



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**POSGRADO DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA
PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD ANIMAL**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**Efecto de tres modos ventilatorios como único soporte en un modelo experimental de
inflamación sistémica por LPS, en la fisiología pulmonar, histología y hemodinamia.**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD ANIMAL

P R E S E N T A:

Axel Edmundo Guzmán Cedillo

Tutor principal: Dr. Ramón González Camarena (UAM-I)

Comité tutorial: Dr. Edgar Zenteno Galindo (FM-UNAM)

Dr. Felipe Vadillo Ortega (INMEGEN-UNAM)

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO

NOVIEMBRE 2019



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.

DEDICATORIA

A mis padres, que con su apoyo y motivación me impulsan a seguir adelante.

Roxana, gracias a tu amor y apoyo incondicional, eres un pilar importante en mi vida, te amo.

Hasen, mi pequeño, eres el motor de mi vida, te amo hijo.

A mis hermanos. Edgar, PUMAS "Life is short". Yunuen llegamos al nivel más alto, gracias por los consejos y todos los apoyos. Yatzin gracias por siempre regalarme una sonrisa hermanita.

A mis sobrinos, Zab, Azariel, Zair, Zakura.

A mis abuelas Mamá Mariá y Tía Oti, las quiero mucho.

A mis cuñados Cuauhtémoc, Alejandro, Silvia y Tania.

A mis grandes amigos, con los que pase estos momentos de trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A mí querida Universidad Nacional Autónoma de México, por darme todo lo necesario para llegar a ser un profesional y mejor persona

Al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, por forjarme en esta etapa de mi vida y darme las herramientas necesarias.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por el apoyo económico para cumplir mis estudios.

Al Dr. Raúl Olmos Zúñiga, por abrirme las puertas del INER, por su asesoramiento, estímulo y gran amistad, para seguir adelante.

Al Dr. Rogelio Jasso, no encuentro más palabras para agradecer todo su apoyo.

Al comité tutor, Dr. Ramón González Camarena, Dr. Edgar Zenteno, Dr. Felipe Vadillo, por su disposición y sugerencias que cada día mejoraron este trabajo y mi formación.

Al departamento y personal de cirugía experimental del INER, Dra. Claudia, Dra. Matilde, Dra. Avelina, Maestra Mariana, MVZ Sergio, Beto, Marcelino.

I Introducción	
Resumen	1
1. Tipos de choque de acuerdo a una clasificación funcional	3
1.1 Sepsis y Choque séptico	4
1.2 Endotoxinas y LPS	7
1.3 El lipopolisacarido (LPS) en sepsis	8
1.4 Modelos experimentales para sepsis con endotoxinas	9
2. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA)	10
3. Causas de SIRA y su relación con sepsis	11
3.1 Ventilación Mecánica en SIRA	13
4. Modos de ventilación mecánica	13
4.1 Patrón ventilatorio	14
4.2 Ventilación controlada por volumen	15
4.3 Ventilación controlada por presión	16
4.4 Ventilación por liberación de la presión de la vía aérea	17
4.5 Ventilación oscilatoria de alta frecuencia	18
4.6 Lesión inducida por ventilación mecánica (VILI)	19
II Justificación	20
III Hipótesis	21
IV Objetivos	21
1. Objetivos general	21
2. Objetivos específicos	21
V Material y Métodos	22
Análisis estadístico	25
VI Resultados	26
VII Discusión	33
VIII Conclusión	39
IX Bibliografía	40

Resumen

Antecedentes. El tratamiento de la sepsis, es mediante aporte de líquidos y asistencia mecánica ventilatoria (AMV), pero esta última puede dañar la arquitectura, función pulmonar y hemodinamia. Los modos ventilatorios de liberación por presión de la vía aérea (APRV) y ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) favorecen la protección pulmonar y oxigenación, aunque pueden tener efectos adversos sobre la hemodinamia. Objetivo. Comparar el efecto de la AMV en modo de ventilación controlada por presión (VCP), APRV y VAFO como único tratamiento en un modelo porcino de inflamación sistémica inducida por Lipopolisacárido (LPS), sobre los cambios hemodinámicos, gasométricos, mecánica pulmonar (MP) e histología pulmonar. Métodos. En 18 cerdos, se produjo inflamación sistémica inducida por LPS de *Escherichia coli* y recibieron como único tratamiento AMV: Grupo I: VCP, Grupo II: APRV y Grupo III: VAFO. Evaluamos por seis horas la hemodinamia, gasometría, mecánica pulmonar (MP) e histología. Resultados. Posterior al inicio de la AMV, el grupo III, mostró mejor MAP ($p=0.013$, ANOVA-RM). Los grupos II y III presentaron hipertensión pulmonar ($p=0.023$ ANOVA-RM). Gasométricamente, el grupo III mostró mejor glicemia ($p<0.05$ ANOVA-RM) y menor lactato ($p<0.05$, ANOVA-RM). La C_{dyn} disminuyó en el grupo I ($p=0.024$ ANOVA-RM), Paw se incrementó en los 3 grupos, ΔP y WOB_v en los grupos I y II ($p<0.05$ ANOVA-RM). El grupo III mostró menores cambios histológicos ($p<0.05$, Kruskal-Wallis). Conclusión. El modo ventilatorio VAFO como único tratamiento en las fases iniciales de sepsis inducida con LPS en cerdos, favorece el menor deterioro hemodinámico, gasométrico e histológico pulmonar.

Abstract

Background. Sepsis treatment is based on fluid therapy and mechanical ventilation support (MVS), but the former may damage the lung structure, function or hemodynamics. Airway pressure release ventilation (APRV) and high frequency oscillatory ventilation (HFOV) modes favors lung protection and oxygenation, although they may have adverse effects on hemodynamics. Objective. To compare the effect of the MVS on pressure controlled ventilation (PCV), APRV and VAFO mode as the only treatment in a pig model with sepsis over the hemodynamic, gasometric, lung mechanics, and histological changes. Methods. Sepsis was induced in 18 pigs with *Escherichia coli* lipopolysaccharide (LPS) and received only MVS as treatment: Group 1: PCV; Group II: APRV;

Group III: HFOV. Hemodynamic parameters, gasometric values, lung mechanics and histology was assessed for 6 hours. Results. After MVS was initiated, group III showed a better MAP ($p=0.013$, ANOVA-RM). Groups II and III presented with pulmonary hypertension ($p =0.023$ ANOVA-RM). Group III had a better glycemia ($p<0.05$ ANOVA-RM) and lower lactate levels ($p< 0.05$, ANOVA-RM). The Cdyn decreased in group I ($p=0.024$ ANOVA-RM), Paw increased in the three groups; ΔP and WOBv increased in groups I and II ($p< 0.05$ ANOVA-RM). Group III showed fewer histological changes ($p< 0.05$, Kruskal-Wallis). Conclusions. The HFOV mode as the only treatment during the initial stages of LPS induced sepsis in pigs favors a less hemodynamic, gasometric, and histologic pulmonary deterioration.

I. Introducción

La sepsis es la disfunción orgánica ocasionada por la respuesta desmedida del paciente hacia una infección, la cual puede evolucionar a choque séptico. Por lo tanto la gravedad que presenta el organismo ante esta agresión, se caracteriza por hipotensión severa, hipoxia tisular y alteración en el metabolismo, lo cual se conoce como choque o *shock*. Hipócrates fue el primero en describir los signos y síntomas del choque, en adición, el término choque fue utilizado por primera vez en 1737 por el médico Henri Francois Le Dran;^{1,2} en el cual describió el deterioro gradual de un paciente posterior a un trauma mayor. Los doctores Morris y Warren en 1867 y 1895, respectivamente, popularizaron el término “*shock*” en Inglaterra en sus tratados nombrándolo como “La pausa antes de la muerte”, coincidiendo en describir una falla circulatoria general en la que se presentan diferencias notables en el volumen sanguíneo y el cauce vascular.²

El choque involucra la disminución del suministro de oxígeno, aumento en el metabolismo anaeróbico y acidosis láctica, que provocan la activación de respuesta inflamatoria y eventual disfunción orgánica, producida por un déficit fisiológico en la circulación sanguínea. Por lo que, a la fecha se ha investigado el choque y sus diversos orígenes, para comprender y tratar este padecimiento.³⁻⁶

1. Tipos de choque de acuerdo a una clasificación funcional

El diagnóstico de choque se establece cuando se detecta por hipotensión, taquicardia, oliguria, hipertermia y alteraciones en la conciencia.²⁻⁴ El choque se clasifica según el origen en; hipovolémico, cardiogénico, obstructivo y distributivo.²

El choque hipovolémico es originado por volumen circulante disminuido, que se puede explicar por pérdida de líquidos y hemorragia.⁷ La pérdida de líquidos y electrolitos tiene diversas causas como; vómito, diarrea, diabetes, sudor excesivo, fiebre elevada, quemaduras y sepsis. Por otra parte, la causa por hemorragia se limita a traumatismo, cirugías y sangrado gastro-intestinal.^{2,4}

El choque cardiogénico, originado por una insuficiencia del miocardio produce la falta de suministro de oxígeno debido a la disminución del gasto cardiaco y alteración del volumen sanguíneo circulante, puede ser causado por miocarditis, cardiomiopatías, arritmias agudas y obstrucción ventricular.^{4,7}

Por contraste, el choque obstructivo, producido por la oclusión del flujo sanguíneo hacia y desde el corazón,² ocasionado, por ejemplo; Neumotórax a tensión, tamponada cardiaca y embolia pulmonar.^{4,8} Adicionalmente en estos tipos de choque se presenta edema pulmonar de origen hidrostático, es decir, los cambios en factores de presión capilar e intersticial generan la salida de líquido hacia los espacios extravasculares, intersticiales y espacio alveolar.⁹

El choque distributivo generado por reparto deficiente del volumen circulante, es ocasionado por anomalías en el tono vasomotor periférico, el cual produce vasodilatación, con ello un aumento en el volumen venoso y la disminución de la presión arterial.² La presión media sistémica o presión arterial media (PAM) es aquella que se conoce como la presión de perfusión de los órganos, la cual se encuentra relacionada al gasto cardiaco (GC), las resistencias vasculares sistémicas (RVS) y la presión venosa central (PVC), las cuales al disminuir pierden el equilibrio de las presiones que dependen del volumen sanguíneo y del tono vascular del músculo liso dado por el sistema venoso.¹⁰ El choque distributivo abarca otros tipos de choque como anafiláctico y neurogénico, así como también en sepsis.²

El choque séptico se caracteriza por manifestaciones como hipovolemia y falta de distribución de volumen igual que en choque hipovolémico y obstructivo, sin embargo, también un choque cardiogénico pudo originarse por la circulación de factores depresores del miocardio durante la sepsis,² por lo tanto, el choque séptico puede investigarse y considerarse en una categoría propia.

1.1. Sepsis y Choque séptico

La sepsis se reconoce como la respuesta inflamatoria sistémica exacerbada a una infección,^{11,12} la cual puede presentar dos extremos de respuesta, una cargada a un lado pro inflamatorio con mayor número de células promotoras como: neutrófilos, macrófagos y células dendríticas así como, el incremento de citocinas pro inflamatorias,¹³ principalmente IL-1 β y TNF- α las cuales llegan a un pico a las 8 horas [14] y en la otra mano, una nula o poca respuesta inmunológica en la que predominan células del tipo supresor como: células supresoras de origen mieloide, macrófagos y células T reguladoras,¹³ con el incremento de citocinas anti inflamatorias como IL-10,¹⁴ por lo que, se puede considerar como célula intermediaria al macrófago, cuya disfunción llevará a uno de estos extremos durante la sepsis, como se resume en la figura 1.

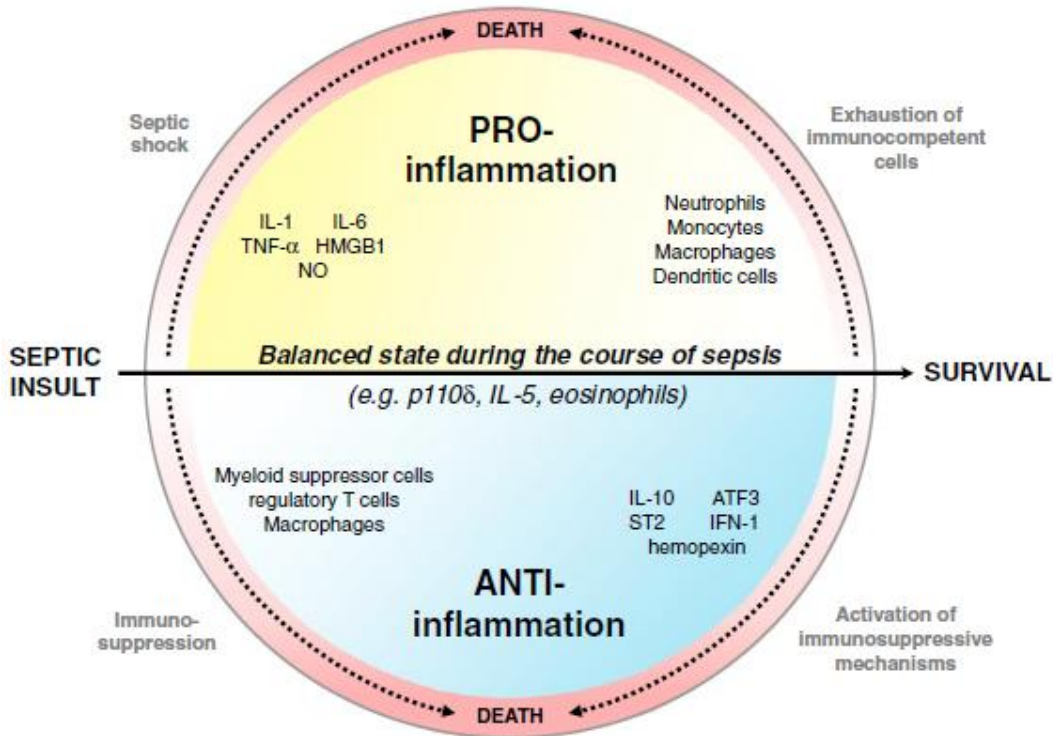


Figura 1. Inmunología de la sepsis. La figura muestra los extremos de la respuesta inmune que pueden llevar a la muerte del paciente durante la sepsis. Imagen obtenida de Weber et al.¹³

Las causas de este desequilibrio no han sido aclaradas aún, por lo que, para comprender esto, primero se debe identificar la causa de la infección, las cuales en la mayoría de los reportes han identificado diversos agentes infecciosos como: bacterias, parásitos (principalmente protozoarios) virus y hongos.^{15,16}

Dentro de los principales agentes infecciosos, se reportan los de origen bacteriano. El mecanismo exacto y las diferencias entre las especies de bacterias, Gramm positivas (GP) o negativas (GN) determinarán el mecanismo infeccioso durante la sepsis, ya que las bacterias GN han sido señaladas con la mayor incidencia en pacientes con sepsis y choque séptico,¹⁷ sin embargo, las infecciones por GP y GN pueden provocar diferentes niveles de mediadores que afectan, tanto al microorganismo como al huésped, además que ambos microorganismos pueden inducir diferentes patrones inflamatorios en el huésped,¹⁸ como una respuesta más lenta en el caso de GP contra GN, pero con una similar disfunción orgánica en el huésped,¹⁹ lo que puede llevar a una infección generalizada en el organismo, afectando diferentes órganos y su función, estos microorganismos mas allá de solo colonizar los orgnos, también ocasionan una respuesta inflamatoria sistémica (Figura 2 y 3).

