



# Potencia Mecánica - ¿el mejor estimador del riesgo de VILI?

Romina Valenzuela<sup>1</sup>, Jerónimo Graf<sup>1</sup>

**Hallazgos recientes:** Hasta el 2015 los principales marcadores de carga ventilatoria eran la presión de pausa al final de la inspiración (Pplat) y el volumen corriente (VT). Posteriormente Amato propuso que la presión de distensión (driving pressure,  $\Delta P_{aw}$ ), correspondiente al VT indirectamente ajustado al tamaño del pulmón aireado era una mejor guía de ventilación protectora. Desde el año 2000 trabajos experimentales han sugerido que variables dinámicas como el flujo inspiratorio y la frecuencia respiratoria modulan el riesgo de VILI condicionado por las variables estáticas (VT, Pplat, PEEP y  $\Delta P_{aw}$ ). Buscando un parámetro integrador de la carga ventilatoria total transferida al parénquima pulmonar, fácil de medir al lado de la cama del paciente y que se relacione en forma robusta con el riesgo de VILI, el 2016 Gattinoni presentó un modelo llamado potencia mecánica o *mechanical power* (MP).

**Resumen:** Si bien aún no existe un estimador ideal del riesgo de VILI, el uso combinado de variables simples como VT,  $\Delta P_{aw}$  y Pplat permite una aproximación clínica razonable. El MP tiene la virtud de recordarnos que la carga ventilatoria depende de la interacción de variables estáticas y dinámicas intentando condensarlas en un solo índice; sin embargo, también presenta debilidades que derivan de la incorporación de energía resistivo-friccional disipada en la vía aérea, la energía asociada al desplazamiento de la pared del tórax, la falta de normalización por el tamaño del pulmón aireado y la simplificación del rol dual de la PEEP.

**Propósito:** Revisar la fisiopatología del daño pulmonar inducido por ventilación mecánica (*ventilator induced lung injury*, VILI) con énfasis en sus determinantes y analizar el concepto de MP, desglosando sus componentes, datos que lo sustentan y limitaciones. Finalmente, proponemos una versión simplificada de carga ventilatoria que considera el producto del volumen minuto con la diferencia de presión de pausa inicial (P1) y la PEEP.

<sup>1</sup>Departamento de Paciente Crítico Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

## INTRODUCCIÓN

La ventilación mecánica (VM) es un soporte que sirve como puente para facilitar la recuperación pulmonar. Sin embargo, como toda intervención, puede tener efectos adversos. Una prescripción inapropiada de la VM puede impactar negativamente la hemodinamia pulmonar y sistémica e inducir daño al parénquima pulmonar, desencadenando una respuesta inflamatoria conocida como daño inducido por ventilación mecánica (VILI).

El esqueleto fibroso del pulmón está compuesto por una red de ramificaciones de elastina y fibras de colágeno incrustadas en una matriz extracelular hidratada de proteoglicanos y proteínas. Sobre este esqueleto fibroso se asientan las células del endotelio capilar y del epitelio alveolar. Durante la ventilación los componentes viscoelásticos interactúan unos con otros, se despliegan y repliegan, alargan y acortan, cambian orientación, y/o deslizan uno contra el otro <sup>(1,2)</sup>.

Una carga mecánica excesiva impuesta por el ventilador puede llevar a que estos fenómenos ocurran con gran entrega de energía hacia el parénquima pulmonar en forma repetida. Esto se expresará como daño biológico en microfracturas y activación de la respuesta inflamatoria, tanto local como sistémica que, sostenida en el tiempo, se manifestará a nivel pulmonar como formación de edema y a nivel sistémico como disfunción orgánica múltiple y muerte <sup>(3,4)</sup>.

En última instancia, el desarrollo de VILI dependerá de la interacción entre la programación de la VM (volumen, presión, flujo y frecuencia) y las características del parénquima pulmonar (volumen pulmonar aireado, heterogeneidad, edema) que condicionarán grados variables de tensión (stress), deformación (strain) y fenómenos de colapso reapertura cíclico en el parénquima pulmonar.

Existen variables como la presión positiva de fin de espiración (PEEP), que pueden jugar un rol dual; por un lado sobredistender unidades alveolares aumentando la carga mecánica y por otro reclutar unidades alveolares colapsadas aumentando el volumen pulmonar aireado, atenuando la heterogeneidad y la carga mecánica global.

Examinaremos una a una las variables estáticas y dinámicas reconocidas como gatillantes de VILI y la

evidencia que los respalda. Con esta base teórica, se analizará críticamente la fórmula de potencia mecánica (MP), su aporte, limitaciones y el rol del concepto de carga ventilatoria en la titulación individualizada de una prescripción ventilatoria que minimice el riesgo de inducir VILI conocida como ventilación protectora.

