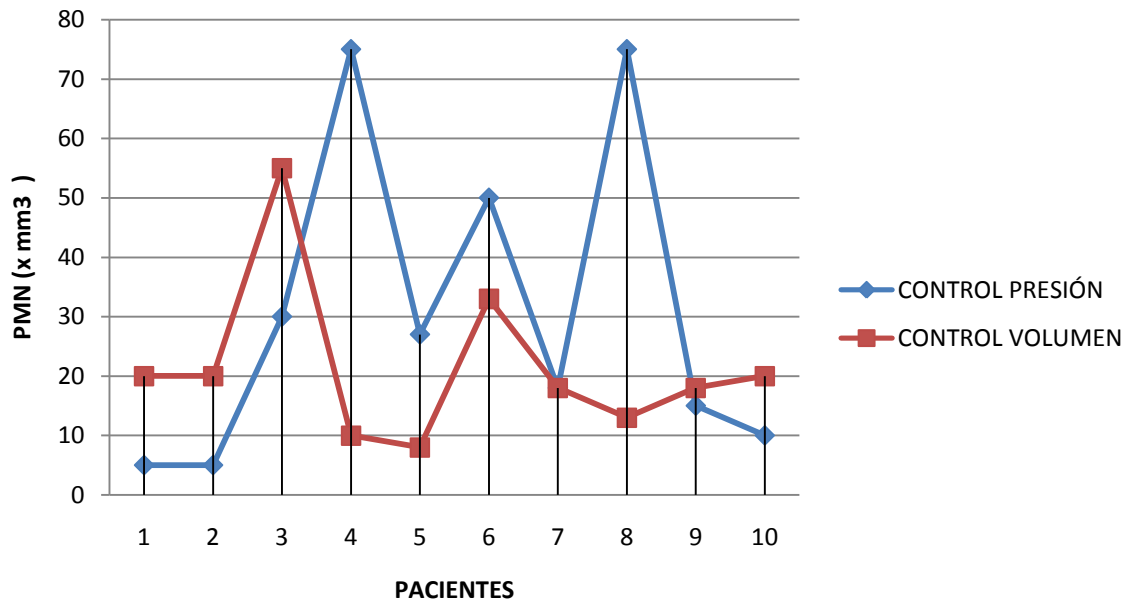
***P <0.001***

**Grafica 5. Volumen corriente espirado en ambos grupos de estudio en cada hora de ventilación mecánica (La información se encuentra representada con la media)**