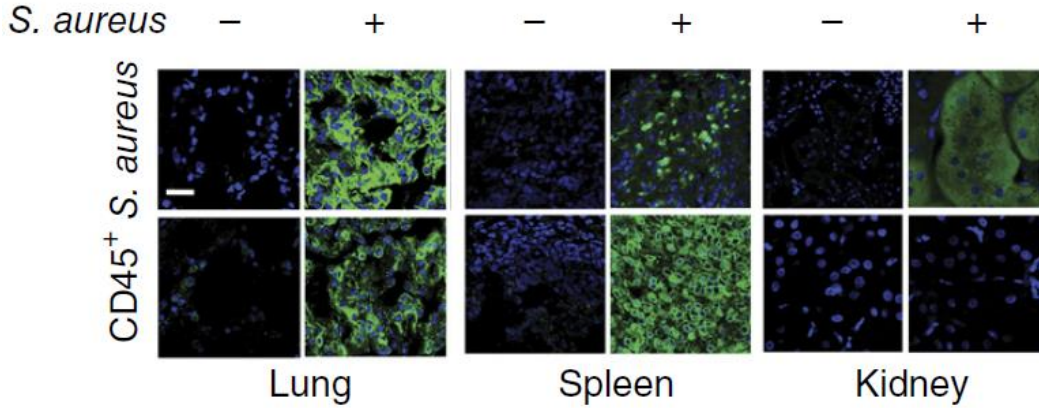


Figura 2. Inmunofluorescencias de pulmón, riñón y bazo, obtenidas de ratas sanas e inyectadas intraperitoneal con *Staphylococcus aureus* en la que muestra la presencia de la bacteria GP en dichos órganos y la migración de leucocitos CD45+. Imagen obtenida de Kang et al.²⁰

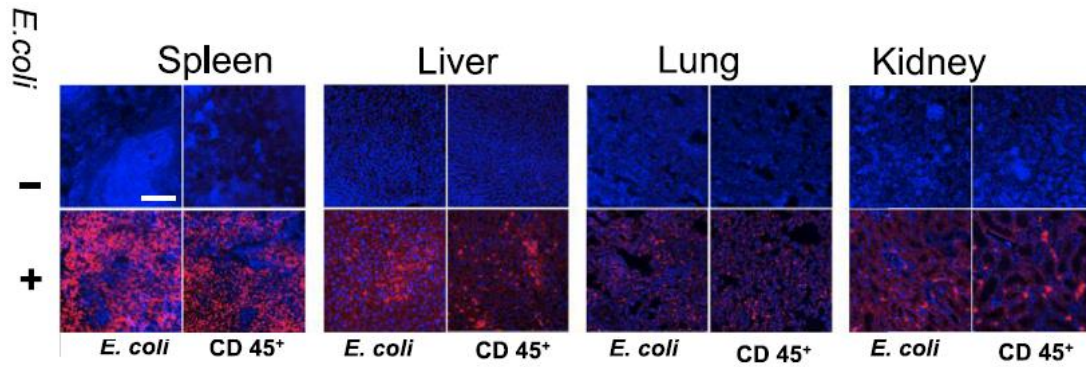


Figura 3. Inmunofluorescencias de bazo, hígado, pulmón y riñón, obtenidas de ratas sanas e inyectadas intraperitoneal con *Escherichia coli* en la que muestra la presencia de la bacteria GN en dichos órganos y la migración de leucocitos CD45+. Imagen obtenida de Didar et al.²¹

El choque séptico se reconoce como la complicación de sepsis, en la que el paciente requiere de fármacos vasopresores para mantener la presión arterial, así como, mantener hiperlactatemia (> 2 mmol/L).^{11,12}

Durante la infección por GN se desencadena una disfunción metabólica y circulatoria aguda por liberación de endotoxinas, a esto se conoce como choque endotóxico o endotoxicosis.²²⁻²⁴ Por lo tanto, el choque séptico puede presentarse por endotoxemia, un choque endotóxico, por lo que puede ser utilizado como análogos.

En el choque séptico y endotóxico presentan los mismos signos y síntomas como; hipertermia o hipotermia, taquicardia, hipotensión, oliguria.^{2,4} En la respuesta metabólica y hemodinámica del organismo se describen a lo largo del choque dos fases; La fase Inicial donde encontramos taquicardia, resistencia vascular disminuida, así como la movilización de sustratos metabólicos, por lo que encontramos hiperglucemia y ácidos grasos libres.^{6,25} En la fase final bradicardia, hipotensión refractaria a agentes vaso-activos y aumento de la resistencia vascular [6]. A su vez, el suministro de sustratos metabólicos disminuye, en consecuencia, en hipoglucemia, hipoxia y acidosis metabólica que terminan en un estado de síndrome de disfunción o falla orgánica múltiple (SDOM).^{2,4,25} A su vez al ser liberada la endotoxina se exponen un daño a los capilares vasculares pulmonares, incluyendo acumulación leucocitaria, edema pulmonar inflamación pulmonar grave, síndrome de respuesta inflamatoria aguda (SIRA) y muerte.²⁶

1.2 Endotoxinas y LPS

El LPS son polímeros compuestos de ácidos grasos y cadenas de oligosacáridos o polisacáridos, las cuales conforman parte de la pared externa de las bacterias GN.^{22,27} Al ser aislado y administrado reproduce la fisiopatología del choque, por lo que es común utilizar LPS purificado para el estudio en modelos experimentales de choque séptico.²⁶ Como se puede apreciar en la Figura 4, la presencia de LPS en diferentes organos.

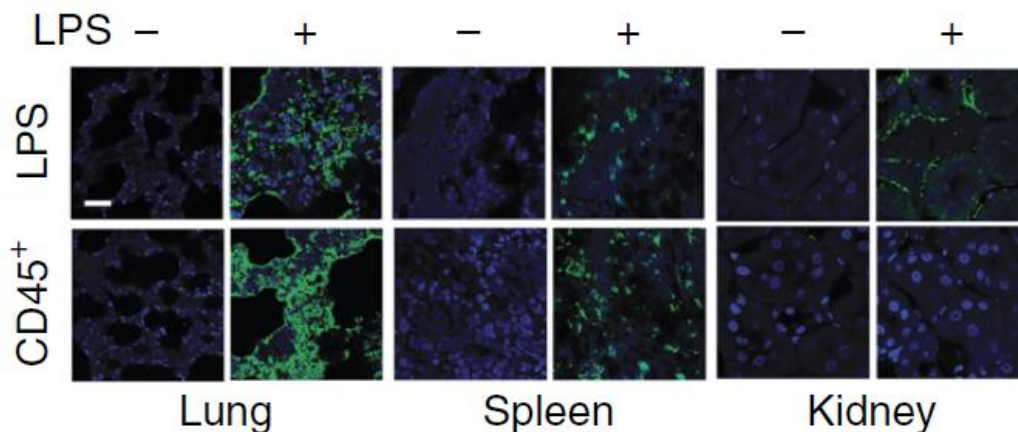


Figura 4. Inmunofluorescencias de pulmón, riñón y bazo, obtenidas de ratas sanas e inyectadas de forma intra venosa con LPS de *Escherichia coli* en la que muestra la presencia del LPS en dichos órganos y la migración de leucocitos CD45+. Imagen obtenida de Kang et al.²⁰

1.3 El lipopolisacárido (LPS) en sepsis

El LPS, durante sepsis ha reportado varias moléculas de unión, segundos mensajeros y producción de citosinas. El LPS, cuya actividad biológica se debe a la parte lipídica, interactúa con un receptor anclado a la membrana; CD14, propio de macrófagos y neutrófilos, el cual no posee una porción citoplasmática. La proteína de unión al lipopolisacárido (LBP), sintetizada en el hígado, prepara la unión del LPS con el CD14, por otra parte, no todas las células presentan CD14 como el endotelio, por lo que se ha descrito interacción de LBP-LPS por medio de un receptor soluble de CD14 (sCD14) por lo tanto, el complejo LBP-LPS-sCD14 pudiera ser el que interactuó con células endoteliales.²⁸

La activación celular que resulta de la formación del complejo CD14-LPS es resultado de la interacción de moléculas que interactúa con la membrana celular y el CD14, ya que este carece de una porción interna.²⁷ Además, Ingalls y Golenbock²⁹ demostraron que por medio del CD14 las bajas concentraciones de LPS ($<1 \mu\text{g ml}^{-1}$) indujeron activación celular, sin embargo, altas concentraciones de LPS estimularon la activación celular por diferentes vías, siendo descritas en su investigación el complejo CD11/CD18 y el receptor tipo Toll 2 (TLR2). Mientras que la señalización citoplasmática Sweet y Hume³⁰ indicaron la participación de la proteína cinasa C y la proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK) así como sus isoformas; la cinasa reguladora de señales extracelulares p42 (Erk2), p44 (Erk1) y la proteína de unión específica de citocinina p38 (CSBP) como moléculas envueltas en la activación celular. Adicionalmente la producción de citocinas inducida por LPS, requieren la activación de los factores de transcripción como; factor nuclear $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$) y el factor nuclear de interleucina-6 (NF-IL-6) los cuales se relacionan en la transcripción de genes de citocinas, moléculas de adhesión y la sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOs).²⁸ Poltorak et al³¹ reportaron que la ausencia de TLR-4 en ratones, produjo una resistencia a la acción de LPS, pero fueron más susceptibles a infección por GN, por lo que el TLR4 es considerado la proteína adaptada en mamíferos para el reconocimiento de LPS a través de la membrana plasmática, en conjunto a CD14 y TLR2.

La regulación de la expresión de citocinas durante sepsis ocurre a varios niveles, incluyendo la codificación de ARNm, sin embargo, su corta duración y la interacción con elemento rico en Adenilato-Uridilato (ARE),²³ promueven su degradación citoplasmática,³² lo que en algunos casos evita la translocación proteica [33]. Al contrario, la ausencia de AREs produce desordenes en la inflamación como lo reportaron en sus investigaciones en ratones *Knock-out* Kontoyiannis et al,³⁴

los cuales consiguieron sobre expresión de factor de necrosis tumoral (TNF- α) que se manifestó con artritis y enteritis tipo enfermedad de Crohn.

1.4 Modelos experimentales para sepsis con endotoxinas

La reproducción de la respuesta biológica *in vivo* o *in vitro* por medio de modelos experimentales de choque séptico han permitido utilizar diferentes especies animales como; cerdos,^{24,26,35} perros,³⁶ ovejas,²⁶ ratas y ratones,^{23,37-39} entre otros. Así como el uso de poblaciones celulares como; Pneumocitos, macrófagos, monocitos y células renales de embrión humano.⁴⁰ Por lo que es posible evaluar la respuesta específica de cada población celular.

Los modelos experimentales permiten estudios simples y rápidos de realizar, así mismo los hallazgos encontrados permiten ser probados en humanos,^{26,41} en adición la posibilidad de obtener mayor número de repeticiones por tratamiento.

La sensibilidad al efecto del LPS es diferente entre especies, razón por la que, es un factor a considerar en el diseño experimental, ya que se han reportado diferentes propiedades en especies como ovejas y cerdos quienes presentan hipertensión pulmonar y disfunción ventricular derecha en respuesta a la endotoxemia en fases iniciales.²⁴ Sin embargo, se ha obtenido en ovejas una eliminación rápida del LPS en la circulación sistémica a diferencia de la localizada en pulmones, en el cual tiende a acumularse.⁴² Así mismo los cerdos pueden reproducir disfunción orgánica múltiple incluso sin hipertensión pulmonar inmediata que desencadene en falla cardíaca.²⁴

La administración de LPS puede realizarse por vía intranasal, peritoneal, intratraqueal y endovenosa,^{23,24,35,37,43} lo cual puede determinar el tiempo de respuesta en choque séptico de 2 a 24 h,⁴⁴ en la cual el efecto será más rápido con la administración sistémica de LPS.²⁴ Por el contrario, la administración inhalada requiere de dosis y tiempo mayores.⁴⁴

Una alternativa a la administración de LPS para inducir choque séptico es por medio de la producción de isquemia y reperfusión de la arteria mesentérica por 30 min y liberada posteriormente o incluso por medio de cecotomía se obtiene un bolo fecal y se adhiere a pared abdominal.²⁵ El cierre total del ciego, y punción posterior induce Sepsis a las 24 h.⁴¹

El uso de modelos experimentales en choque séptico permite comprender la fisiopatología, estudiar interacciones moleculares que se producen y realizar evaluaciones de marcadores de

daño sistémico y pronóstico. A su vez estos estudios permiten la valoración de tratamientos alternos para ofrecer una alternativa en la práctica clínica.

2. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA)

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) se caracteriza por la pérdida de tejido pulmonar funcional, por lo tanto la capacidad de distribuir el flujo sanguíneo a áreas con buena ventilación y perfusión se ve disminuida,^{45,46} esto fue publicado en la conferencia Consenso entre Europa y América (AECC) durante 1994; la clasificación del SIRA y de una lesión pulmonar aguda (LPA), que tenían como base la relación dada entre la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y la fracción inspirada de Oxígeno (FiO_2), en la cual LPA era considerada un versión menos severa de SIRA,^{47,48} esta clasificación mencionaba una relación PaO_2/FiO_2 superior a 300 para considerar un pulmón sano. Al disminuir los 300 y si la paca de rayos X del tórax presentaba infiltrados bilaterales y una presión de oclusión de la arteria pulmonar (PW) se mantenía por debajo de 18 mmHg se consideraba LPA, sumado a esto si la relación PaO_2/FiO_2 era menor a 200 se diagnosticaba como SIRA.^{5,47} Sin embargo, esta clasificación resulto ser poco conveniente ya que no consideraba diversos factores entre los que resalta: diversidad en interpretación de la placa de rayos X de tórax, ya que solo toma en cuenta infiltrados bilaterales,^{45,49} no obstante, la falta de considerar efusiones, colapso pulmonar o atelectasias y nódulos, reducía la confiabilidad, en adición la relación PaO_2/FiO_2 puede alterarse por el manejo ventilatorio como puede ser la FiO_2 en especial cuando se utiliza presión positiva al final de la inspiración (PEEP) [49], así mismo, la PW es modificable por una terapia elevada de líquidos o por el incremento en la presión de la vía aérea.⁴⁵

Los problemas antes citados en la clasificación clínica de SIRA y LPA llevaron a una nueva categorización la cual engloba ciertas variables que ayudan al clínico a un mejor diagnóstico y tratamiento, por lo que incluye, hipoxemia, origen del edema, anormalidades radiológicas y daño fisiológico adicional.

El SIRA puede ser considerado un modelo variado, ya que existe una lesión pulmonar asociada a inflamación lo que permite un incremento en la permeabilidad y pérdida de la función en zonas del pulmón y con ello una disminución en la distensibilidad o “compliance” (*compliance*) pulmonar (C_{RS}) con características morfológicas como; edema pulmonar, inflamación hemorragia alveolar y membrana hialina.⁴⁵ Por lo tanto, el *Journal of american medical association* (JAMA) en Berlín 2012 propuso una nueva clasificación de la gravedad de SIRA con base en el grado de hipoxemia;

Leve $PaO_2/FiO_2 \leq 300$, moderado $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ y grave ≤ 100 más cuatro variables auxiliares a considerar: severidad radiográfica, distensibilidad pulmonar, nivel de PEEP y la cantidad de volumen expirado por minuto (Cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de SIRA de acuerdo al *Journal of american medical association* Berlín (2012).

SIRA			
	LEVE	MODERADO	SEVERO
TIEMPO	Se considerada agudo con una semana de conocimiento clínico del daño pulmonar o nuevo/incremento de signología respiratoria		
HIPOXEMIA	$PaO_2/FiO_2 \geq 201-300$ con $PEEP/CPAP \geq 5$	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ $PEEP \geq 5$	$PaO_2/FiO_2 \leq 100$ $PEEP \geq 10$
ORIGEN DEL EDEMA	La falla respiratoria no debe ser originada por falla cardiaca o sobrecarga en la terapia de líquidos		
ANORMALIDADES EN IMAGEN*	Opacidades Bilaterales	Opacidades Bilaterales	Opacidades en al menos tres cuadrantes
DAÑO FISIOLÓGICO ADICIONAL	N/A	N/A	$V_{E\text{Corr}} > 10$ L/min o $C_{RS} < 40$ ml/cmH ₂ O

*placa de Rayos X del tórax y/o tomografía axial computarizada

Cuadro obtenido de Rubinfeld.⁴⁵

3. Causas de SIRA y su relación con sepsis

Las causas de SIRA pueden clasificarse de forma directa (pulmonar o primaria) e indirecta (extrapulmonar o secundaria), en la primera se encuentran; Pneumonías, Broncoaspiración, lesión por inhalación, y ahogamiento, en resumen se presenta un daño directo al parénquima pulmonar, esto conduce a la activación de neutrófilos y macrófagos, lo que continua con una inflamación intra-pulmonar, el daño pulmonar puede ser localizado, lo que permite notar edema, inflamación por infiltración de neutrófilos, deposición de fibrina y agregación de eritrocitos.⁴⁷

Al existir un origen indirecto las causas principales son; sepsis grave de origen no pulmonar, traumatismo severo, quemaduras severas y choque no cardiogénico,⁴⁷ lo anterior afecta de forma indirecta a las estructuras de la membrana alveolo-capilar, esto se debe a un daño a la célula

endotelial sistémica y pulmonar, lo que con lleva a un aumento en la permeabilidad, edema, congestión vascular e intersticial, por lo que afecta el espacio alveolo-capilar.^{47,50,51} En si los factores que incrementan el riesgo de SIRA, son similares y capaces de provocar el SIRS, y su evolución a SDOM.