## VARIABLES INDUCTORAS DE VILI

### 1. Variables estáticas

#### 1.1 Presión y Volumen

A principios de los 70's se observó que al ventilar a pacientes con falla respiratoria aguda a normocapnia y con volúmenes corrientes (VT) mayores de 12 ml/Kg de peso, aproximadamente un 10% presentaba neumotórax, neumomediastino o enfisema subcutáneo, particularmente cuando la presión máxima de la vía aérea (Ppeak) era mayor de 36 cmH<sub>2</sub>O <sup>(7)</sup>. Esto dio lugar al concepto de barotrauma como primera expresión del potencial rol de la VM para producir daño pulmonar asociado básicamente a Ppeak excesiva. Poco después Webb y Tierney observaron que al ventilar ratas con Ppeak de 30 y 45 cmH<sub>2</sub>O desde cero PEEP, se desarrollaba edema pulmonar con gran velocidad (minutos) y magnitud proporcional a la Ppeak, mostrando que el daño pulmonar puede adoptar formas más sutiles que la fuga aérea <sup>(8)</sup>. A mediados de los 80's, se demostró en modelos animales que este edema pulmonar asociado a la VM con Ppeak elevada se explicaba en buena medida por aumento de la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar <sup>(3, 9, 10)</sup>. En 1988, Dreyfuss et al. observó que ratas ventiladas con presión negativa extratorácica que alcanzaban VT altos (~44 ml/Kg) a baja presión en la vía aérea (Paw), desarrollaban daño pulmonar similar al observado en ratas ventiladas a presión positiva con VT similarmente altos y Paw elevada (45 cmH<sub>2</sub>O). Por otra parte, ratas ventiladas a presión positiva con el tórax vendado para incrementar su elastancia, no sufrieron daño pulmonar a pesar de una Ppeak de 45 cmH<sub>2</sub>O porque sus VT eran relativamente bajos <sup>(11)</sup>. Observaciones como esta hicieron plantear que el verdadero culpable del VILI era el VT más que la Paw excesiva, acuñando el término volutrauma. Una interpretación más moderna de esta paradoja es que la Paw se torna irrelevante como estimador de la carga mecánica al pulmón en la medida que la presión pleural (Ppl) se aleja de cero; en otras

palabras la verdadera tensión a la que se somete el parénquima pulmonar es la presión transpulmonar ( $PL = Paw - Ppl$ ).

Trabajos experimentales confirmaron la importancia de la  $Paw$  y el VT excesivos en la génesis del VILI<sup>(3, 4)</sup>. Estas observaciones fueron clínicamente refrendadas en un primer estudio observacional y dos ensayos subsecuentes en pacientes con SDRA<sup>(12-14)</sup>. Hickling et al. analizó 70 pacientes ventilados por falla respiratoria aguda, 50 con SDRA severo (Lung Injury Score  $\geq 2,5$ ) con una estrategia ventilatoria que limitaba la  $P_{peak}$  idealmente a menos de 30  $cmH_2O$  aunque esto significara una disminución del VT hasta 5 ml/Kg, tolerando hipercapnia (62 mmHg en promedio en pacientes de SDRA severo) y aplicando la PEEP necesaria para mantener una oxigenación suficiente con una fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ )  $< 0,6$ <sup>(12)</sup>. Se observó una reducción de la mortalidad en comparación con la predicha por APACHE II, siendo aún más notable en el grupo con SDRA severo en quienes fue de solo 16%. Este estudio, además de sugerir por primera vez el beneficio de limitar el VT y la  $Paw$  en pacientes con SDRA, introdujo el concepto de hipercapnia permisiva en esta situación. Interessantemente, Darioli y Perret et al. ya habían aplicado con éxito el concepto de hipoventilación controlada y tolerancia a la hipercapnia en pacientes ventilados por status asmático, con el objeto de limitar la  $Paw$ , el barotrauma y el impacto hemodinámico de la hiperinsuflación<sup>(15)</sup>.