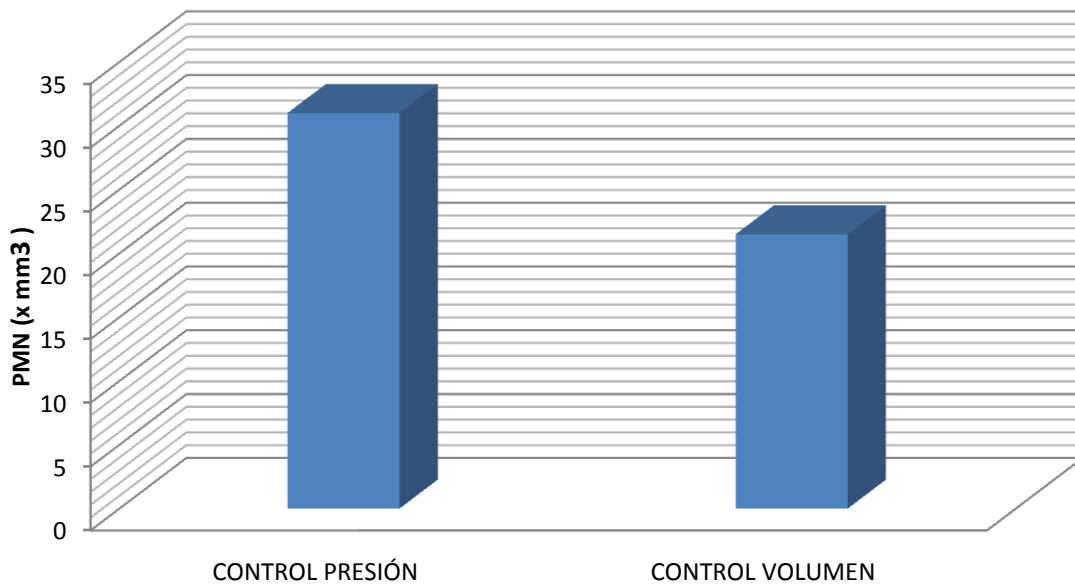


***P <0.001***

**Grafica 6. Cantidad de leucocitos polimorfonucleares encontrados por cada muestra en ambos grupos de estudio**

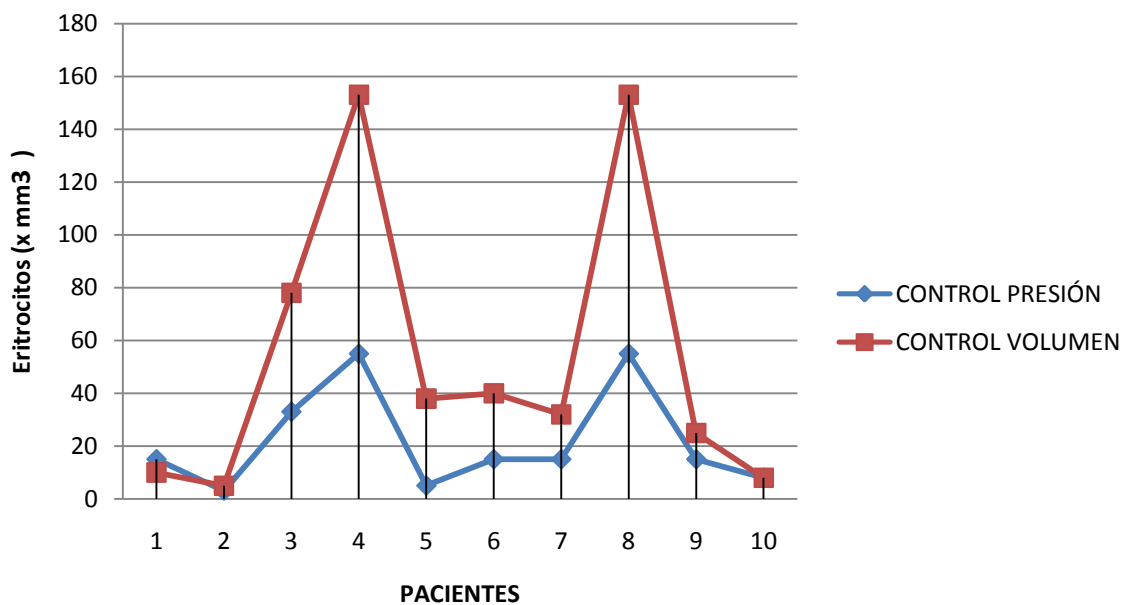


**Grafica 7. Comparación entre ambos grupos de estudio de la presencia de leucocitos polimorfonucleares (La información está representada con la media)**