La presencia de edema pulmonar debido al aumento en la permeabilidad del endotelio, produce simultáneamente un incremento de la resistencia vascular pulmonar como consecuencia a un proceso adaptativo del pulmón a la hipoxemia, esto es porque las arterias pulmonares sufren una vasoconstricción, y de esta forma una redistribución del flujo sanguíneo de áreas pobremente ventiladas en dirección a áreas mejor ventiladas, lo que disminuye el corto circuito o *shunt* y de esta forma mejorar el intercambio gaseoso.^{5,51}

La contracción de las arteriolas pulmonares durante la hipoxia difiere de las sistémicas, las cuales tienden a dilatarse, este fenómeno es regulado por el endotelio y diversos factores dependientes e independientes de Calcio (Ca^{2+}) así como canales dependientes de potasio (K^+) los cuales son sensibles a la ausencia de Oxígeno (O_2) y Ca^{2+} .⁵²⁻⁵⁴

La vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH) genera un aumento en la concentración de óxido nítrico (ON) el cual funciona como dilatador en vasos sanguíneos sistémicos, por medio de la disminución del Ca^{2+} intracelular,^{52,54} lo que ocasiona una relajación del musculo liso de los vasos sanguíneos, durante sepsis, lo que conlleva a una hipotensión a veces refractaria a terapia de líquidos y sustancias vasomotoras,⁵² por otra parte el aumento de la arginasa, sintetizada por el endotelio, es estimulada por LPS.⁵⁴ La producción de la enzima sintetizadora de ON inducida (iON) se incrementa más que otro tipo de enzimas sintetizadoras de ON, es importante recalcar que iON es independiente de la concentración de Ca^{2+} , sumado a esto la liberación sistémica de la prostaciclina (PGI_2) coadyuva a la vasodilatación.⁵² Por el contrario durante la VPH son liberadas endotelinas (ET-1, ET-2 y ET-3)^{52,54} y el tromboxano (TXA_2) son vasoconstrictores de las arteriolas pulmonares e incrementa la permeabilidad pulmonar, en sí la PGI_2 y el TXA_2 son derivados del ácido araquidónico y de la acción de las enzimas; ciclooxigenasa tipo II (COX-2) y tromboxano sintetasa, las cuales son formadas bajo estimulación y por lo general están ausentes de tejidos y un persuasión como la inflamación fomenta su síntesis, en si la acción de la COX-2 bajo hipoxia es incierta, sin embargo las prostaglandinas actúan de acuerdo al tamaño de la arteria.⁵² Sumado a esto, durante la VPH, se liberan otros compuestos similares a las prostanglandinas, los Isoprostanos, que son sintetizados por una vía a alterna a COX y pueden ser liberados bajo

condiciones de estrés oxidativo, por lo tanto se presenta una molécula con actividad vaso constrictora como dilatadora, dentro de estos se describe al 8-isoPGF 2α , cuyo efecto constrictor es inhibido por antagonistas del receptor de tromboxano y en la otra mano el efecto dilatador es estimulado por el ON, por lo que en condiciones normales se comporta como un vasodilatador y en condiciones pro oxidantes, como sepsis, actúa como vasoconstrictor.^{52,53}

3.1 Ventilación Mecánica en SIRA

La pérdida funcional del pulmón durante SIRA involucra la necesidad de utilizar tratamientos para recuperar o evitar un mayor daño al aparato respiratorio, en el cual destaca la ventilación mecánica (VM).

La VM consiste en dar soporte vital durante una situación clínica crítica del paciente, en especial durante SIRA, ya que en condiciones normales, el intercambio gaseoso de O $_2$ y Dióxido de carbono (CO $_2$) en principio funciona por el movimiento de aire de la atmosfera y el alveolo (y viceversa), lo que se conoce como ventilación, por lo que es necesario un trabajo muscular en el cual los intercostales y el diafragma durante la inspiración generan una presión sub-atmosférica por el aumento del volumen intratorácico lo que ocasiona un gradiente de presión que permitirá el llenado alveolar y así el intercambio gaseoso, por otra parte la mezcla entre la elasticidad del pulmón y la tensión alveolar, en la espiración, permite una presión supra atmosférica necesaria para el vaciado pulmonar.⁵⁵

El objetivo de la VM es ayudar al proceso de respiración afectado hasta la reversión parcial o total del daño que causo la insuficiencia respiratoria, por lo que se busca mejorar el intercambio gaseoso, reducir el trabajo respiratorio e impedir lesiones pulmonares.⁵⁶ Actualmente los ventiladores mecánicos son de presión positiva y que pueden ser invasivos (por medio de un tubo endotraqueal) o no invasivos (uso de mascarillas fuera de la vía aérea), por lo tanto, el ventilador mecánico producirá un flujo de aire, por un tiempo determinado, lo que ocasiona una presión capaz de vencer resistencias de la vía aérea y la elastancia pulmonar, con lo cual se obtiene un volumen de gas al ingreso y salida.⁵⁶

4. Modos de ventilación mecánica

A la relación de la ventilación con el paciente con un conjunto de sostén seleccionado se le llama Modo ventilatorio, el cual dependerá del manejo que conlleve durante la respiración con el

paciente, es decir; cuando el ventilador interviene en todo el ciclo respiratorio el modo es “Controlado” por lo que la ventilador mantiene una sustitución neurológica del propio paciente,⁵⁷ si el paciente inicia el ciclo y el ventilador lo complementa se llamará “Asistido” y en suplemento existe una combinación de estos modos llamado “Asistido-Controlado”.⁵⁵ Estos modos se denominan ventilación controlada continua (CMV). Por el contrario, existe la ventilación controlada intermitente (IMV) en la cual existe una mezcla con ventilaciones espontáneas. En adición, la ventilación con presión soporte (PSV), existe una asistencia durante la inspiración, por medio de una presión instalada y una vez lograda está al mismo tiempo permite respiraciones espontáneas, lo que resulta en un menor esfuerzo de músculos respiratorios.⁵⁵ La variedad de modos ventilatorios va de la mano con la diversidad de enfermedades que se presentan en la clínica, por lo que el modo ventilatorio a utilizar en SIRA será aquel que no solo mejore el intercambio gaseoso y reduzca el trabajo respiratorio, también tendrá que producir menor daño al sistema respiratorio.

Existen variables físicas que intervienen un ciclo respiratorio las cuales son; variables de control, de fase y condicionales.

Las variables de control se describen como el control sobre la inspiración y el manejo constante de una de las tres variables, volumen, presión y flujo. Una de estas variables al ser controlada se establecerá como independiente, mientras las otras dos serán dependientes de la respuesta del sistema respiratorio.⁵¹

El volumen es producido por el flujo y el tiempo de inspiración, consecuentemente, el control del volumen implica control del flujo. Luego, el ventilador puede controlar el volumen y la presión. En sí la VM invasiva se divide en controlada por volumen o presión.⁵⁵

4.1 Patrón ventilatorio

El modo ventilatorio debe ser descrito por tres componentes los cuales se conocen como; 1) La secuencia de las respiraciones y el control de las respiraciones, 2) el tipo de control utilizado dentro y entre las respiraciones, 3) el algoritmo de control adyuvante.

El factor principal a describir es el patrón de respiración; en el cual la variable primaria del control de respiración se subdivide en control de volumen, presión o un sistema dual, por último, la secuencia de respiración se subdivide en CMV, IMV y ventilación espontánea continua (CSV).^{56,57}

Consiguente, las tres variables de control (volumen, presión, dual) y las secuencias del tipo de respiración (CMV, IMV y CSV) por lo que se generan ocho patrones de ventilación a excepción del control de volumen con CSV ya que durante una ventilación espontánea el volumen corriente no puede ser controlado.⁵⁷

El control en sí es dado por la variable a intervenir como la presión o el volumen, pero no pueden ser los dos al mismo tiempo, puesto que el control por presión mantiene constante la presión pico y al volumen de forma variable, al contrario, en el control de volumen, el Volumen corriente (V_T) es constante, durante la inspiración. Sin embargo, el cambio durante una inspiración del cambio de control de cada variable se conoce como “control dual”. Es importante considerar que la respiración asistida o controlada es independiente, ya que una respiración asistida puede ser espontánea o controlada (una respiración controlada siempre será asistida), y además, una respiración espontánea puede ser asistida o no asistida.⁵⁶

4.2 Ventilación controlada por volumen

En la ventilación controlada por volumen (VCV) la intervención en sí por parte del ventilador es en el flujo inspiratorio, que es la velocidad en L/m de aire que ingresa a los pulmones, por lo que el flujo y el volumen se mantienen constantes y por lo tal son las variables independientes, el tiempo es resultado de los valores de flujo y volumen dispuestos, y la presión es la variable dada por la resistencias y distensibilidad pulmonar.

Por lo general en pacientes con SIRA, se utilizan volúmenes corrientes (V_T) bajos durante la VM, ya sea en modos controlados o asistidos-controlados, esto permite mínimo o escaso esfuerzo inspiratorio.⁴⁶ No obstante, se ha reportado colapso en zonas pulmonares dependientes de la gravedad (dorso caudales), por lo tanto deterioro del intercambio de gaseoso.⁵⁸ En la investigación realizada por Roy et al³⁵ demostraron que V_T bajo de 6 ml/Kg, en un modelo experimental porcino de sepsis por peritonitis, se desarrolló una baja relación $PaO_2/FiO_2 < 200$ similar a SIRA a partir de las 33 hasta las 44 h de estudio, así como disminución gradual en la distensibilidad estática y depósitos de fibrina, hemorragia, congestión y engrosamiento alveolar a diferencia de un grupo control sin sepsis. Por otra parte los resultados de Webb y Tierney⁵⁹ apuntan que el beneficio de V_T bajo, en pulmones sanos, evita un menor deterioro del surfactante pulmonar, sin embargo la complianza y la tensión superficial pueden disminuir en tan solo 15 m, incluso durante V_T bajo o normal, en conjunto con el incremento de citocinas inflamatorias y daño pulmonar.^{26,35} De la

misma forma Emr et al⁴⁸ sugieren que reducir el V_T y aumentar PEEP en pacientes de alto riesgo de desarrollar SIRA, con pulmones sanos, puede ayudar a disminuir la inflamación sistémica y con ello evitar desarrollar SIRA.

4.3 Ventilación controlada por presión

La ventilación controlada por presión (VCP) determina una presión inspiratoria constante y por lo tanto independiente, el tiempo inspiratorio es fijado por el ventilador y el flujo y volumen son las variables resultado de la presión alveolar, ya que, si esta aumenta, el flujo disminuye. Es importante resaltar que si la presión alveolar cambia conforme a la distensibilidad pulmonar, está puede aumentar el riesgo de lesión inducida por el ventilador (VILI) por lo tanto es importante la constante entre la presión alveolar y la presión de la vía aérea para evitar este problema.

La presión en la vía aérea, se determina por diferentes parámetros de presión, como la presión inspiratoria (P_{PEAK}), la máxima presión durante el tiempo inspiratorio. La presión soporte (P_{SUPP}), aquella presión de asistencia durante la inspiración, sobre la presión positiva al final de la inspiración (PEEP) o durante una respiración espontánea. Por lo que pueden existir diferentes formas de definir la presión durante la inspiración de una respiración hecha por el ventilador (controlada) o cuando esta apoya a una respiración espontánea (Figura 5).

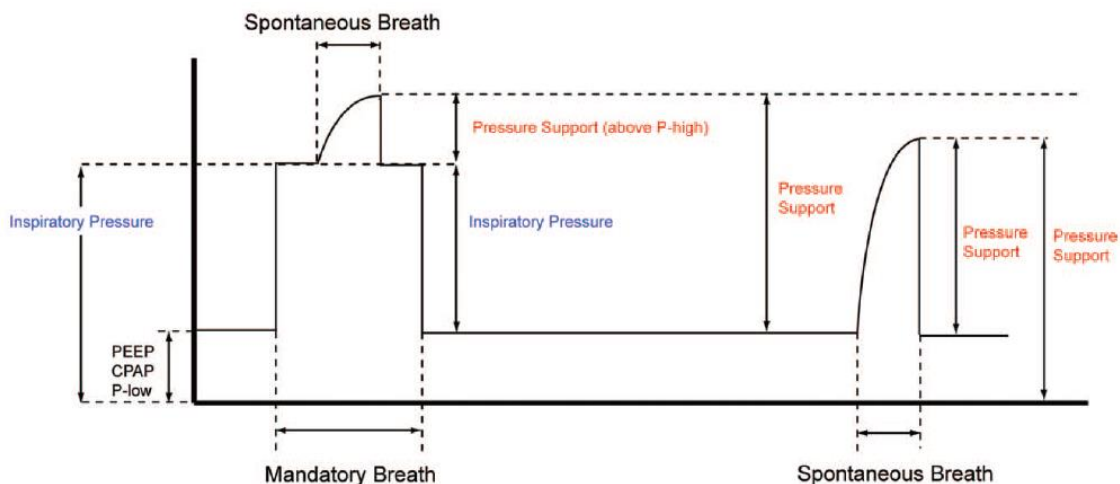


Figura 5. Curva de presión de la vía aérea de acuerdo a diferentes parámetros de presión. Formas de presión inspiratoria durante una fase controlada (letras azules). Formas de presión inspiratoria de soporte durante una fase asistida (letras rojas). PEEP: presión positiva al final de la

inspiración; CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea; P-low: presión baja. Imagen obtenida de Chatburn y Volsko⁶⁰

Por otra parte, en la investigación realizada por Ziebart et al⁶¹ la VCP demostró distribución homogénea de ventilación por tomografía de impedancia eléctrica sin embargo no difiere en lesiones pulmonares post mortem *versus* VCV con V_T bajo de 6 ml/Kg, en cerdos inducidos a LPS.

4.4 Ventilación por liberación de la presión de la vía aérea

La ventilación por liberación de la presión de la vía aérea (APRV) fue descrita e introducida en la clínica práctica en los años 80's por Down y Stock y fue utilizado como un modelo ventilatorio de soporte parcial.⁶² El APRV se basa en el concepto de pulmón abierto, es decir; evita el uso de altas presiones con periodos cortos, así como permitir respiraciones espontáneas, a su vez, se presenta un tiempo prolongado durante la inspiración lo que permite el reclutamiento alveolar lo que mejora la oxigenación.^{55,62}

En el APRV la presión durante la inspiración se conoce como P-alto y su duración como T-alto, por lo que es el tiempo de inspiración, también mismo la presión durante la expiración se denomina P-bajo y su tiempo T-bajo, generalmente < a 1.5 s,⁶³ asimismo el APRV utiliza una relación inversa en la inspiración y expiración (I:E)⁶⁴ por lo general >2:1.⁶²

El APRV se presenta como una alternativa durante la VM en el paciente con SIRA,⁶⁵ con todo, la comparación de APRV *versus* ventilación convencional ha sido con muestras pequeñas y tiempos cortos de evaluación. La mayoría han demostrado mejorías en la oxigenación en el grupo de APRV.⁶² En un estudio clínico aleatorizado realizado por Putensen et al⁶⁶ APRV redujo los días de VM en pacientes con traumatismo craneoencefálico sin antecedentes de SIRA *versus* VCP, en si no se encontró diferencia significativa entre la presión arterial sistémica, presión de la arteria pulmonar y de oclusión, sin embargo el índice cardiaco y la distensibilidad pulmonar aumentaron para APRV, según los autores sugieren que estos cambios se deben a una menor sedación y uso de fármacos vasomotores (norepinefrina) en el grupo de APRV, aun en este estudio con una muestra de 15 individuos por grupo, el desarrollo de SIRA fue mayor para VCP con un 74% de los pacientes y con un 20% para APRV.

La comparación entre V_T normal (10ml/Kg) y APRV realizada por Emr et al⁴⁸ demostraron que APRV al ser aplicado preventivamente a ratas con pulmones sanos redujo la incidencia de SIRA, así

como un menor grado de lesiones histológicas en pulmón y la manutención de la relación PaO_2/FiO_2 en el grupo APRV mientras que en V_T normal esta redujo significativamente a las 5 h, en adición el incremento de la presión meseta en APRV, lo que sugiere que este modo es una estrategia de protección de VM, sin embargo en ambos grupos se presentó congestión en vasos sanguíneos pulmonares. En complemento el uso de V_T bajo (6ml/Kg) comparado con APRV en la investigación realizada por Roy et al³⁵ demostraron que APRV en modelo experimental de cerdos con sepsis de origen peritoneal, soporta una adecuada relación PaO_2/FiO_2 aumenta la distensibilidad estática, así como se obtiene una estructura histológica normal en pulmones a diferencia de V_T bajo en un estudio realizado por 48 h.