Amato et al. publicó el primer estudio randomizado de limitación del VT, de la presión de pausa al final de la inspiración ( $P_{plat}$ ) y de la presión de distensión (*driving pressure*,  $\Delta P_{aw} = P_{plat} - PEEP$ ) en pacientes con SDRA<sup>(13)</sup>. En este estudio, 53 pacientes fueron asignados a una estrategia de ventilación protectora (VT  $< 6$  ml/Kg con hipercapnia permisiva, PEEP elevada según curva presión-volumen inspiratoria estática,  $P_{plat} < 40$   $cmH_2O$  y  $\Delta P_{aw} < 20$   $cmH_2O$ ) o a una convencional (VT 12 ml/Kg, normocapnia independientemente de la  $Paw$  alcanzada y una PEEP baja para una oxigenación aceptable con  $FiO_2 < 0,6$ ). El estudio fue detenido en el análisis interino, cuando se hizo evidente la disminución de la mortalidad a 28 días en el grupo de ventilación protectora (38% vs 71%), asociado a un mayor número de días libres de ventilación mecánica y menos barotrauma en este grupo. Este estudio, que esencialmente apuntaba a un ajuste individualizado

de la VM en el SDRA, sirvió de base para el gran estudio multicéntrico randomizado del ARDS Network en el año 2000, conocido como estudio ARMA<sup>(14)</sup>. Este estudio básicamente simplificó el protocolo de Amato, focalizando la pregunta en el VT y la  $P_{plat}$  al estandarizar el uso de PEEP en ambas ramas<sup>(11)</sup>; se aleatorizaron 861 pacientes a una estrategia ventilatoria de VT bajo y limitación de la  $Paw$  (VT 6 ml/Kg de peso corporal predicho según estatura y sexo y  $P_{plat} \leq 30$   $cmH_2O$ ) versus una de VT y  $Paw$  mayor (VT 12 ml/Kg y  $P_{plat} \leq 50$   $cmH_2O$ )<sup>(14)</sup>. El estudio se detuvo cuando se observó una disminución significativa de la mortalidad en el grupo de VT bajo (31% vs. 39,8%), asociado a un mayor número de días libres de ventilación mecánica. La novedad de este estudio fue utilizar el peso corporal predicho en lugar del peso actual para indexar el VT; este pequeño pero significativo ajuste implica entender que la obesidad no significa un aumento del tamaño del pulmón para determinada estatura y sexo. El estudio marcó un hito pues refrendó las observaciones de decenas de estudios experimentales así como las que Hickling y Amato habían hecho con limitaciones metodológicas y de número de pacientes<sup>(16)</sup>.

Hasta aquí la receta protectora parece simple; limitar el VT y la  $Paw$ . Sin embargo, hubo otros tres trabajos de limitación del VT y la  $Paw$  entre el estudio de Amato de 1998 y el ARMA del 2000 que, sumando un total de 288 pacientes aleatorizados, no mostraron beneficio de esta estrategia<sup>(17-19)</sup> e incluso sugirieron daño en la rama con limitación del VT y la  $Paw$ <sup>(20)</sup>. El año 2015 Amato propuso que la  $\Delta P_{aw}$  podía explicar esta paradoja, dado lo inconsistente de los ensayos clínicos que estudiaron el uso de PEEP elevada en el SDRA entre los años 2004 y 2008<sup>(21-24)</sup>,<sup>(5)</sup>. Esta propuesta se fundamenta en los siguientes conceptos: 1. el SDRA se caracteriza por una reducción de la capacidad funcional residual (CRF), concepto popularizado por Gattinoni como "baby lung"<sup>(25)</sup>, 2. la reducción de la distensibilidad estática del sistema respiratorio ( $C_{st,RS}$ ), que caracteriza mecánicamente al SDRA, se debe fundamentalmente y es proporcional a la reducción de la CRF<sup>(26,27)</sup>, 3. para evitar una deformación excesiva del parénquima pulmonar, el VT debe adaptarse a la CRF y no solo a índices antropométricos que no consideran la severidad del SDRA<sup>(25)</sup>, 4. dado que la distensibilidad (C) es la razón entre un cambio de volumen ( $\Delta V$ ) y un cambio de presión ( $\Delta P$ ), el despeje matemático simple muestra