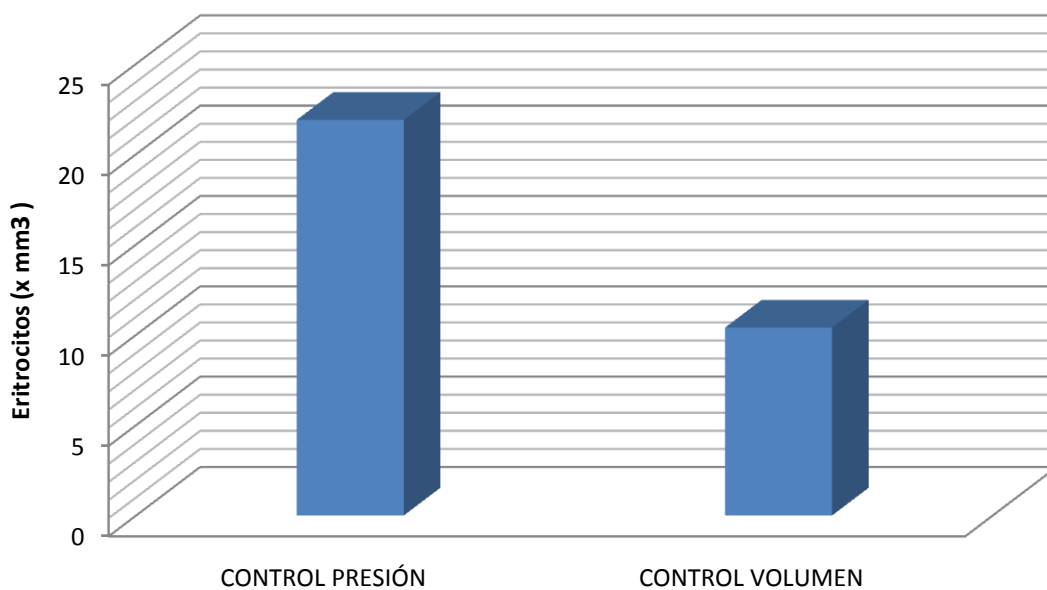


**$P < 0.001$**

**Grafica 8. Cantidad de eritrocitos encontrados por cada muestra en ambos grupos de estudio**

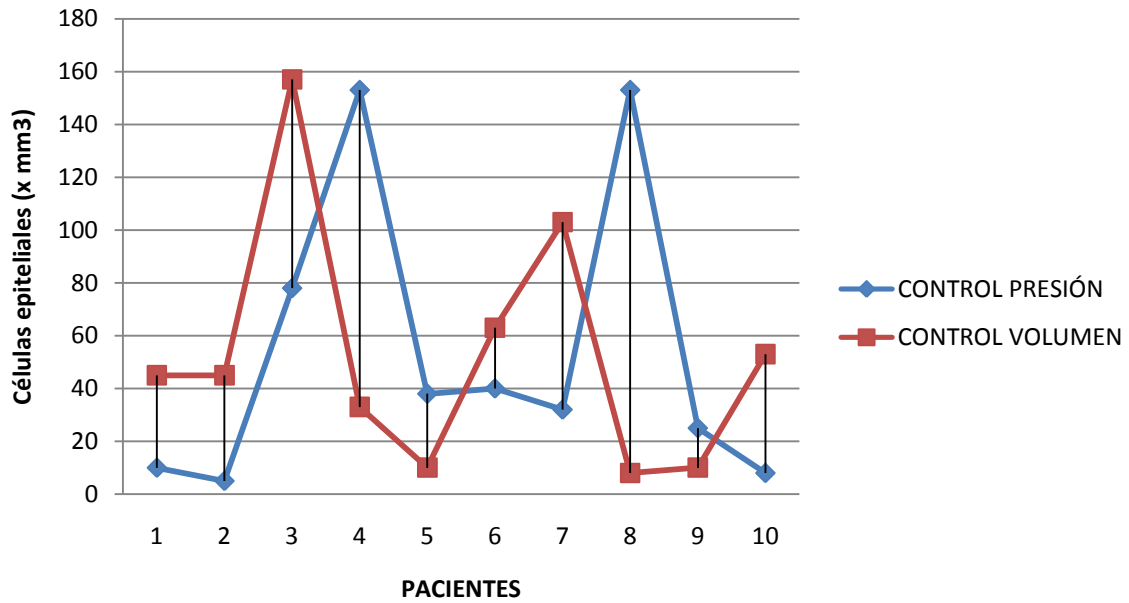


**Grafica 9. Comparación entre ambos grupos de estudio de la presencia de eritrocitos (La información está representada con la media)**