En otros estudios demostraron que una disminución en la presión intratorácica durante las respiraciones espontaneas acompañadas de APRV puede mejorar el retorno venos el incremento de índice cardiaco (IC), sin embargo la actividad respiratoria espontánea no puede disminuir la presión intratorácica lo suficiente para contrarrestar por completo la depresión cardiovascular causada por las presiones de las vías respiratorias superiores o la sedación profunda,⁶⁶ por otra parte se demostró la mejoría en la perfusión cerebral, espinal, intestinal y renal en un modelo experimental con LPA en cerdos al permitir respiraciones espontaneas en APRV,⁶⁷⁻⁶⁹ en adición se demostró que el trabajo de los músculos respiratorios aumenta con LPA y disminuye con el uso de APRV,⁷⁰ sin embargo la perfusión hepática no demostró mejoría.⁷¹

4.5 Ventilación oscilatoria de alta frecuencia

La ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) es una ventilación con bajos volúmenes corriente, de 1 a 3 ml/Kg,⁷² con rápida frecuencia respiratoria, 40 rpm equivalen a 1 Hz y pequeñas variaciones en presiones de la vía aérea, por lo tanto cumple con medidas de protección pulmonar,⁷³ sin embargo, la presión media de la vida aérea (Paw) es superior a la ventilación convencional⁷⁴ y a pesar de esto, las fluctuaciones en la presión son insignificantes a nivel alveolar y por lo tanto una presión constante permitirá el reclutamiento alveolar.

En los estudios realizados en modelos experimentales; en neonatos primates,⁷⁵ conejos con deficiencia en el surfactante,⁷⁶ lechones con LPA,⁷⁷ neonatos humanos⁷² y personas adultas con SIRA medio,⁷⁴ VAFO mejoro el intercambio gaseoso con forme a la relación $PaFiO_2$, redujo lesiones histopatológicas, así como, una mejora en pH y la $PaCO_2$. Sin embargo, el uso de VAFO en las UCIs es poco extendido y en algunos casos no reporta mejoría al ser utilizado como maniobra de último

recurso, puesto que se ha reportado baja mejora en el índice de oxigenación e hipertensión pulmonar en neonatos con infección de *Bordetella pertussis*.⁷³

4.6 Lesión inducida por ventilación mecánica (VILI)

La falla respiratoria se presenta en al menos el 50% de los pacientes que cursan con sepsis (de origen no pulmonar), por lo que es necesaria la VM, incluso cuando no presentan un diagnóstico de SIRA, no obstante, la VM en sí puede originar SIRA, por lo tanto, las estrategias de protección pulmonar que eviten mayor daño son el uso de bajos V_T y limitar la presión inspiratoria son la base de una intervención de VM durante SIRA.⁶¹

Albert⁷⁸ menciona que la VM es quién induce inhibición del surfactante en el pulmón sano (y no la inflamación que aumenta la permeabilidad vascular) es la lesión inicial en la patogénesis del SIRA, por lo que la ventilación de manera homogénea de los pulmones con una sustancia surfactante inactivada llevará a la atelectasia e hipoxemia. Esto se conoce como alteración inicial inducida por la ventilación tenso activa (VISA) que a diferencia de VILI, sólo se produce cuando hay ventilación en un pulmón ya lesionado heterogéneamente y exagera la lesión pulmonar causada por SIRA con volutrauma secundario, atelectrauma y biotrauma, en pocas palabras VISA puede convertirse en VILI.⁴⁸

II. Justificación

El tratamiento de la sepsis, incluye aporte de líquidos y asistencia mecánica ventilatoria (AMV), pero esta última puede dañar la arquitectura, función pulmonar y hemodinamia. Los modos ventilatorios de liberación por presión de la vía aérea (APRV) y ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) favorecen la protección pulmonar y oxigenación, aunque pueden tener efectos adversos sobre la hemodinamia; por lo que en este trabajo se propone establecer un modelo experimental similar a sepsis, por medio de una inflamación sistémica inducida por LPS en cerdos, en el que se comparen los cambios en la fisiología cardiopulmonar, durante la ventilación en modo ventilatorio VCP, APRV y VAFO, durante un tiempo de 6 horas de estudio, ya que durante este lapso, de acuerdo a la guía de sobrevivir a la sepsis 2012, se valora un pronóstico, sobre el volumen intravascular y la perfusión tisular, posterior a la terapia, en los casos de hipotensión persistente.

III. Hipótesis

Los modos ventilatorios no convencionales, APRV y VAFO por sí solos, evitarán un deterioro en la hemodinamia, en las variables gasométricas y en la mecánica pulmonar en comparación al modo convencional, en un modelo experimental porcino de inflamación sistémica inducida por LPS.

IV. Objetivos

1. Objetivo general

Comparar el efecto de la AMV en modo de VCP, APRV y VAFO utilizados como único tratamiento, sobre los cambios hemodinámicos, gasométricos, mecánica pulmonar e histología pulmonar en un modelo experimental porcino de sepsis al ser analizados por un periodo de 6 h.

2. Objetivos específicos

Comparar:

1. Cambios en hemodinamia: presión arterial media, presión venosa central, presión de oclusión y gasto cardiaco.
2. Cambios gasométricos; $PaO_2/Fi O_2$, $PaCO_2$, glucosa y lactato.
3. Cambios en la mecánica pulmonar: presión pico, volumen minuto, distensibilidad dinámica, trabajo respiratorio y delta de presión.
4. Evaluar cambios macroscópicos
5. Evaluar cambios histopatológicos en pulmones.

En un Modelo Experimental de inflamación sistémica inducida por LPS, ventilado en cada modo ventilatorio VCP, APRV y VAFO durante 6 h.

V. Material y métodos

1. Diseño del estudio

1.1 Características generales

Se plantea un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo: Diseño experimental en bloques balanceados realizado íntegramente en la unidad de cirugía experimental del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ísmael Cosío Villegas” (INER).

2. Animales de experimentación

Se utilizaron 18 cerdos Landrace, sanos, machos de 55-66 días de edad, con un peso entre 20-25 Kg. Este protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética del INERICV (Número de Protocolo: B19-12) y realizado de acuerdo a las especificaciones técnicas para el cuidado y uso de animales de laboratorio de la Norma Oficial Mexicana⁷⁹ y de la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals de los Estados Unidos.⁸⁰ Todos los animales fueron confinados en jaulas individuales, en las mismas condiciones ambientales previas al experimento y todos recibieron comida y agua ad libitum.

3. Anestesia

Los animales fueron sedados con (4 mg/kg, IM) de tiletamina-zolazepam (Zoletil, Virbac, Carros, Francia) y la anestesia se mantuvo durante todo el estudio con propofol (4 mg/Kg, IV) (Recofol, PISA, Guadalajara, México) y Fentanilo (0.1 mg/Kg, IV) (Fentanest, Janssen-Cilag, Puebla, México) como analgésico, se intubaron orotraquealmente (endotracheal tube, Rush. Kamunting, Malaysia) y conectaron a un ventilador (AVEA Vyasis Health care Vyasis Respiratory Care Inc., Yorba Linda, California USA), con el cual se ventilaron en modo controlado por volumen (VCV) utilizando Vt de 6-8 ml/Kg de peso, frecuencia respiratoria de 25 rpm, fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) de 100%, trigger de 2 y presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5 cm H₂O. El modo VCV fue utilizado para obtener los valores de Ppico y PPlat, (para poder establecer la presión máxima al establecer el modo APRV), así como, para el registro de los valores hemodinámicos, gasométricos y temperatura basal, los cuales se obtuvieron 30 minutos después de que se observó estabilidad de los mismos en todos los animales.

4. Cateterismo

Mediante arterio y venodisección se colocaron catéteres vasculares en la arteria carótida (Cordis Corp, Johnson & Johnson, CA, USA) y vena yugular derecha (Swan Ganz 5 Fr, Edwards Lifesciences, Irvine Cal, USA), a través de los cuales se registraron los parámetros hemodinámicos sistémicos, pulmonares, gasto cardiaco y se realizaron toma de muestras sanguíneas.

5. Producción de inflamación sistémica por LPS

Después del registro de los parámetros basales, a través del puerto distal del catéter colocado en la vena yugular, se infundieron 1.5 mg/Kg de lipopolisacárido (LPS) de Escherichia coli (E. coli Cepa 0111: B4, Sigma-Aldrich, Suiza)⁵³ diluido en 20 ml de solución salina (2 ml/min).

6. Ventilación mecánica de soporte posterior a la inflamación sistémica inducida por LPS.

La AMV con los diferentes modos ventilatorios se inició inmediatamente después de que se presentó hipotensión severa (< 60 mmHg de MAP) post aplicación del LPS E. Coli. Posterior a esto los animales fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos de estudio de acuerdo al modo ventilatorio a utilizar como terapia única.

Grupos de estudio:

Grupo I (n=6): Inflamación sistémica inducida por LPS tratada con AMV en modo VCP con 6ml/kg de Vt, para mantener una presión plateau (Pplat) ≤ 30 cmH₂O, mientras que la PEEP (≤ 5 cmH₂O) y FiO₂ se ajustaron para mantener SaO₂ por arriba de 90%.

Grupo II (n=6): Inflamación sistémica inducida por LPS E. Coli. tratada con AMV en modo APRV utilizando presión alta (Palta) ≤ 30 cmH₂O, presión baja (Pbaja) 5 cmH₂O, Tiempo alto (Talto) 4 segundos y tiempo bajo (Tbajo) 0.5 – 0.8 segundos.

Grupo III (n=6): Inflamación sistémica inducida por LPS E. Coli. tratada con AMV en modo VAFO utilizando un ventilador Sensor Medic 3100B (CareFusion, USA). El modo ventilatorio se estableció aplicando una presión media de la vía aérea (Paw) de 14 cm H₂O, amplitud del diafragma 48-54 cm H₂O, frecuencia de 6 Hz, tiempo inspiratorio constante al 33% y flujo de 20 L/min. La FiO₂ se modificó para mantener SaO₂ por arriba de 90%.

En los grupos I y III se administró pancuronio (Bromurex, Pisa Guadalajara, México) y fentanilo cada 40 minutos durante todo el estudio, para producir relajación y analgesia. El estudio tuvo una duración de 6 horas post cambio del modo ventilatorio.

7. Evaluaciones

El estudio tuvo una duración de 6 horas post cambio del modo ventilatorio.

7.1 Evaluación hemodinámica y gasométrica

Se valoró la frecuencia cardiaca (FC), gasto cardiaco (GC), presión arterial media (PAM), presión media de la arteria pulmonar (PMAP), presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP), presión venosa central (PVC), resistencias vasculares pulmonares (RVP) y sistémicas (RVS) con un monitor de signos vitales (Carescape B650, General Electric; Helsinki, Finland). Para las gasometrías se utilizó un gasómetro (AVL Compact 2, Graz, Australia), se evaluó la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), relación PaO₂/FiO₂ real y la corregida para la ciudad de México (2200 MSNM), corto circuito (Qt-Qs), glucosa y lactato en sangre arterial y venosa. Estas evaluaciones se realizaron al registro de los parámetros hemodinámicos, pulmonares y gasométricos basales, a los 15 minutos posteriores a la infusión del LPS E. coli, y cada 30 minutos después de la colocación de los catéteres hasta el final del estudio.

7.2 Evaluación de la mecánica pulmonar

La evaluación de la mecánica pulmonar, solo se realizó en los grupos I y II, debido a que el ventilador de alta frecuencia no registra estos parámetros. Se evaluó la presión media de la vía aérea (Paw), resistencias de la vía aérea (Raw), presión pico (Ppico), distensibilidad dinámica (Cdyn), delta de presión (ΔP) en el grupo de VCP por medio de: Ppico – PEEP; mientras para APRV: Palta-Pbaja. También se valoró el trabajo respiratorio (WOBv).

7.3 Evaluación radiológica

La evaluación radiológica, se realizó, por medio de rayos X ventro-dorsales previo a la infusión del LPS E. Coli. y a las 2, 4 y 6 horas posterior a haber iniciado los diferentes modos ventilatorios.

7.4 Evaluación microscópica

La evaluación microscópica se realizó al final del tiempo de estudio (6 horas), se tomaron biopsias del lóbulo pulmonar caudal derecho, por medio de esternotomía, se fijaron en formaldehído al 10% por 24 horas, se incluyeron en parafina, cortados a 4 micras y teñidos con hematoxilina-eosina. Posteriormente con microscopía de luz se evaluó el grado de edema, hemorragia, congestión, colapso e inflamación y tipo de células inflamatorias presentes mediante una escala descrita por Koxsel et al,⁸² la cual se describe la severidad de los daños en cuatro grados: grado 1 = ausente, grado 2 = leve, grado 3 = moderado y grado 4 = severo.

8. Análisis estadístico

Para las evaluaciones paramétricas, se utilizó análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA-RM) y Bonferroni; mientras que las no paramétricas se utilizó Kruskal-Wallis. Todos los valores de $p < 0.05$ se consideraron como significativos. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 18 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

VI. RESULTADOS

Todos los animales desarrollaron inflamación sistémica en promedio a la primera hora de haberse inyectado el LPS E. Coli., el cual se caracterizó por taquicardia, disminución del GC, hipotensión sistémica, hipertensión pulmonar, (Cuadro 1), hiperlactatemia, hipoglucemia, hipertermia, disminución en la PaO₂ e incremento en la PaCO₂ (Cuadro 2). No todos los animales sobrevivieron al tiempo de estudio establecido, debido a que 2 animales de los grupos I (VCP) y II (APRV), así como 1 del grupo III (VAFO) fallecieron a las 5 horas post aplicación del LPS E. Coli.

El presente estudio incluyó 18 cerdos machos sanos de 59 días de edad (DE ± 2.8) y un peso promedio 22.3 (±1.5) Kg para el grupo I, 61 días (±1.5) y un peso promedio 22.7 (±1.5) Kg para el grupo II y 59 días (±1.9) y un peso promedio de 22.7 (±1.9) Kg para el grupo III.

1. Hallazgos hemodinámicos

Posterior a la producción de sepsis la POAP (Cuadro 2), en todos los grupos de estudio, se mantuvieron dentro de los parámetros de referencia, durante todo el estudio.

La FC se incrementó en todos los grupos de estudio vs valores basales a partir de la primera hora posterior a la transición del modo ventilatorio, pero este solo fue importante a partir de las 4 horas para el grupo I ($p < 0.05$ ANOVA-RM, Bonferroni). La FC entre grupos no fue diferente ($p = 0.378$ ANOVA-RM).

El GC disminuyó de manera importante en todos los grupos de estudio a las 3 horas post-transición del modo ventilatorio y así se mantuvo durante todo el estudio al comparar con sus valores basales ($p < 0.05$ ANOVA-RM) (Cuadro 2). El GC entre grupos no mostró cambios significativos ($p = 0.257$ ANOVA-RM) (Cuadro 2).

La PAM en todos los grupos de estudio disminuyó de manera importante ($p < 0.05$ ANOVA RM) al comparar con sus valores basales a partir del cambio de modo ventilatorio y así se mantiene durante todo el estudio en los grupos I y II ($p < 0.05$ ANOVA RM); mientras que en el grupo III, se recuperó a las 4 horas de comparado con valores basales y a las 5 horas al comparar con los otros grupos ($p = 0.013$, ANOVA-RM, Bonferroni) (Cuadro 2) y así se mantuvo hasta concluir el estudio.

La PMAP se incrementó en los 3 grupos a las 2 horas, mostraron hipertensión importante ($p < 0.05$ ANOVA-RM), la cual se mantuvo hasta el final del estudio en los grupos II y III, mientras que en el

grupo I el valor regreso a sus valores de referencia a las 3 horas ($p = 0.023$ ANOVA-RM, Bonferroni) (Cuadro 2).

La RVP, en todos los grupos de estudio se incrementó en diferentes tiempos después de los 15 minutos y se mantuvo elevado posterioro de las 2 horas ($p < 0.05$ ANOVA-RM). Entre grupos, no se observaron diferencias significativas ($p = 0.752$ ANOVA-RM). (Cuadro 2).

Las RVS al comparar los valores observados dentro de cada grupo y entre grupos, no mostraron cambios significativos ($p > 0.05$ ANOVA-RM).

La presión venosa central (PVC) en todos los grupos se mantuvo dentro de los parámetros de referencia y así se mantuvo hasta concluir el estudio en los grupos II y III; sin embargo, en el grupo I, la PVC disminuyo a partir de las 3 horas del estudio, pero esta disminución solo fue significativa a las 6 horas al comparar con sus valores basales y grupos II y III ($p < 0.05$ ANDEVA-MR, $p = 0.01$ ANDEVA-MR, Bonferroni)

2. Hallazgos gasométricos

La PaCO_2 en el grupo I se mantuvo dentro de los parámetros normales. En los grupos II y III, se incrementó a los 15 minutos pos administración del LPS al comparar con sus basales ($p < 0.05$, ANOVA-RM); sin embargo, esta regresó a sus valores normales a las 3 horas en ambos grupos de estudio (Cuadro 3).

La $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en los tres grupos de estudio se mantuvo estable y sin diferencias entre los grupos ($p > 0.05$, ANOVA-RM) (Cuadro 3).