que  $\Delta P$  es igual a  $\Delta V/C$ , 5. La  $\Delta P_{aw}$  corresponde entonces al VT normalizado por la  $C_{st,RS}$  en lugar del peso corporal; es decir, la  $\Delta P_{aw}$  equivaldría al VT indexado al volumen pulmonar aireado y por tanto, a la severidad del SDRA. Para validar la relevancia clínica de esta hipótesis, Amato et al. combinó los datos individuales de los 3.557 pacientes incluidos en los cinco estudios de VT<sup>(13,14,17-19)</sup> y los cuatro de PEEP aludidos<sup>(21-24)</sup> y examinaron la medida en que VT, Pplat, PEEP o  $\Delta P_{aw}$  mediaban la sobrevida ajustada, independientemente de la severidad del SDRA y del protocolo asignado a cada paciente<sup>(5)</sup>. Un complejo análisis estadístico de mediación sugirió que ni el VT ni la PEEP explicaban la sobrevida ajustada observada con independencia de la  $\Delta P_{aw}$ . Por el contrario, la  $\Delta P_{aw}$  mediaba un 75% de la sobrevida en los ensayos de VT y un 45% de la sobrevida en los ensayos de PEEP<sup>(5)</sup>. En otras palabras, aun cuando  $\Delta P_{aw}$  no fue explícitamente manipulada en la mayoría de los ensayos clínicos incluidos, esta variable dependiente fue la que más fuertemente se asoció con los desenlaces; las reducciones de VT o los aumentos de PEEP fueron beneficiosos en la medida que se asociaron a reducciones de la  $\Delta P_{aw}$ <sup>(5)</sup>.

## 1.2 Deformación y Tensión (Strain y Stress)

Desde un punto de vista estrictamente mecánico la deformación o strain del pulmón equivale al producto entre el  $\Delta V$  (VT) y el volumen pulmonar de reposo (CRF)<sup>(25)</sup>. Un VT equivalente a la CRF correspondería a un strain de uno. Para un hombre adulto, sano, en reposo y en posición de pie el VT es de aproximadamente 0,5 L y la CRF varía entre 2,5 y 3,0 L; el strain teórico normal en esta condición sería entonces  $\leq 0,25$  (sin unidad). En contraste, la CRF promedio en pacientes con SDRA con patrón difuso en la tomografía computada (TC) en decúbito supino es de  $0,55 \pm 0,24$  L<sup>(28)</sup>. Un VT de 6 ml/Kg habría sido aproximadamente 0,41 L para estos pacientes, equivalente a un strain promedio de 0,74; un VT de 12 ml/Kg habría significado un strain cercano a 1,5, es decir, el VT habría sido 50% mayor al volumen disponible para acogerlo. La aplicación de este elocuente concepto demanda obviamente la medición del volumen pulmonar aireado, lo que limita su uso clínico; en pacientes críticos esto se puede hacer con técnicas de dilución o barrido de gases inertes, una de ellas actualmente incorporada en un ventilador mecánico<sup>(29)</sup>, o mediante el análisis cuantitativo de la TC de

tórax<sup>(28, 30)</sup>. El uso de PEEP plantea una dificultad adicional para la aplicación de estos conceptos. La CRF es el volumen de gas en el pulmón al final de una espiración tranquila con una  $P_{aw}$  de cero; toda vez que aplicamos PEEP el volumen pulmonar aumenta respecto de la CRF y pasa a denominarse volumen pulmonar de fin de espiración (EELV, del inglés *end-expiratory lung volume*). El incremento de volumen pulmonar de fin de espiración ( $\Delta EELV$ ) que sigue a la aplicación o aumento de la PEEP puede tener dos orígenes; la distensión de unidades alveolares previamente aireadas o la reaireación de unidades alveolares previamente colapsadas (reclutamiento)<sup>(31)</sup>. La proporción de uno y otro (distensión vs. reclutamiento) dependerá de la magnitud del colapso, su reclutabilidad y la historia de volumen pulmonar que precede a un incremento de PEEP<sup>(30)</sup>. Si para cuantificar el strain asociado a la PEEP utilizamos todo el  $\Delta EELV$  en el numerador y la suma de la CRF con el volumen reclutado en el denominador, como propuso Caironi et al.<sup>(32)</sup>, todo incremento de PEEP derivará en un aumento del strain. Si por el contrario utilizamos sólo la porción del  $\Delta EELV$  que deriva de la distensión en el numerador, el impacto de la PEEP en el strain sería dual<sup>(33)</sup>. Esta propuesta sugiere que si al aplicar PEEP prevalece el reclutamiento, el strain disminuirá en proporción a éste<sup>(33)</sup>. Tal aproximación ayudaría a entender los inconsistentes resultados de la aplicación de PEEP elevada entre los estudios experimentales con modelos de SDRA altamente reclutables<sup>(3, 34)</sup> y los ensayos clínicos que compararon estrategias de aplicación de PEEP sin cuantificar el reclutamiento<sup>(21-24)</sup>.