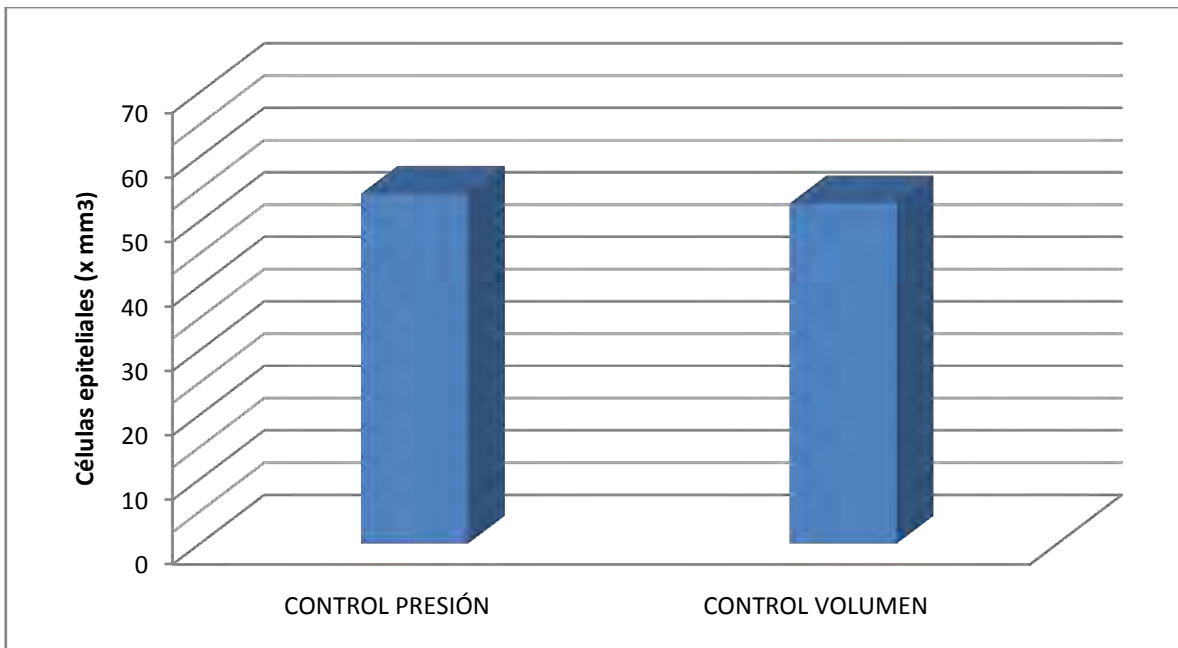


**$P < 0.001$**

**Grafica 10. Cantidad de células epiteliales encontradas por cada muestra en ambos grupos de estudio**

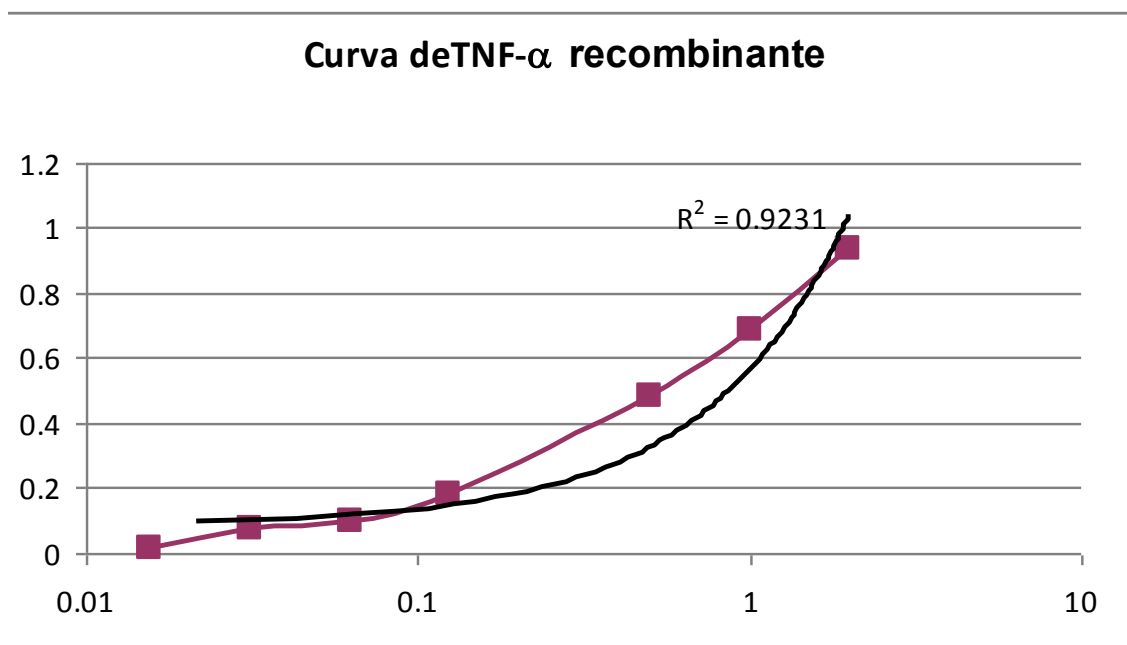


**Grafica 11. Comparación entre ambos grupos de estudio de la presencia de células epiteliales (La información está representada con la media)**