La glucosa en la gasometría arterial, disminuyo en todos los grupos de estudio a las 2 horas de haber aplicado el LPS ($p < 0.05$, ANOVA-RM) al comparar con sus valores basales ($p < 0.05$, ANOVA-RM) y así se mantuvo hasta concluir el estudio en los grupos I y II, mientras que en el grupo III se elevó a las 5 y 6 horas de la AMV y aunque este incremento no alcanzó a sus valores normales, estos fueron superiores a los de los grupos I y II ($p = 0.025$, ANOVA-RM, Bonferroni) (Cuadro 3).

El lactato en todos los grupos de estudio se incrementó a las 2 horas de haber aplicado el LPS ($p < 0.05$, ANOVA-RM) en comparación con sus valores basales, y así se mantuvo hasta concluir el estudio en los grupos I y II, pero en el grupo III este disminuyó a las 4 horas de haberse iniciado el

tratamiento y a las 5 horas regresó a sus valores normales al comparar con los otros grupos de estudio ($p = 0.001$, ANOVA-RM, Bonferroni) (Cuadro 3).

Comportamiento hemodinámico en cerdos sepsis tratados con tres modos ventilatorios durante seis horas									
Hemodinamia	Grupo	Basal	15 min	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas	60 horas
POAP (mmHg)	VCP	9.4 ± 1.0	7.4 ± 1.7	7.4 ± 1.1	7.0 ± 1.1	8.0 ± 0.8	8.2 ± 1.1	8.0 ± 1.0	9.2 ± 0.8
	APRV	8.8 ± 1.3	11.2 ± 0.7	10.8 ± 1.3	10.6 ± 1.0	11.4 ± 1.3	11.0 ± 0.8	11.0 ± 0.5	11.0 ± 0.5
	VAFO	7.8 ± 0.6	8.8 ± 1.1	9.4 ± 0.9	11.0 ± 1.2	10.0 ± 1.9	14.2 ± 3.4	9.7 ± 0.4	11.0 ± 1.1
GC L/min	VCP	2.6 ± 0.2	2.6 ± 0.5	2.8 ± 0.4	2.4 ± 0.5	2.2 ± 0.2	1.8 ± 0.4	1.4 ± 0.2*	1.2 ± 0.2*
	APRV	3.8 ± 0.6	3.6 ± 0.5	3.4 ± 0.4	2.2 ± 0.6	1.8 ± 0.4*	1.8 ± 0.4*	1.4 ± 0.2*	1.4 ± 0.2*
	VAFO	3.4 ± 0.3	4.02 ± 0.2	3.72 ± 0.3	2.72 ± 0.3	2.0 ± 0.2*	2.0 ± 0.2*	2.3 ± 0.1*	2.2 ± 0.4
PAM (mmHg)	VCP	98.3 ± 4.6	92.8 ± 2.6*	64.4 ± 5.5	65.0 ± 6.9	60.4 ± 9.3	61.4 ± 8.8	44.8 ± 12.3	41.0 ± 7.4*
	APRV	102.8 ± 5.7	90.2 ± 10.3*	54 ± 5.3*	50.2 ± 7.6*	48 ± 4.9*	45.6 ± 14.4*	35.4 ± 7.4*	34.6 ± 6.0*
	VAFO	102.2 ± 5.6	86.8 ± 4.1*	67.6 ± 9.5*	55.4 ± 10.0*	69.4 ± 10.2*	72.8 ± 2.9	76.0 ± 2.0 ^a	75.6 ± 7.9 ^a
PMAP (mmHg)	VCP	17.6 ± 1.7	26.8 ± 4.1	29.6 ± 3.9	33.4 ± 4.6*	27.6 ± 5.7	18.6 ± 3.3 ^b	16.6 ± 3.9 ^b	18.3 ± 5.1 ^b
	APRV	19.8 ± 2.9	31.8 ± 2.3*	35.4 ± 3.1*	34.6 ± 4.6*	41.4 ± 2.7*	34.0 ± 5.5*	32.2 ± 5.0*	29.0 ± 5.0*
	VAFO	20.2 ± 1.8	29.8 ± 2.1*	30.0 ± 2.4*	34.8 ± 2.6*	35.6 ± 3.6*	31.0 ± 3.0*	37.4 ± 0.2*	36.4 ± 3.6*
RVP (Dyn*s*cm ⁻⁵)	VCP	289.4 ± 105.3	701.0 ± 261.2	731.2 ± 258.8	1138.0 ± 426.9*	791.0 ± 264.6	944.8 ± 314.6	1123.8 ± 422.1	1552.0 ± 442.5
	APRV	212.6 ± 89.0	659.4 ± 356.0	822.4 ± 202.3*	902.0 ± 101.8*	1025.4 ± 194.8*	982.2 ± 158.7*	1176.4 ± 209.6*	1085.6 ± 193.7*
	VAFO	252.6 ± 43.7	310.6 ± 47.8	526.6 ± 97.9	698.6 ± 90.5	700.2 ± 120.5*	937.2 ± 199.4	1110.8 ± 25.3*	1045.6 ± 154.1*
RVS (Dyn*s*cm ⁻⁵)	VCP	2330 ± 137.6	2330.8 ± 137.6	1732.2 ± 323.8	1995.2 ± 226.7	2253.8 ± 410.8	3014.6 ± 446.8	2967.6 ± 277.9	3154.8 ± 370.1
	APRV	2211.8 ± 254.0	2688.4 ± 255.0	1763.0 ± 216.6	1803.8 ± 219.0	2013.2 ± 282.3	2397.2 ± 525.4	2523.6 ± 434.6	2540.4 ± 422.3
	VAFO	2247.8 ± 330.2	2247.8 ± 330.2	1373.2 ± 333.5	1707.2 ± 450.2	2074.2 ± 132.4	2832.6 ± 419.5	2323.8 ± 68.9	2070.2 ± 287.0
PVC (mmHg)	VCP	6.6 ± 0.2	9.0 ± 0.5*	7.0 ± 1.2	8.8 ± 2.3	4.2 ± 1.0	4.4 ± 0.9	6.0 ± 0.5	4.8 ± 0.7* ^b
	APRV	5.6 ± 1.2	6.4 ± 1.7	9.4 ± 1.2	6.4 ± 1.2	7.6 ± 1.3*	7.2 ± 0.7	8.0 ± 0.8*	8.2 ± 0.6*
	VAFO	5.4 ± 0.93	6.2 ± 0.73	5.8 ± 0.7	5.6 ± 0.5	6.8 ± 0.7	7.2 ± 0.4	7.0 ± 0.1	7.2 ± 0.6

Promedio ± EE

* p < 0.05, ANOVA RM. Todos los grupos vs sus valores basales

^ap = 0.013, ANOVA RM, Bonferroni, VAFO vs PVC, APRV.

^bp < 0.05, ANOVA RM, Bonferroni, PVC vs APRV, VAFO

Cuadro 2. Cambios hemodinámicos registrados durante todo el estudio.

Comportamiento gasométricos en cerdos sepsis tratados con tres modos ventilatorios durante seis horas									
Gasometría	Grupo	Basal	15 min	60 min	120 min	180 min	240min	300 min	360min
PaCO ₂ (mmHg)	VCP	43.5 ± 3.5	38.9 ± 4.6	45.5 ± 8.6	39.5 ± 3.5	43.1 ± 0.8	38.0 ± 3.4	38.3 ± 4.3	36.3 ± 3.6
	APRV	40.9 ± 9.3	61.9 ± 18.0*	65.9 ± 21.8*	44.8 ± 7.0	43.7 ± 5.0	48.5 ± 4.5	35.6 ± 5.2	37.5 ± 3.1
	VAFO	39.0 ± 2.7	64.1 ± 10.5*	70.5 ± 11.8*	61.5 ± 15.2	44.9 ± 7.9	44.4 ± 4.7	45.3 ± 2.0	45.6 ± 4.1
PaO ₂ /FiO ₂ (Ajustado por altitud 2200 MSNM)	VCP	328.6 ± 41.3	442.0 ± 16.4	421.4 ± 59.5	342.6 ± 21.5	336.8 ± 24.6	298.6 ± 16.9	345.0 ± 23.2	291.2 ± 71.2
	APRV	344.7 ± 30.9	377.6 ± 38.8	337.2 ± 46.5	340.6 ± 44.1	298.2 ± 45.2	290.2 ± 58.6	293.2 ± 42.9	292.2 ± 54.4
	VAFO	360.8 ± 20.5	284.4 ± 35.6	322.3 ± 17.2	400.0 ± 37.8	376.2 ± 40.0	361.1 ± 46.2	360.3 ± 2.3	372.3 ± 46.4
Qt-Qs (%)	VCP	14.6 ± 3.1	5.8 ± 1.0	9.6 ± 2.4	9.2 ± 1.6	9.4 ± 1.8	11.8 ± 1.5	8.8 ± 2.4	6.6 ± 1.3
	APRV	15.6 ± 5.5	14.2 ± 5.6	14.4 ± 5.4	10.2 ± 4.0	13.6 ± 2.4	11.6 ± 1.5	8.8 ± 2.4	7.4 ± 2.5
	VAFO	11.2 ± 0.6	13.8 ± 0.9*	10.8 ± 0.7	8.2 ± 1.6	10.8 ± 1.4	10.6 ± 1.4	10.2 ± 1.6	9.2 ± 0.7*
Glucosa mg/dL [†]	VCP	84.0 ± 7.2	100.2 ± 11.9	90.2 ± 12.0	52.4 ± 13.2	48.6 ± 17.3	26.8 ± 11.4*	6.4 ± 0.5*	5.4 ± 1.1*
	APRV	97.8 ± 13.4	130.0 ± 45.9	75.8 ± 13.2*	38.4 ± 11.4*	21.4 ± 10.9*	23.6 ± 16.0*	11.2 ± 4.2*	12.0 ± 4.1*
	VAFO	88.9 ± 6.7	89.6 ± 8.6	77.0 ± 10.8	51.5 ± 20.1*	46.8 ± 11.3*	48.1 ± 9.6*	61.9 ± 2.2 ^a	64.1 ± 8.0 ^a
Lactato Mmol/dL [†]	VCP	1.7 ± 0.6	2.1 ± 0.7	3.0 ± 0.8	3.7 ± 0.8*	4.4 ± 0.7*	4.2 ± 0.7*	4.8 ± 0.7*	5.6 ± 1.1*
	APRV	0.9 ± 0.2	1.2 ± 0.1	2.8 ± 0.6	4.3 ± 0.8*	5.0 ± 0.7*	6.6 ± 1.0*	6.9 ± 0.8*	5.9 ± 4.1*
	VAFO	1.1 ± 0.3	1.4 ± 0.2	2.2 ± 0.3	3.9 ± 0.9*	4.0 ± 1.3*	3.1 ± 1.1	2.1 ± 0.1 ^b	1.7 ± 0.3 ^b

Promedio ± EE

* p<0.05 < 0.05, ANOVA RM. Todos los grupos vs sus valores basales

Cuadro 3. Cambios gasométricos observados durante todo el estudio.

3. Hallazgos de la mecánica pulmonar

En ambos grupos la P_{peak} se incrementó significativamente a las 3 horas post inducción del LPS vs sus valores basales ($p > 0.05$, ANOVA-RM) y así se mantuvo durante todo el tiempo de estudio. Al comparar entre grupos no se observaron diferencias ($p = 0.783$, ANOVA-RM, Bonferroni) (Cuadro 4).

La Paw en los grupos II y III se incrementó a los 15 minutos de haber iniciado cada modo ventilatorio en comparación con sus valores basales y así se mantuvo durante todo el estudio; sin embargo, solo los valores mostrados por el grupo II fueron significativos ($p < 0.05$, ANOVA-RM). Al comparar entre grupos los valores mostrados por el grupo I durante todo el estudio fueron menores que los de los otros grupos de estudio ($p = 0.0001$, ANOVA-RM, Bonferroni) (Cuadro 4).

Al valorar la C_{dyn} , se observó que en el grupo I, disminuyó significativamente a las 3 horas post-administración del LPS y así se mantuvo hasta el final del estudio al comparar con valores basales ($p < 0.05$ ANOVA RM). Los valores en el grupo I fueron menores que en el grupo II ($p = 0.024$ ANOVA RM, Bonferroni) (Cuadro 4).

El V_t en el grupo I se mantuvo constante; mientras que en el grupos II este se incrementó de manera importante a las 4 horas post-transición del modo ventilatorio al comparar con valores basales y los del grupo I ($p = 0.027$, ANOVA-RM, Bonferroni) (Cuadro 4).

El ΔP en ambos grupos se incrementó al comparar con sus valores basales. En el grupo II se presentó a los 15 minutos ($p < 0.05$, ANOVA-RM) post- transición del modo ventilatorio; mientras que en el grupo I a la primera hora y así se mantuvieron hasta el final del estudio ($p < 0.05$, ANOVA-RM). Al comparar entre grupos no se observaron diferencias ($p = 0.551$, ANOVA-RM) (Cuadro 4).

El WOB_v se incrementó en el grupo I de las 3 a 5 horas ($p < 0.05$, ANOVA-RM). Al comparar entre grupos no se observaron diferencias ($p = 0.555$, ANOVA-RM, Bonferroni) (Cuadro 4).

Comportamiento de la mecánica pulmonar en cerdos sepsis tratados con tres modos ventilatorios durante seis horas									
Mecánica pulmonar	Grupo	Basal	15 min	1 hora	2 hora	3 hora	4 hora	5 hora	6 hora
P _{Peak}	VCP	17.4 ± 0.8	16.2 ± 1.0	18.8 ± 2.3	20.2 ± 2.6	22.6 ± 2.1	24.4 ± 2.1	24.6 ± 2.0*	24.8 ± 1.7*
	APRV	16.2 ± 3.5	21.4 ± 1.8	21.2 ± 3.7	18.0 ± 2.9	22 ± 1.1	24.0 ± 1.5	24.4 ± 1.1	24.2 ± 1.2
	VAFO		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Paw	VCP	9.2 ± 0.2	8.8 ± 0.5 ^a	8.8 ± 0.6 ^a	9.0 ± 0.6 ^a	9.8 ± 0.6 ^a	10.4 ± 0.7 ^a	10.4 ± 0.6 ^a	10.8 ± 0.8 ^a
	APRV	6.8 ± 1.5	14.0 ± 2.0*	15.8 ± 2.5*	15.8 ± 2.2*	17.0 ± 1.3*	17.6 ± 1.1*	17.6 ± 0.5*	18.2 ± 1.1*
	VAFO	8.6 ± 0.4	13.2 ± 0.7*	14.0 ± 0.1*	14.0 ± 0.1*	13.9 ± 0.2*	14.1 ± 0.1*	14.1 ± 0.1*	14.1 ± 0.1*
C _{dyn}	VCP	16.2 ± 2.3	15.0 ± 3.5	15.2 ± 6.0	9.0 ± 5.2	8.8 ± 2.2*	7.2 ± 4.3*	7.8 ± 4.5*	7.2 ± 2.3*
	APRV	18.0 ± 3.9	26.8 ± 12.2	18.2 ± 2.2	16.4 ± 4.4	15.8 ± 1.2	15.0 ± 1.1 ^b	15.0 ± 1.5 ^b	14.4 ± 1.0 ^b
	VAFO		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Vt	VCP	7.6 ± 0.8	7.9 ± 0.7	7.3 ± 0.9	7.3 ± 1.1	7.6 ± 0.7	7.2 ± 0.7	7.4 ± 0.7	7.6 ± 1.0
	APRV	7.1 ± 0.6	11.8 ± 0.8 ^{*b}	9.2 ± 1.6	9.2 ± 1.6	13.5 ± 3.3	14.1 ± 2.9 ^b	13.3 ± 1.9 ^{*b}	13.9 ± 2.7*
	VAFO		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ΔP	VCP	12.6 ± 2.1	11.4 ± 1.9	14.0 ± 4.7	15.4 ± 5.5	17.8 ± 4.4	19.6 ± 4.4	19.8 ± 4.2	20.8 ± 2.4*
	APRV	13.2 ± 6.4	20.0 ± 3.4*	20.2 ± 8.9	16.6 ± 7.6	18.0 ± 4.5	18.2 ± 5.2	19.0 ± 6.0	18.8 ± 2.4
	VAFO		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
WOBv	VCP	0.7 ± 0.2	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1*	1.4 ± 0.1*	1.4 ± 0.1*	1.4 ± 0.1
	APRV	1.9 ± 1.8	2.6 ± 1.6	1.0 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.5 ± 1.2	2.1 ± 1.7	2.1 ± 1.7	3.6 ± 2.2
	VAFO		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Promedio ± EE

* p < 0.05 ANOVA RM. Todos los grupos vs valores basales.

^ap < 0.05 ANOVA RM, Bonferroni. VCP vs APRV, VAFO.

^bp < 0.05 ANOVA RM, Bonferroni. APRV vs VCP.

Cuadro 4. Cambios de la mecánica pulmonar observados durante todo el estudio.

4. Hallazgos radiológicos

Ninguno de los animales del estudio mostró cambios radiológicos durante todo el estudio (Figura 6).

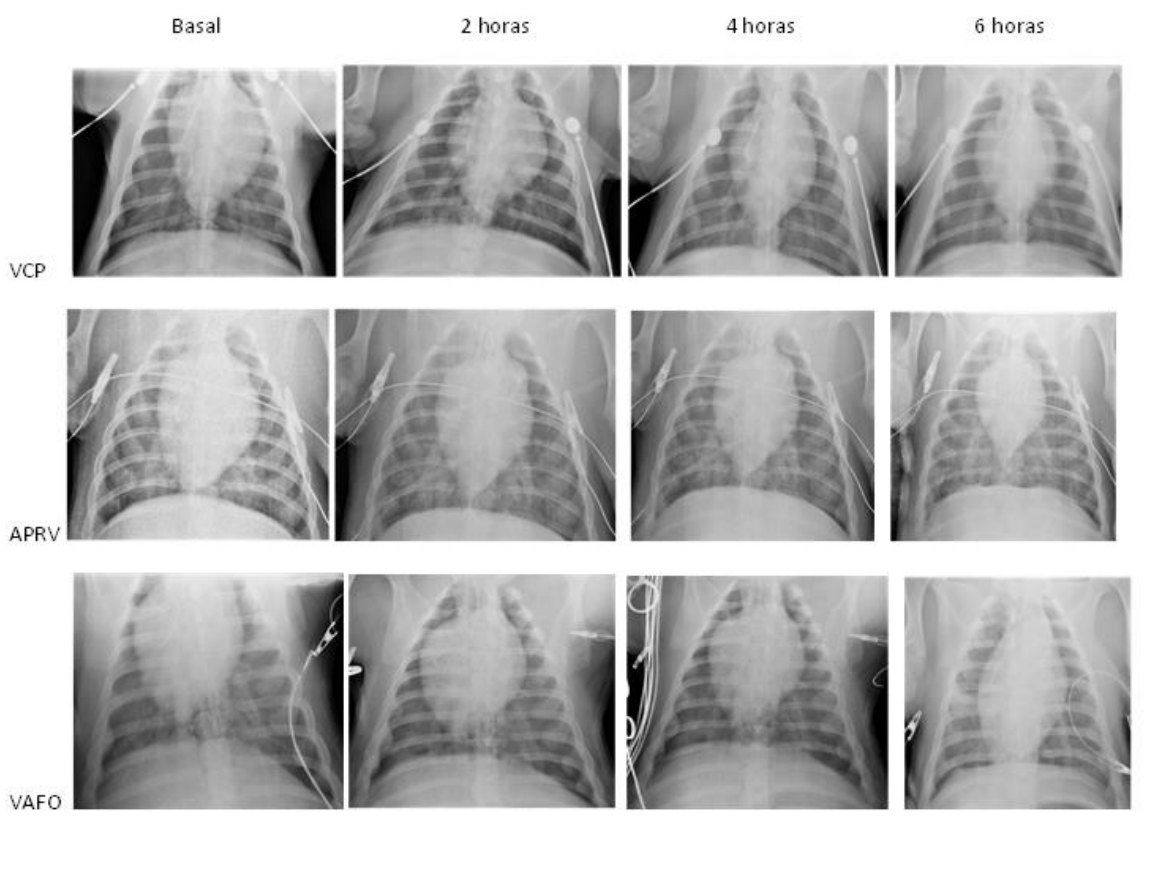


Figura 6. Radiografías de tórax Ventro-Dorsal, durante la ventilación mecánica en un animal representativo de cada uno de los tres grupos.

5. Hallazgos microscópicos

Un pulmón sano, de referencia se muestra en la Figura 7A. Histológicamente, los animales del grupo I mostraron hemorragia y congestión leve (Figura 7B). En el grupo II la hemorragia y congestión fue moderada (Figura 7C); mientras que en el grupo III estos hallazgos fueron ausentes ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis) (Figura 7D). También en los tres

grupos se observó colapso e inflamación con predominio de polimorfos nucleares (PMNs) y lesiones leves a moderadas ($p > 0.05$, Kruskal-Wallis). En ningún grupo se presentó edema pulmonar.

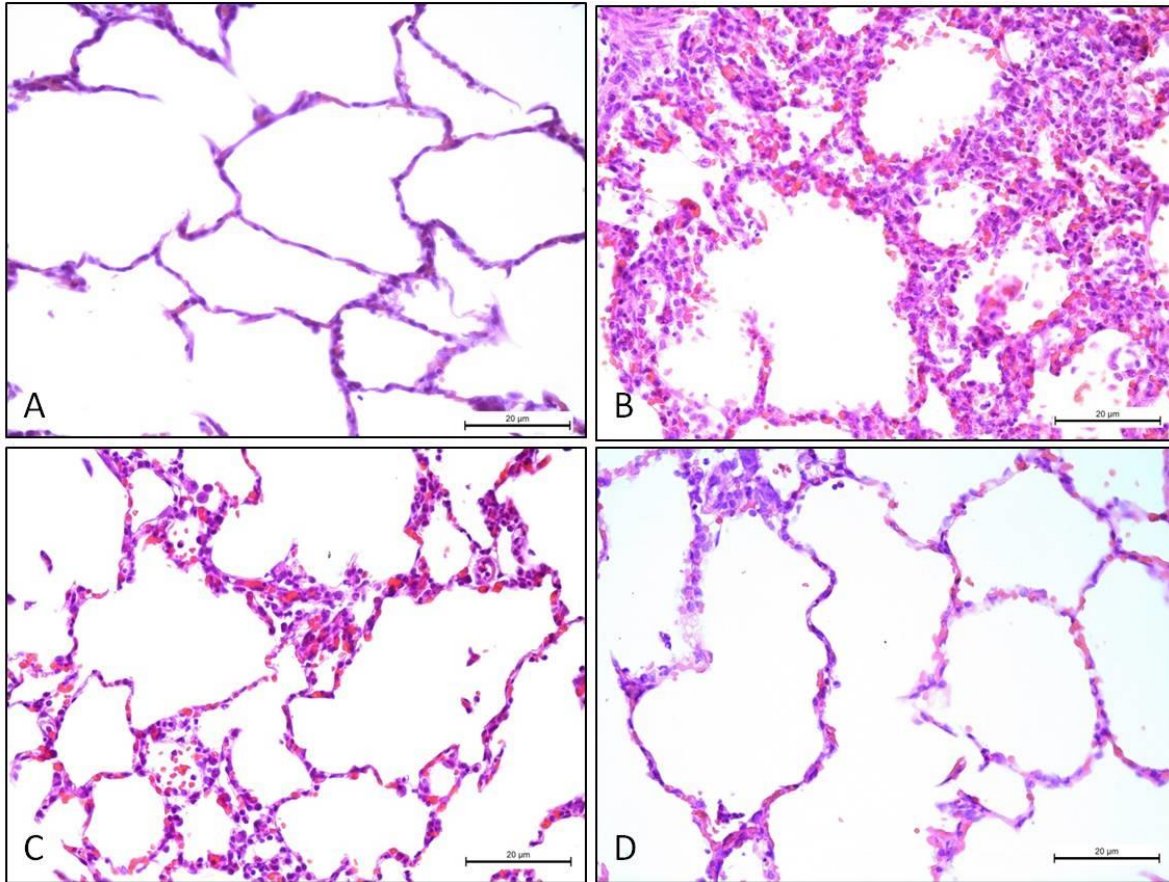


Figura 7. Fotomicrografías en las que se observa: A) pulmón sano, B) inflamación, hemorragia, congestión y colapso severo en un animal del grupo I, C) moderada inflamación, hemorragia, congestión y colapso en un cerdo del grupo II y D) mismos cambios pero de forma leve en el grupo III. (H-E).

VII. DISCUSIÓN

La sepsis es una infección generalizada caracterizada por una alteración sistémica en la cual los pacientes que la padecen llegan a presentar LPA leve y aunque no cumplan con los criterios de SIRA requieren de AMV⁶¹ con estrategias de protección pulmonar para evitar la progresión del mismo. No obstante, y aunque los diferentes modos ventilatorios que se han utilizado en estos pacientes tienen sus ventajas y desventajas, ninguno ha demostrado ser el ideal debido a que afectan la fisiología y arquitectura pulmonar; por lo que es necesario encontrar otros modos de AMV que permitan la ventilación y oxigenación adecuada, sin producir daños al tejido y fisiología pulmonar, así como a la hemodinamia y favorezcan la buena evolución de los pacientes.

El objetivo de este estudio fue comparar el efecto de la AMV en modo VCP, APRV y VAFO utilizados como único tratamiento en un modelo porcino con sepsis, sobre los cambios hemodinámicos, gasométricos, mecánica pulmonar e histología pulmonar.

En este estudio, los hallazgos hemodinámicos, hiperlactatemia, hipoglucemia e hipertermia, así como los cambios en la PaCO₂, observados a la 1.5 horas post administración del LPS, demostraron que todos los animales desarrollaron sepsis, como lo han descrito otros autores que han estudiado en modelos porcinos, caninos, primates no humanos y en ratas estos cambios entre las 1-1.5 horas después de la administración del LPS.^{61,83-85} Sin embargo, nuestros hallazgos no concuerdan con lo reportado por Herrera et al⁵³ quienes observaron estos cambios entre los 2-10 minutos post administración del LPS en un modelo experimental canino.

La taquicardia observada en todos los grupos de estudio fue originada porque conforme el estado de sepsis progresa se presentan una cascada de eventos cardiovasculares como la reducción del volumen intravascular secundario a fuga capilar y disminución del retorno venoso hacia el corazón que estimulan un incremento del tono simpático que induce el desarrollo de taquicardia. Por otro lado, el GC también disminuyó debido a la hipovolemia ocasionada por los eventos antes mencionados; así como, a la ausencia de terapia de líquidos. Mientras que la caída de la PAM y las RVS fueron originadas porque el tono vascular disminuyó y ocasionó vasodilatación de los grandes vasos.^{6,86-88} Con respecto a la PMAP y a las RVP, se incrementaron en los 3 grupos porque el LPS ocasionó lesión pulmonar aguda por infiltración de polimorfonucleares, daño endotelial, oclusión y disfunción microcirculatoria por depósitos de fibrina,⁸⁶ además de vasoconstricción pulmonar

hipóxica, como lo describieron Moudgil et al⁸⁹ y Ortiz et al,⁹⁰ quienes mencionan que esta es una respuesta vasomotora adaptativa a la hipoxia; en la que las arterias musculares pulmonares pequeñas sufren vasoconstricción para redistribuir el flujo sanguíneo desde las zonas pulmonares no ventiladas a las zonas bien ventiladas y mejorar la entrega de O₂.

En este estudio el mejor comportamiento fisiológico del gc y PAM en el grupo III probablemente fue ocasionado porque la Paw utilizada en este modo de AMV incrementó la presión intratorácica y acumulación sanguínea en el lecho vascular pulmonar, el cual actuó como un reservorio para el ventrículo izquierdo, aumentando la precarga y disminuyendo la postcarga del mismo a diferencia de los otros dos modos ventilatorios en los que hay incremento en la postcarga de este y concuerda con lo observado por Osioovich et al,⁹¹ Karmrodt et al,⁹² Traverse et al,⁹³ David et al,⁹⁴ y Smailys et al,⁹⁵ quienes reportaron este efecto de la AMV en modo VAFO utilizando Paw mayores a 18 cmH₂O y sus efectos sobre el pulmón y corazón en comparación con otros modos ventilatorios. Estos hallazgos también coinciden con lo reportado por Gu et al,⁹⁶ quienes realizaron un metanálisis en el que compararon la VAFO al comparar con la ventilación protectora en pacientes con SIRA y observaron que este modo de AMV no incrementa significativamente el riesgo de hipotensión en comparación con el modo convencional. Por otro lado, los cambios mostrados por el grupo I, se originaron por el efecto de la PEEP y la Paw sobre la presión transpulmonar; mientras que en el grupo II se produjeron porque el mayor tiempo inspiratorio incrementó la presión transpulmonar y la postcarga del ventrículo izquierdo Emr et al⁴⁸ y Zhou et al.⁹⁷ Nuestros hallazgos, también concuerdan con lo observado por Derdak et al⁷⁴ quienes evaluaron la efectividad y seguridad del VAFO contra la ventilación convencional en pacientes con SIRA y observaron que la FC, GC y PAM permanecieron normales a las 72 horas de ser sometidos a cada modo ventilatorio. También concuerdan con lo descrito por Osioovich et al,⁹¹ Smailys et al⁹⁵ y Roosens et al⁹⁸ quienes valoraron el efecto del modo ventilatorio VCP en modelos experimentales sanos y con SIRA. En este estudio, en ningún grupo la PAM regresó a sus valores basales porque solo se aplicó como tratamiento la AMV y no se administró ninguna terapia de líquidos, por lo que continuaron las anormalidades en la perfusión.

En relación a las RVS, después de someter a los cerdos a los diferentes modos ventilatorios, los valores fueron normales en el grupo III porque posiblemente el aumento en la Paw ocasionó un desplazamiento del septum interventricular como lo reporto David et al,⁹⁴ al estudiar la función cardíaca y hemodinámica durante la transición de la AMC a la VAFO. Mientras que en el grupo de

APRV las respiraciones espontaneas que se presentan durante este modo ventilatorio, además de incrementar la presión intratorácica, promueve la producción de catecolaminas endógenas, como lo describió Räsänen et al⁹⁹ quienes compararon el efecto hemodinámico del APRV, CPAP y VCP en un modelo experimental de perros con LPA.

En lo que respecta a la mayor hipertensión pulmonar e incremento en las PRV observadas en los grupos II y III post-transición del modo ventilatorio, fue originada porque ambos incrementaron la presión transpulmonar e intratorácica, como lo observaron otros autores,^{48,95,96} quienes mencionan que el tiempo de duración y el incremento en la presión transpulmonar predisponen a cambios hemodinámicos. Así mismo, los cambios observados en el grupo I fueron ocasionados por el PEEP.⁹⁵

La PCW, incrementó, pero se mantuvo dentro de valores normales porque en este tiempo del estudio la precarga del ventrículo izquierdo se encontraba normal, como lo observado por otros autores,⁹⁹ que estudiaron la utilidad de los modos ventilatorios APRV y VCP en perros con LPAy mencionan que la PCW no cambia durante este. Nuestros hallazgos también concuerdan con lo reportado por Putensen et al⁶⁶ que estudiaron los efectos de la AMV en modo APRV al comparar con VCP en pacientes con trauma craneoencefálico sin SIRA y observaron que la POAP no se altera, debido a que la actividad respiratoria espontánea no tiene efectos hemodinámicos al no disminuir la presión intratorácica. En contraste, los resultados de este estudio no concuerdan con lo observado por Port et al¹⁰⁰ que en pacientes con SIRA observaron que la POAP se incrementa de forma leve pero significativa, a las 3 horas de haber sometido a los pacientes a VAFO.

Con respecto a la PVC, en nuestro estudio a pesar de que no se administraron líquidos y se aplicó AMV, esta se mantuvo dentro de los parámetros normales como se recomienda durante la sepsis (mantener una PVC entre 8-12 mmHg sin AMV y 12-15 mmHg con AMV),¹⁰¹ lo que podría sugerir que el modo ventilatorio VAFO utilizado en esta investigación no afectó el mantenimiento de la misma.