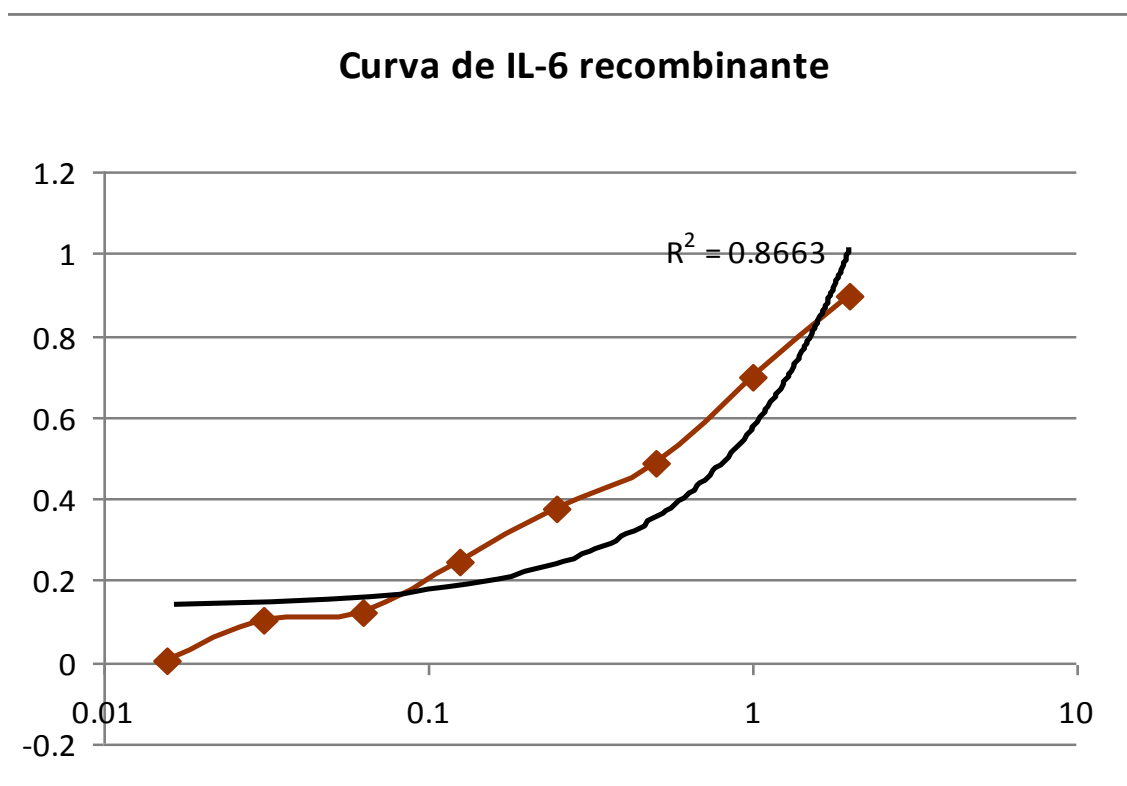


**$P > 0.001$**

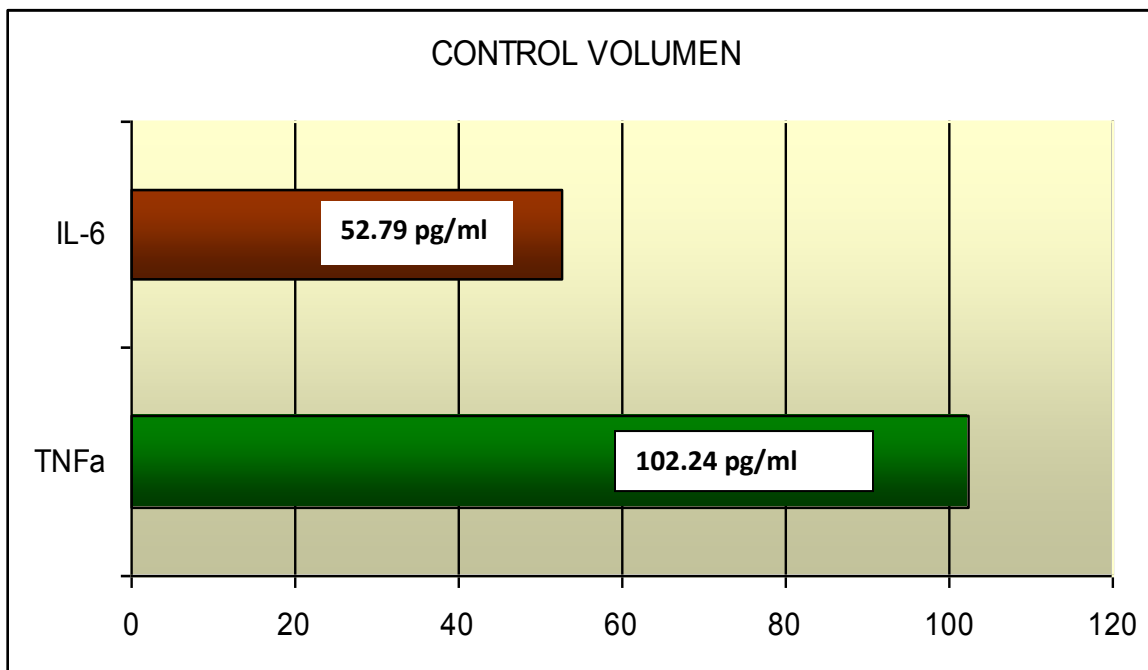
Grafica 12. Representación de la curva de TNF-  $\alpha$  recombinante