Durante todo el estudio, los Qt-Qs, PaCO₂ y PaO₂/FiO₂ se mantuvieron dentro de los parámetros normales en todos los grupos, debido a que la ventilación mecánica redujo el colapso alveolar e incrementó la capacidad residual funcional, lo cual mejoró el equilibrio entre ventilación y perfusión.⁹⁰ Nuestros hallazgos concuerdan con lo observado en varios estudios clínicos y experimentales de sepsis, LPAy SIRA en los que se mencionan que la mayor Paw utilizada en VAFO

en comparación con los modos convencionales, así como el uso de FiO₂ superiores a 60% mejoran la PaO₂/FiO₂ antes de las 24 horas de haberse iniciado el modo ventilatorio.^{66,74,90-92,94} No obstante en nuestro estudio, en el grupo II la PaO₂/FiO₂ mostró valores menores a 300 posiblemente porque el T_{alto} y T_{bajo} utilizados durante la AMV en el modo APRV incrementaron la relación I:E, a diferencia de lo reportado en otros estudios en los que se establece una relación I:E menor a la nuestra.^{66,102}

La hiperglicemia observada en todos los grupos al inicio del estudio fue originada porque el LPS ocasionó un estado de estrés como el que sufren los pacientes con sepsis y choque séptico que con frecuencia cursan con un estado hipermetabólico caracterizado por elevación del gasto energético, resistencia celular a la acción de la insulina y elevación de glucemia.¹⁰³ Por otro lado, la disminución gradual de la misma en el grupo II, a partir de la primera hora de haber iniciado la transición del modo ventilatorio, probablemente se debió a que el menor uso de fármacos vasopresores y anestésicos produce un estímulo adrenérgico, que libera catecolaminas e inducen desbalances en los niveles de glucosa.^{104,105} Mientras que la disminución de la glucosa a las 2 horas de haber realizado la transición del modo ventilatorio en el grupo I, quizá se originó porque la lesión ocasionada por el LPS fue evolucionando y como no hubo terapia de líquidos, no se administró glucosa adicional. Por otro lado, el incremento de esta (aunque no alcanzo sus valores basales) en el grupo III, durante las 2 últimas horas del estudio probablemente fue porque el modo ventilatorio incrementó la perfusión tisular y disminuyó el consumo de glucosa; sin embargo, hasta la fecha no hay estudio que respalden estos hallazgos.

La hiperlactatemía que se produjo se debe a que, en sepsis y choque séptico, la hipotensión sistémica provoca hipoxia celular, metabolismo anaerobio, déficit de piruvato deshidrogenasa y la disminución en la depuración del lactato en el hígado.¹⁰⁶ En el grupo III el lactato casi regreso a su valor basal, posiblemente porque que el modo ventilatorio VAFO previene el colapso alveolar al final de la espiración, mantiene el reclutamiento alveolar y la presión intratorácica, lo cual mejora la oxigenación y la perfusión.^{96,98} Sin embargo, nuestros resultados solo coinciden con lo descrito por otros autores en la parte de oxigenación, pero no en la de la perfusión ya que mencionan,¹⁰⁷ que el VAFO puede tener efectos adversos debido a a la presencia de Paw elevadas, lo que disminuye el retorno venoso y aumenta la poscarga del ventrículo derecho. No obstante, los mismos autores mencionan que estos efectos pueden evitarse si hay incrementos en la frecuencia respiratoria en Hz.

Por las características de los ventiladores utilizados, la mecánica pulmonar sólo puede ser comparada entre los grupos I y II, con excepción de la P_{aw} que si se obtuvo en todos los grupos.

El incremento en la P_{peak} en ambos grupos de estudio fue originado porque durante la sepsis, LPAy SIRA se presenta colapso alveolar y pérdida de distensibilidad pulmonar. En el grupo I estos cambios se originaron porque el PEEP utilizado en este estudio solo fue de 5 cmH₂O, el cual no fue suficiente para evitar estas alteraciones como lo observaron Ziebart et al⁶¹ y Kaisers et al¹⁰⁸ en un modelo experimental de sepsis en el que se aplicó PEEP de 5 y 10 cm H₂O. Mientras que en grupo II, se observó el mismo efecto al aplicar una P_{low} de 5cmH₂O,

Con respecto al mayor incremento observado en la P_{aw} en los grupos tratados con APRV y VAFO inmediatamente después de haber realizado la transición del modo ventilatorio y durante todo el estudio coincide con lo descrito por Maxwell et al¹⁰⁹ y Siau et al,¹¹⁰ quienes mencionan que estos modos ventilatorios se caracterizan por aumentar la P_{aw} con el fin de favorecer el reclutamiento alveolar, como lo observaron en pacientes traumatizados que desarrollaron SIRA y LPA ventilados con estos modos ventilatorios.

En este estudio en el grupo I, la C_{dyn} disminuyó posiblemente por la presencia de efusión pleural, hidropericardio, edema y colapso alveolar que evitaron la libre expansión del pulmón y de la cavidad torácica. No obstante, ésta no pudo recuperarse post-transición del modo ventilatorio, debido a que se incrementó la P_{peak} , además de que el PEEP utilizado en este estudio no fue suficiente para mantenerla dentro de los límites normales. Nuestros hallazgos no coinciden con lo descrito por otros autores que utilizaron PEEP más elevado y no observaron estos cambios.^{66,111} Por otro lado en el grupo tratado con APRV, la C_{dyn} se mantuvo durante todo el estudio porque la presencia de colapso pulmonar fue menor, además porque este modo ventilatorio permite respiraciones espontaneas que favorecen el reclutamiento alveolar por el incremento que se produce de presiones y tiempos durante la relación I:E, lo cual concuerda con lo observado por Putensen et al⁶⁶ y Lara-Cruz et al¹¹¹ al utilizar APRV en pacientes politraumatizados y sépticos, respectivamente.

El mantenimiento del ΔP y WOBv en ambos grupos de estudio fue originado porque durante AMV hubo un equilibrio entre la P_{peak} y el PEEP en el modo de VCP o P_{baja} en APRV, lo cual evitó una sobre distensión y daño pulmonar originado por la AMV,^{112,113} así como una adecuada PaO_2/FiO_2 . Sin embargo, no podemos comparar los hallazgos de esta investigación con otras, debido a que no

existen estudios que describan el trabajo respiratorio en sepsis utilizando estos modos ventilatorios.

El derrame pleural, pericárdico y ascitis se presentó porque el LPS produce una lesión inflamatoria en el endotelio, cambios en la permeabilidad capilar y favorece que el líquido extravascular se mueva por un gradiente de presiones hacia el espacio pleural, pericárdico y abdominal.^{43,114,115,116} Los resultados de este estudio nos hacen suponer que estos hallazgos se deben principalmente al efecto del LPS y no al modo de AMV.

Histológicamente, todos los grupos mostrarán inflamación con polimorfonucleares, hemorragia, congestión y edema fue originado porque el LPS provoca acumulación de neutrófilos y daño tisular.^{61,83-85,117} No obstante, los animales del grupo II presentaron mayor inflamación debido a que desarrollaron mayor congestión vascular y hemorragia en el espacio alveolar, lo cual ocasiona mayor salida de células inflamatorias al mismo. Estos hallazgos no concuerdan con lo descrito por Emr et al⁴⁸ que compararon el uso del VCV (con volumen tidal de 10 ml/kg) contra APRV en pulmones de rata sanas para evaluar cuál de estos modos ventilatorios produce menor daño y observaron que el APRV disminuye la presencia de estas lesiones. Por otra parte, dentro de esta investigación los resultados se relacionan con lo observado Roy et al³⁵ quienes compararon APRV y VCV con bajos volúmenes tidales (6ml/kg) en cerdos con sepsis peritoneal por punción cecal y describieron que el modo APRV conserva la arquitectura alveolar y evita el colapso, pero no evita la dilatación linfática. Por otro lado, en los animales tratados con VCP se presentó mayor grado de colapso debido a que en este modo ventilatorio el PEEP utilizado no fue suficiente para mantener abiertos los alveolos como lo describió Albert et al⁷⁸ al estudiar el papel de la ventilación mecánica y la disfunción del surfactante como causa de SIRA.

La menor inflamación, hemorragia, congestión y colapso histológico observada en los cerdos tratados con VAFO probablemente fueron ocasionados por el efecto del modo ventilatorio el cual mantiene una Paw debido a la oscilación prolongada, lo cual disminuye el daño mecánico y favorece el reclutamiento alveolar que previene y evita el colapso.¹¹⁸ Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Fu et al⁷⁷ quienes observaron esto a las 24 y 48 horas, al comparar el modo ventilatorio VAFO y VCP en cerdos con lesión pulmonar aguda ocasionada por solución salina caliente. Así mismo concuerdan con lo observado por Siau et al¹¹⁰ quienes al realizar una revisión de diferentes estudios de la utilidad de la VAFO y APRV en ALI, así como en SIRA experimental y clínica, mencionan que estos cambios histológicos pueden deberse a los gradientes de presión de

cada alveolo. Otros autores,¹¹⁸ mencionan que en el modo VAFO produce dos fenómenos denominados dispersión de Taylor y efecto Pendeluff, que generan perfiles de velocidad asimétrica, el cual producen un flujo constante y retención de aire, ocasionando menor congestión, hemorragia, además de reclutamiento alveolar que previene y evita el colapso.

VIII. Conclusión

Los modos ventilatorios VCP, APRV y VAFO al ser utilizados como único soporte en las fases iniciales de sepsis inducida con LPS E. Coli., en cerdos, mantienen los valores gasométricos y ventilatorios dentro de los parámetros normales; sin embargo, el modo VAFO favorece la recuperación de los valores hemodinámicos sistémicos y produce menor daño histológico. Los modos VCP y APRV presentaron mayor grado de hipotensión sistémica y alteraciones histológicas.

IX. Bibliografía

- 1.- Le Dran HF. Treatise of Reflections Drawn from Experience with Gunshot Wounds. London: J. Clarke & Co 1737
- 2.- Wheeler DS, Carrillo JA Jr. Pediatric critical care medicine. Capit 30 Shock. Springer-Verlag London 2014. 371-400
- 3.- Wynn JL, Wong MDa, Wong, HR. Pathophysiology and Treatment of Septic Shock in Neonates. Clin Perinatol. 2010;37(2):439-479
- 4.- Gutiérrez-Lizardi P. Protocolos y procedimientos en el paciente crítico. México, Edit el Manual Moderno; 2010 sección I Capítulo 1. Protocolo para diagnóstico y tratamiento del choque séptico
- 5.- Carrillo-Esper R, Carrillo Córdova CA, Carrillo Córdova LD. Choque Séptico y disfunción orgánica múltiple secundarios a infección por virus de influenza humana AH1N1. Medicina Interna de México 2010;26(5):501-7.
- 6.- Briceño I. Sepsis; Etiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Medcrit 2005; 2(9):203-213
- 7.- Hucker WJ, Chatzizisis YS, Steigner ML, Winters GL, Kirshenbaum JM. Myocardial catastrophe: a case of sudden, severe myocardial dysfunction. Circulation 2014;130(10):854-62
- 8.- Houegnifioh KK, Gfeller E, Garcia W, Ribordy V. Cardiogenic shock. Rev Med Suisse 2014;10(438):1495-500
- 9.- Colmenero-Ruiz M, Fernández-Mondéjar E, García-Delgado M, Rojas M, Lozano L, P. M. Conceptos actuales en la fisiopatología, monitorización y resolución del edema pulmonar. Med. Intensiva 2006;30:322–330
- 10.- Sue RD, Matthay MA, W. L. Hydrostatic mechanisms may contribute to the pathogenesis of human re-expansion pulmonary edema. Intensive Care Med 2014; 30, 1921–1926
- 11.- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M. Sepsis definitions task force. Developing a new definition and assessing

new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315 (8): 775-787. doi: 10.1001/jama.2016.0289.

12.- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 23; 315 (8):762-774. doi: 10.1001/jama.2016.0288

13.- Weber GF, Swirski FK. Immunopathogenesis of abdominal sepsis. *Langerbecks Arch Surg* 2014; 399: 1-9.

14.- El-Menyar A, Thani H, Zakaria E, Zarour A, Tuma M, AbdulRahman H. Parchani A, Peralta R, Latifi R. Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS): Is It Preventable or Inevitable?. *International Journal of Clinical Medicine*. 2012; 3: 722-730. doi: 10.4236/ijcm.2012.37A127.

15.- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, Honrubia T, Algora A, Bustos A, García G, Rodríguez Díaz-Regañón I, Ruiz de Luna R. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007;35(5):1284-1289

16.- Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308

17.- Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, Shinozaki K, Hirasawa H: Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care* 2010;14:R27

18.- Bone RC. Gram-positive Organisms and Sepsis. *Arch Intern Med*. 1994;154(1):26-34. doi:10.1001/archinte.1994.00420010044006

19.- Surbatovic M, Popovic N, Vojvodic D, Milosevic I, Acimovic G, Stojicic M, Veljovic M, Jevdjic J, Djordjevic D, Radakovic S. Cytokine profile in severe gram-positive and gram-negative abdominal sepsis. *Sci Rep*. 2015; 5: 11355.

20.- Kang JH, Super M, Yung CW, Cooper RM, Domansky K, Graveline AR, Mammoto T, Berthet JB, Tobin H, Cartwright MJ, Watters AL, Rottman M, Waterhouse A, Mammoto A, Gamini N, Rodas

MJ, Kole A, Jiang A, Valentin TM, Diaz A, Takahashi K, Ingber DE. An extracorporeal blood-cleansing device for sepsis therapy. *Nat Med.* 2014 Oct;20(10):1211-6. doi: 10.1038/nm.3640.

21.- Didar TF, Cartwright MJ, Rottman M, Graveline AR, Gamini N, Watters AL, Leslie DC, Mammoto T, Rodas MJ, Kang JH, Waterhouse A, Seiler BT, Lombardo P, Qendro EI, Super M, Ingber DE. Improved treatment of systemic blood infections using antibiotics with extracorporeal opsonin hemoadsorption. *Biomaterials.* 2015;67:382-92. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.07.046.

22.- Kobayashi Y, Iwataa A, Suzukia K, Sutoa A, Kawashimaa S, Saitoa Y, Owadaa T, Kobayashia M, Watanabe N, Nakajima HB. T lymphocyte attenuator inhibits LPS-induced endotoxic shock by suppressing Toll-like receptor 4 signaling in innate immune cells. *PNAS* 2014;110(13):5121-5126

23.- Lu JY, Sadri N, and Schneider RJ. Endotoxic shock in AUF1 knockout mice mediated by failure to degrade proinflammatory cytokine mRNAs. *Genes & development* 2006; 20:3174–3184

24.- Schmidhammer R, Wassermann E, Germann P Redl H, Ullrich R. Infusion of increasing doses of endotoxin induces progressive acute hypertension in pigs. *Shock* 2006;25(4):389-394

25.- Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Manejo de la sepsis con paquetes terapéuticos de la Campaña para Incrementar la Supervivencia en Sepsis. *Med Int Mex* 2008;24(1):43-51

26.- Chen H, Bai C, Wang X. The value of the lipopolysaccharide-induced acute lung injury model in respiratory medicine. *Expert Rev Resp Med* 2010;4(6):773-783

27.- Fenton M and Golenbock D. LPS-binding proteins and receptors, *J. Leukocyte Biol.* 1998;64:25–32

28.- Karima R, Matsumoto S, Higashi H, Matsushima K The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Mol Med Today* 1999;5(3):123–132

29.- Ingalls RR y Golenbock DT. CD11c/CD18, a transmembrane signaling receptor for lipopolysaccharide, *J. Exp. Med.* 1995;181:1473–1479

30.- Sweet, MJ y Hume DA. Endotoxin signal transduction in macrophages. *J. Leukocyte Biol* 1996;60:8–26

- 31.- Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene, *Science* 1998;282:2085–2088
- 32.- Guhaniyogi J, Brewer G. 2001. Regulation of mRNA stability in mammalian cells. *Gene* 265: 11–23.
- 33.- Grosset C, Boniface R, Duchez, P, Solanilla, A, Cosson, B, Ripoche, J. In vivo studies of translational repression mediated by the granulocyte-macrophage colonystimulating factor AU-rich element. *J. Biol. Chem.* 2004;279:13354–13362
- 34.- Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, Cominelli F, Kollias G. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: Implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity* 1999;10:387–398.
- 35.- Roy S, Habashi N, Sadowitz B, Andrews P, Ge L, Wang G, Roy P, Ghosh A, Kuhn M, Satalin J, Gatto LA, Lin X, Dean DA, Vodovotz Y, Nieman G. Early airway pressure release ventilation prevents ARDS-a novel preventive approach to lung injury. *Shock.* 2013; 39 (1): 28-38. doi: 10.1097/SHK.0b013e31827b47bb.
- 36.- Kim JH, Jung SH, Kim YJ, Park SII, Kim Dh. Long-term fecal diverting device for the prevention of sepsis in case of colorectal anastomotic leakage: an animal experiment. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:477–484
- 37.- Juskewitch JE, Platt JL, Knudsen BE, Knutson KL, Brunn GJ, Grande JP. Disparate roles of marrow- and parenchymal cell-derived TLR4 signaling in murine LPS-induced systemic inflammation. *Scie Reports* 2012;2(918):00918
- 38.- Laird MH, Rhee SH, Perkins DJ, Medvedev AE, Piao W, Fenton M, Vogel SN. TLR4/MyD88/PI3K interactions regulate TLR4 signaling. *Journal of Leukocyte Biology* 2009;85:966-977
- 39.- Marsh BJ, Williams-Karnesky RL, Stenzel-Poore MP. Toll-like receptor signaling in endogenous neuroprotection and stroke. *Neuroscience* 2009;158:1007–1020