Grafica 13. Representación de la curva de IL-6 recombinante



Grafica 14. Cuantificación de citocinas (TNF-  $\alpha$  e IL-6) en el grupo Control volumen (La información está representada con la media)



## ANEXOS

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### **PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA: COMPARACIÓN DE BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN BRONQUIOALVEOLAR CON DOS VARIABLES DE CONTROL DE VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL**

México, D.F. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de 2009.

Se extiende la presente invitación para participar en un estudio de investigación a realizar en el Departamento de Anestesiología del Centro Médico ABC. Dicho trabajo busca identificar cual, de dos variables de control distintas de ventilación mecánica invasiva, requerida para anestesia general, desencadena mayor inflamación pulmonar, determinado por niveles de biomarcadores de inflamación en líquido de lavado bronquioalveolar.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria (o) y de participar o no; su decisión no afectará la atención ni los cuidados médicos a que será sometido en el Centro Médico ABC, así como podrá solicitar la no realización de este estudio en cualquier momento, a pesar de haber firmado este documento, respetándose su decisión. Su participación no le proporcionará ningún beneficio específico, pero si para la obtención de mayor conocimiento en el área. El procedimiento a realizar para obtener la muestra se denomina lavado bronquioalveolar, el cual se obtiene bajo visión directa por Fibrobroncoscopia flexible. Las complicaciones que pudieran presentarse del procedimiento para adquirir la muestra son: Disminución de la Saturación de Oxígeno, Fiebre, Broncoespasmo, Erosión de la mucosa bronquial y reflejo basovagal. Que aunque son raras, ningún procedimiento medico está exento de complicaciones. En caso de haber alguna complicación relacionada al procedimiento, el personal que se encuentra a cargo del cuidado anestésico, está preparado para resolverla. Las molestias y efectos secundarios adicionales a los que podrían presentarse en caso de una anestesia general de rutina, seria la presencia de tos. La participación en el estudio no conlleva remuneración alguna ni genera costo de ninguna especie. La información que se recopile será de carácter confidencial.



Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Centro Médico ABC.

Finalmente me han comentado que el presente estudio ha sido registrado en los comités de Ética e Investigación Institucional con el número: \_\_\_\_\_

En caso de dudas o preguntas relacionadas con el estudio, favor del comunicarse al teléfono:

### **DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO**

Yo \_\_\_\_\_, declaro que he leído este formulario de consentimiento, cuyo contenido me fue explicado a mi entera satisfacción, por lo que ejerciendo mi libre poder de elección y voluntad expresada por este medio, doy mi consentimiento para ser incluido como sujeto en el protocolo investigación titulado: **COMPARACION DE NIVELES DE BIOMARCADORES DE INFLAMACION BRONQUIOALVEOLAR EN DOS MODALIDADES DE VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL.**

México D.F., a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2009.