- 40.- Feng C, Stamatou NM, Dragan AI, Medvedev A, Whitford M, Zhang L, Song C, Rallabhandi P, Cole L, Nhu QM, Vogel SN, Geddes CD, Cross AS. Sialyl Residues Modulate LPS-Mediated Signaling through the Toll-Like Receptor 4 Complex Plos one 2012;7(4):e32359
- 41.- Izquierdo-Garcia JL, Nin N, Ruíz-Cabello J, Rojas Y, de Paula M, López-Cuenca S, Morales L, Martínez-Caro L, Fernández-Segoviano P, Esteban A, Lorete JA. A metabolomic approach for diagnosis of experimental sepsis Intensive Care Med 2011;37:2023-2032
- 42.- Warner AE, DeCamp MM Jr, Molina RM, Brain JD. Pulmonary removal of circulating endotoxin results in acute lung injury in sheep. Lab Invest 1988;59(2):219-230
- 43.- Shah SK, Jimenez F, Walker PA, Xue H, Feeley TD, Uray KS, Norbury KC, Stewart RH, Laine GA, Cox CS Jr. Peritoneal fluid: a potential mechanism of systemic neutrophil priming in experimental intra-abdominal sepsis. Am J Surg. 2012; 203 (2): 211-216. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.12.012.
- 44.- Szarza RJ, Wang N, Gordon L, Nation PN, Smith RH. A murine model of pulmonary damage induced by lipopolysaccharide via intranasal instillation. J Immunol Methods 1997;202(1):49-57
- 45.- Rubenfeld GD. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. JAMA 2012;307(23:5669)(1)
- 46.- Güldner A, Braune A, Carvalho N, Beda A, Zeidler S, Wiedemann B, Wunderlich G, Andreeff M, Uhlig C, Spieth PM, Koch T, Pelosi P, Kotzerke J, Gama de Abreu M. Higher Levels of Spontaneous Breathing Induce Lung Recruitment and Reduce Global Stress/Strain in Experimental Lung Injury. Anesthesiology 2014;120:673-82
- 47.- Wheeler A y Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. Lancet 2007; 369:1553-1565
- 48.- Emr B, Gatto LA, Roy S, Satalin J, Ghosh A, Snyder K, Andrews P, Habashi N, Marx W, Ge L, Wang G, Dean DA, Vodovotz Y, Nieman G. Airway pressure release ventilation prevents ventilator-induced lung injury in normal lungs. JAMA Surg. 2013; 148 (11): 1005-1012. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3746.
- 49.- Arancibia-Hernández F. Nueva definición de Berlín de Síndrome de Distrés respiratorio Agudo. Rev Chil de Med Inten 2012;27(1): 35-40

- 50.- Brower RG. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8
- 51.- Gordo FV, Delgado CA, Calvo HE. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2007;31(1):18-26
- 52.- Wort RS, Evans TW. The role of endothelium in modulating vascular control in sepsis and related conditions. *British Medical Bulletin* 1999; 55(1): 30-48
- 53.- Tomicic-Flores V y Guerrero-Peralta J. Endotelio y sepsis. *Med Intensiva* 2005;29(3):142-150
- 54.- Acosta AG, Vermolen JA, Andara CA, Bermúdez-Pirela V, Bermúdez-Arias F. Mecanismos moleculares de la disfunción endotelial: de la síntesis a la acción del óxido nítrico. *Archivos venezolanos de farmacología y terapéutica*. 2006;25(29):54-59
- 55.- Urrieta-Illera IM y Cristancho-Gómez W. Ventilación Mecánica. *Rev Fac Ciencias Salud* 2006;8(3):1-23
- 56.- Gutierrez-Muñoz F. Ventilación Mecánica. *Acta Med Perú*. 2001;28(2):87-104
- 57.- Chatburn RL. Classification of ventilator modes: update and proposal for implementation. *Respir Care*. 2007 Mar;52(3):301-23.
- 58.- Pelosi P, Rocco PR, de Abreu MG: Use of computed tomography scanning to guide lung recruitment and adjust positive end expiratory pressure. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:268–74
- 59.- Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974; 110:556–565.
- 60.- Chatburn RL, Volsko TA. Documentation issues for mechanical ventilation in pressure-control modes. *Respir Care*. 2010;55(12):1705-16.
- 61.- Ziebart A, Hartmann EK, Thomas R, Liu T, Duenges B, Schad A, Bodenstein M, Thal SC, David M. Low tidal volumen pressure support versus controlled ventilation in early experimental sepsis in pigs. *Resp Research*. 2014;15:101

- 62.- Daoud EG, Farag HL, Chatburn RL. Airway release ventilation: What do we know? *Resp Care*. 2012; 57(2):282-292
- 63.- Putensen C, Wrigge H. Clinical review: Biphasic positive airway pressure and airway pressure release ventilation. *Crit Care*. 2004; 8 (6): 492-497. doi: 10.1186/cc2919.
- 64.- Stock MC, Downs JB, Frolicher DA. Airway pressure release ventilation. *Crit Care Med* 1987;15(5):462-466
- 65.- Dries DJ , A24Marini JJ. Airway pressure release ventilation. *J Burn Care Res*. 2009;30(6):929-936
- 66.- Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Von Spiegel T, Mutz N. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164 (1):43-49. doi: 10.1164/ajrccm.164.1.2001078.
- 67.- Kreyer S, Putensen C, Berg A, Soehle M, Muders T, Wrigge H, Zinserling J, Hering R. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on cerebral and spinal cord perfusion in experimental acute lung injury. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22(4):323-329
- 68.- Hering R, Viehöfer A, Zinserling J, Wrigge H, Kreyer S, Berg A, Minor T, Putensen C. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on intestinal blood flow in experimental lung injury. *Anesthesiology*. 2003;99(5):1137-1144.
- 69.- Hering R, Peters D, Zinserling J, Wrigge H, von Spiegel T, Putensen C. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on renal perfusion and function in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2002;28(10):1426-1433
- 70.- Hering R, Bolten JC, Kreyer S, Berg A, Wrigge H, Zinserling J, Putensen C. Spontaneous breathing during airway pressure release ventilation in experimental lung injury: effects on hepatic blood flow. *Intensive Care Med*. 2008;34(3):523-527
- 71.- Hering R, Zinserling J, Wrigge H, Varelmann D, Berg A, Kreyer S, Putensen C. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on respiratory work and muscle blood flow in experimental lung injury. *Chest* 2005;128(4):2991-2998

- 72.- Yáñez L, Lapadula MA, Benavente C, Von Dessauer BG, Emilfork M. Ventilación de alta frecuencia en infección respiratoria grave por VRS. *Rev Chil Pediatr* 2010;81(3):221-227
- 73.- Donoso FA, Ramírez AM, León BJ, Rojas AG, Valverde GC, Oberpaur WB, Ares MR. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria en pacientes pediátricos. *Rev Chil Enf Respir* 2006;22:21-30
- 74.- Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, Carlin B, Lawson S, Granton J. High frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166 (6): 801-808. doi: 10.1164/rccm.2108052.
- 75.- Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, Gillan JE, Cutz E, Froese AB, Bryan AC. Comparison of high-frequency ventilation: oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 1983;55:131-138
- 76.- McCulloch PR, Forkert PG, Froese AB. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1185-1192
- 77.- Fu W, Qin X, You C, Meng Q, Zhao Y, Zhang Y. High Frequency Oscillatory Ventilation Versus Conventional ventilation in a newborn piglet model with acute lung injury. *Resp Care* 2013; 58 (5): 824-830. doi: 10.4187/respcare.01972
- 78.- Albert RK. The role of ventilation-induced surfactant dysfunction and atelectasis in causing acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185 (7):702-708. doi: 10.1164/rccm.201109-1667PP.
- 79.- Estados Unidos Mexicanos. AFÍA. Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. *Diario Oficial de la Federación* 6 dic, 1999.
- 80.- National Institutes of Health U.S.A. Guía Para el Cuidado y Uso de Los Animales de Laboratorio. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health U.S.A. Edición Mexicana Auspiciada por la Academia Nacional de Medicina. México, D.F. 2002.

- 81.- Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Quesada-García G, Granados MM, Domínguez JM, Gómez-Villamandos RJ. Development of a septic shock experimental model oriented at training. Application in the training of depuration techniques in the management of severe sepsis. *Med Intensiva* 2011; 35 (2):84-91.
- 82.- Koksel O, Kaplan MB, Ozdulger A, Tamer L, Degirmenci U, Cinel L, Bastürk M, Kanik A. Oleic acid-induced lung injury in rats and effects of caffeic acid phenethyl ester. *Exp Lung Res*. 2005; 31 (5):483-496. doi.org/10.1080/01902140590918876.
- 83.- Zhang Y, Gao J, Wang CJ, Zhou LJ, Fang XZ, Yang LQ. Low tidal volume ventilation preconditioning ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60(6):780-789.
- 84.- Albertini M, Clement MG, Lafortuna CL, Caniatti M, Magder S, Abdulmalek K, Hussain SN. Role of poly-(ADP-ribose) synthetase in lipopolysaccharide-induced vascular failure and acute lung injury in pigs. *J Crit Care*. 2000; 15 (2): 73-83. doi: 10.1053/jcrrc.2000.7903.
- 85.- Keshari RS, Silasi-Mansat R, Zhu H, Popescu NI, Peer G, Chaaban H, Lambris JD, Polf H, Lupu C, Kinasewitz G, Lupu F. Acute lung injury and fibrosis in a baboon Model of Escherichia coli sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014; 50 (2): 439-450. doi: 10.1165/rcmb.2013-0219OC.
- 86.- Carrillo ER, Carrillo CJR, Carrillo CLD, Vázquez OZY. Disfunción cardiaca inducida por sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2008; 22 (3): 124-130.
- 87.- Carrillo-Esper R, Peña-Perez CA, Sosa-García JO. Sepsis de las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia documento de postura. Academia Nacional de Cirugía/Mexico. Ed Intersistemas S.A. de C.V.
- 88.- Guillamet MC, Rhee C, Patterson AJ. Cardiovascular management of septic shock in 2012. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14 (5): 493-502. doi: 10.1007/s11908-012-0279-z.
- 89.- Moudgil E, Michelakis ED, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction.
- 90.- Ortiz G, Dueñas C, Garay M, Díaz G. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2013; 13 (4): 137-150.

- 91.- Osiovich HC, Suguihara C, Goldberg RN, Hehre D, Martinez O, Bancalari E. Hemodynamic effects of conventional and high frequency oscillatory ventilation in normal and septic piglets. *Biol Neonate*. 1991; 59 (4): 244-252.
- 92.- Karmdrot J, David M, Yuan S, Markstaller K. Alternative protocol to initiate high-frequency oscillatory ventilation: an experimental study. *Crit Care* 2006; 10 (5) : R138. doi: 10.1186/cc5052.
- 93.- Traverse JH, Korvenranta H, Adams EM, Goldthwait DA, Carlo WA, Impairment of hemodynamics with increasing mean airway pressure during high-frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Res*. 1988; 23(6): 628-631.
- 94.- David M, von Bardeleben RS, Weiler N, Markstaller K, Scholz A, Karmrod J, Eberle B. Cardiac function and haemodynamics during transition to high-frequency oscillatory ventilation. *Eur J Anaesthesiol*. 2004; 21(12):944-952
- 95.- Smailys A, Mitchell JR, DOlg CJ, Tyberg JV, Belenkie I. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation: hemodynamic effects on lung and heart. *Physiol Rep*. 2014; 2(3):e00259. doi: 10.1002/phy2.259.
- 96.- Gu XL, Wu GN, Yao YW, Shi DH, Song Y. Is high-frequency oscillatory ventilation more effective and safer than conventional protective ventilation in adult acute respiratory distress syndrome patients? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014; 18 (3): R111. doi: 10.1186/cc13900.
- 97.- Zhou Y, Jin X, Lv Y, Wang P, Yang Y, Llang G, Wang B, Kang Y. Early application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (11): 1648-1659. doi: 10.1007/s00134-017-4912-z.
- 98.- Roosens CD, Ama R, Leather HA, Segers P, Sorbara C, Wouters PF, Poelaert JI. Hemodynamic effects of different lung-protective ventilation strategies in closed-chest pigs with normal lungs. *Crit Care Med*. 2006; 34 (12): 2990-2996. doi: 10.1097/01.CCM.0000242758.37427.16.
- 99.- Räsänen J, Downs JB, Stock MC. Cardiovascular effects of conventional positive pressure release ventilation and airway pressure release ventilation. *Chest* 1988; 93 (5): 911-915.

- 100.- Port P, Farmer C, Westerman J, Johannigman J, Beninati W, Dolan S, Derdak S. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome a pilot study. *Crit Care Med.* 1997; 25 (6): 937-947.
- 101.- Martín-Arsanios D, Barragana AF, Garzón DA, Cuervo-Millán F, Pinzón J, Ramos-Isaza E, Muñoz CA. Update in sepsis and septic shock: New definitions and clinical evaluation. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2017; 17: 158-183. doi: 10.1016/j.acci.2017.03.001.
- 102.- Smith RA, Smith DB. Does airway pressure release ventilation alter lung function after acute lung injury? *Chest.* 1995; 107 (3); 805-808.
- 103.- Miranda-Ruiz R, Castañón-González JA. Hyperglycemia in critically ill patients: clinical implications for treatment. *Cir Ciruj.* 2004; 72 (6): 517-524.
- 104.- James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet.* 1999; 354 (9177): 505-508. doi: 10.1016/S0140-6736(98)91132-1.
- 105.- Sun H, Huang Y, Yin C, Guo J, Zhao R, Yang X. Lipopolysaccharide markedly changes glucose metabolism and mitochondrial function in the longissimus muscle of pigs. *Animal.* 2016; 10 (7): 1204-1212. doi: 10.1017/S1751731116000100.
- 106.- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32 (8): 1637-1642.
- 107.- Huang CT, Lin HH, Ruan SY, Lee MS, Tsai YJ, Yu CJ. Efficacy and adverse events of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care.* 2014; 20: 18 (3): R102. doi: 10.1186/cc13880.
- 108.- Kaisers U, Kuhlen R, Keske U, Sommerer A, Mohnhaupt A, Falke KJ, Rossaint R. Superimposing positive end-expiratory pressure during partial liquid ventilation in experimental lung injury. *Eur Respir J.* 1998; 11 (5): 1305-1042.
- 109.- Maxwell RA, Green JM, Waldrop J, Dart BW, Smith PW, Brooks D, Lewis PL, Barker DE. A randomized prospective trial of airway pressure release ventilation and low tidal volume

ventilation in adult trauma patients with acute respiratory failure. *J Trauma*. 2010; 69 (3): 501-510. doi: 10.1097/TA.0b013e3181e75961.

110.- Siau C, Stewart TE. Current role of high frequency oscillatory ventilation and airway pressure release ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2008; 29 (2): 265-275. doi: 10.1016/j.ccm.2008.02.002.

111.- Lara-Cruz J, Mendoza-Rodríguez M, López-González A, Huerta-Valerio R, Sánchez-Dominguez R, Herrera-Morales BE. Ventilación liberadora de presión en vía respiratoria controlada neumoprotectora en falla respiratoria versus ventilación controlada neumo-protectora en falla respiratoria aguda. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter* 2014; 28 (2): 75-84.

112.- Castañón-González JA, León-Gutiérrez MA, Gallegos-Pérez H, Pech-Quijano J, Martínez-Gutiérrez M, Olvera-Chávez A. Pulmonary mechanics, oxygenation index, and alveolar ventilation in patients with two controlled ventilatory modes. A comparative crossover study. *Cir Ciruj*. 2003; 71 (5): 374-378.

113.- Flores-Badilla A, Alvarado-González A. Ventilación mecánica con soporte de presión. *Rev Med Cost Ric y Cent*. 2007; 64 (581): 223-228.

114.- Ferreiro L, Álvarez-Dobano JM, Valdés L. Systemic diseases and the pleura. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 (7): 361-370. doi: 10.1016/j.arbres.2011.02.010.

115.- Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet*. 2004; 363 (9410): 717-727. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15648-1.

116.- Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Stepien D, Valentine C, Remick DG. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol Rev*. 2013; 93 (3): 1247-1288. doi: 10.1152/physrev.00037.2012.

117.- Hii HP, Liao MH, Chen SJ, Wu CC, Shih CC. Distinct Patterns of Wnt3a and Wnt5a Signaling Pathway in the Lung from Rats with Endotoxic Shock. *PLoS One*. 2015; 28: 10(7): e0134492. doi: 10.1371/journal.pone.0134492.

118.- Eastman A, Holland D, Higgins J, Smith B, Delagarza J, Olson C, Brakenridge S, Foteh K, Friese R. High-frequency percussive ventilation improves oxygenation in trauma patients with

acute respiratory distress syndrome: a retrospective review. *Amer J Surg* 2006; 192 (2): 191-195.
doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.01.021.