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma del paciente**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma de testigo 1**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma de testigo 2**

\_\_\_\_\_  
**Dr. Jaime Pablo Ortega García**  
**Investigador Responsable Ced. Prof. 628298**  
**Ced. Prof. De Especialista en Anestesiología 5505160**

### HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Nombre del paciente:	No. de expediente:	Sexo:	Edad:
Fecha: Edo Físico de ASA:	Procedimiento quirúrgico:	Duración de la cirugía: min	Duración en Ventilación Mecánica:  min
Peso:           Kg	Estatura:           cm	IMC:           Kg/m <sup>2</sup>	Alergias:
Comorbilidades:	Leucocitos Preoperatorios: x 1000 mm <sup>3</sup>	Dosis total Fentanilo: µg	Dosis total propofol: mg
Dosis total Cisatracurio: mg	Balance hídrico:       ml	Sangrado: ml	Transfusión: U
Cristaloides: ml	Coloides:           ml	Variable de control VM:  Nariz artificial:	Parámetros de VM: Pi:           cmH2O   Vc: ml FR:           x' Relación I:E: PEEP:       cmH2O   FiO2:

	Presión Sistólica promedi o (mmHg)	Presión Diastólic a promedi o (mmHg)	Frecuen cia Cardiaca promedi o (x')	Frecuenci a Respirato ria promedio (x')	Distensibilid ad Dinámica Promedio (ml/cmH2O)	SpO2 promedi o (%)	EtCO2 promedi o (mmHg)	Pmax promedi o (cmH2O)	Vc inspirad o promedi o (ml)	Vc espirado promedi o (ml)
1° hora										
2° hora										
3° hora										

IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	Polimorfonucleares (x mm <sup>3</sup> )	Eritrocitos (x mm <sup>3</sup> )	Células Epiteliales (x mm <sup>3</sup> )

## BIBLIOGRAFÍA

1. Somerson SJ, Sicilia MR. Historical perspectives on the development and use of mechanical ventilation. *AANA J.* 1992;60(1): 83–94.
2. Grenvik A, Eross B, Powner D. Historical survey of mechanical ventilation. *Int Anesthesiol Clin.* 1980;18(2): 1–10.
3. Slutsky AS. Ventilator induced lung injury: From biotrauma to biotrauma. *Respir Care.* 2005;50(5): 646-659.
4. Rosengart MR. Critical Care Medicine: Landmarks and Legends. *Surg Clin N Am.* 2006; 86: 1305–1321.
5. Matas R. Intralaryngeal insufflations for the relief of acute surgical pneumothorax. Its history and methods with a description of the latest devices for this purpose. *JAMA.* 1900;34: 1468–1473.
6. Dunphy LM. “The steel cocoon.” Tales of the nurses and patients of the iron lung, 1929–1955. *Nurs Hist Rev.* 2001;9: 3–33.
7. Lassen HC. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet.* 1953;1(1): 37–41.
8. Snider GL. Historical perspective on mechanical ventilation: from simple life support system to ethical dilemma. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140: S2–7.
9. Grasso S, Mascia L, Ranieri VM. Asistencia Respiratoria. En: Miller RD, Fleisher LA, Johns RA. *Miller Anestesia.* Madrid, España: Elsevier; 2005: 2811- 2830.

10. Hurford W, Bigatello L. *Massachusetts General Hospital, Cuidados Intensivos*. 3° ed. Madrid, España: Marban; 2001.
11. Marino, P.L. *The ICU Book*. 2°ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins; 1998.
12. Poggi, et al. *Auto PEEP durante la desconexión de la ventilación mecánica*. Barcelona, España: Springer Verlag Iberica; 1995.
13. Navalesi P, Maggiore SM. Positive End- Expiratory Pressure. En: Tobin M.J. *Principles and practice of mechanical ventilation*. 2° ed. New York, Estados Unidos: McGraw- Hill; 2006: 274.
14. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157: 294-323.
15. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2: 319-323.
16. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J*. 2003; Suppl.42: 2s- 9s.
17. Tsuno K, Miura K, Takeya M, et al. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143: 1115-1120.
18. Ramnath VR, Hess DR, et al. Conventional Mechanical Ventilation in Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med*. 2006; 27(4): 601-613.
19. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al. 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.

20. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, et al. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol*. 1989;66: 2364-2368.
21. Haitsma JJ. Physiology of Mechanical Ventilation. *Crit Care Clin*. 2007;23(2): 117-134, vii.
22. Meyer A, Striber M, Fischer S. Advances in Extracorporeal Ventilation. *Anesthesiol Clin*. 2008;26(2): 381-391, viii.
23. Macklin CC. Transport of air along sheaths of pulmonic blood vessels from alveoli to mediastinum. *Arch Intern Med*. 1939;64: 913–926.
24. Donahoe M. Basic ventilator management: lung protective strategies. *Surg Clin North Am*. 2006;86(6): 1389-1408.
25. Eisner MD, Thompson BT, Schoenfeld D, et al. 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.
26. Boussarsar M, Thierry G, Jaber S, et al. Relationship between ventilatory settings and barotraumas in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2002;28: 406–413.
27. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999;116: 9s-15s.
28. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, et al. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA*. 1993; 269:2122-2127.
29. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*. 1970;28: 596–608.

30. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: From barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998;110: 482-488.
31. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest*. 1997; 99: 944-952.
32. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, 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.
33. 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.
34. Chiumello D, Pristine G, Slutsky A S. 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.
35. Held H, Boettcher S, Hamann L, Uhlig S. Ventilation induced chemokine and cytokine release is associated with activation of NfκB and is blocked by steroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163: 711-716.
36. Verbrugge S J, Sorm V. Lung overinflation without positive end expiratory pressure promotes bacteremia after experimental klebsiella pneumonia inoculation. *Intensive Care Med*. 1998;24:172.
37. Nahum A, Hayt J, Schmitz L. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit Care Med*. 1997;25: 1733- 1743.

38. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg*. 2004;98: 775– 781.
39. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology*. 2000;93: 1413–1417.
40. Tsangaris I, Lekka ME, Kitsioulis E, et al. Bronchoalveolar lavage alterations during prolonged ventilation of patients without acute lung injury. *Eur Respir J*. 2003;21: 495–501.
41. Frank JA, Parsons PE et al. Pathogenetic Significance of Biological Markers of Ventilator-Associated Lung Injury in Experimental and Clinical Studies. *Chest*. 2006; 130(6):1906-1914.
42. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, Rana R, St Sauver JL, Lymp JF, Afessa B, Hubmayr RD. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32: 1817–1824.
43. Schilling T, Koziar A, Huth C, Buhling F, Kretzschmar M, Welte T, Hachenberg T. The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesth Analg*. 2005;101: 957–965.
44. Choi G, Wolthuis EK, Bresser P, Levi M, van der PT, Dzoljic M, Vroom MB, Schultz MJ. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive endexpiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. *Anesthesiology*. 2006;105: 689–695.

45. Wolthuis E K, Choi G, Delsing M C, Bresser P, Lutter R, Dzoljic M, Van der Poll T, Vroom M B, Hollmann M, Schultz M J. Mechanical Ventilation with Lower Tidal Volumes and Positive End-expiratory Pressure Prevents Pulmonary Inflammation in Patients without Preexisting Lung Injury. *Anesthesiology*. 2008;108: 46–54.
46. De Conno E, Steurer M P, Wittlinger M, Zalunardo M P, Weder W, Schneiter D, Schimmer R C, Klaghofer R, Neff T A, Schmid E R, Spahn D R, Z'graggen B R, Urner M, Beck-Schimmer B. Anesthetic-induced Improvement of the Inflammatory Response to One-lung Ventilation. *Anesthesiology*. 2009;110: 1316–26.
47. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33:1–6.
48. Husain AN. The lung. En: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC . *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7° ed. Filadelfia, Estados Unidos: Saunders Elsevier; 2004.
49. Giraud O, Molliex S, Rolland C, Lecon-Malas V, Desmots JM, Aubier M, Dehoux M. Halogenated anesthetics reduce interleukin-1  $\beta$  induced cytokine secretion by rat alveolar type II cells in primary culture. *Anesthesiology*. 2003;98: 74–81.
50. Suter D, Spahn DR, Blumenthal S, Reyes L, Booy C, Z'Graggen BR, Beck-Schimmer B. The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin-injured alveolar epithelial cells. *Anesth Analg*. 2007; 104: 638–645.
51. Reutershan J, Chang D, Hayes JK, Ley K: Protective effects of isoflurane pretreatment in endotoxin-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2006;104: 511–517.
52. Modell HI, Cheney FW. Effects of inspiratory flow pattern on gas exchange in normal and abnormal lungs. *J Appl Physiol*. 1979;46(6):1103–1107.



- 53.** Prella M, Feihl F, Domenighetti G. Effects of short-term pressure-controlled ventilation on gas exchange, airway pressures, and gas distribution in patients with acute lung injury/ARDS: Comparison with volume-controlled ventilation. *Chest* . 2002; 122:1382-1388.
- 54.** Esteban A, Alia I, Gordo F, for the Spanish Lung Failure Collaborative Group, et al. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. *Chest*. 2000; 117:1690-1696.