Como ya se comentó, la tensión o stress verdaderamente responsable de la deformación del parénquima pulmonar es la PL. Así como el cálculo del strain requiere de la medición del volumen pulmonar aireado, la medición de la PL requiere de una estimación de la Ppl, habitualmente utilizando la presión esofágica (Pes) como sustituto. La elastancia es el recíproco de la compliance, entendido como la presión necesaria para aumentar el volumen del sistema en un litro. Dado que el pulmón (L) y la caja torácica ( $C_w$ ) se encuentran en serie, la  $P_{aw}$  es la suma algebraica de la PL y la Ppl, y la elastancia del sistema respiratorio ( $E_{RS}$ ) es la suma algebraica de la elastancia pulmonar (EL) y la elastancia de la pared del tórax ( $E_{CW}$ )<sup>(35)</sup>. Normalmente la  $E_{CW}$  es relativamente baja respecto de la ERS ( $E_{CW}/$

$E_{RS} < 0,3$ ), lo que significaría que en VM controlada (en ausencia de actividad muscular respiratoria) la  $P_{plat}$  y la  $\Delta P_{aw}$  se aproximan razonablemente bien a sus equivalentes transpulmonares ( $P_{plat_L}$  y  $\Delta P_{L}$ , respectivamente) <sup>(36,37)</sup>. En contraste, cuando la  $E_{CW}$  aumenta, como en la hipertensión abdominal, una fracción significativa de la presión aplicada a la vía aérea se disipa en la  $C_w$  y la  $P_{plat}$  y la  $\Delta P_{aw}$  dejan de ser buenos indicadores de la tensión de fin de inspiración o de la tensión tidal a la que está sometido el parénquima pulmonar ( $P_{plat_L}$  y  $\Delta P_{L}$ , respectivamente) <sup>(38)</sup>.

Hasta ahora nos hemos referido a medias estáticas, es decir, en ausencia de flujo y sin considerar el factor tiempo, como determinante del VILI. Si bien los primeros trabajos que describieron el VILI en modelos animales <sup>(3,8-11)</sup> y el barotrauma en pacientes <sup>(7)</sup> utilizaron la  $P_{peak}$  como variable de interés, pronto se entendió que la tensión a la que se sometía el parénquima pulmonar dependía de la presión de retroceso elástico más que de los componentes friccionales asociados al flujo y la atención se centró entonces en la  $P_{plat}$  <sup>(13, 14, 18, 19, 21-24)</sup>. La diferencia entre  $P_{peak}$  y  $P_{plat}$  es particularmente relevante cuando se utiliza VM en modo volumen control (VC) y menos relevante cuando se utiliza modo presión control (PC) con tiempos inspiratorios lo suficientemente largos como para que el flujo de fin de inspiración se acerque a cero. A continuación revisaremos los datos, relativamente recientes, respecto del impacto de las variables dinámicas en el desarrollo de VILI.

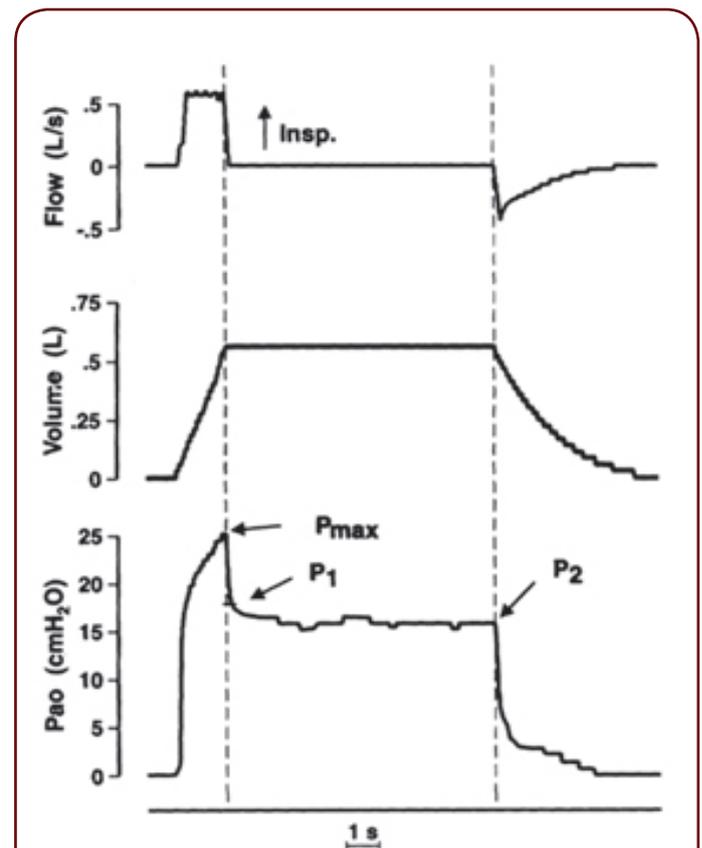
## 2. Variables dinámicas

### 2.1 Flujo inspiratorio

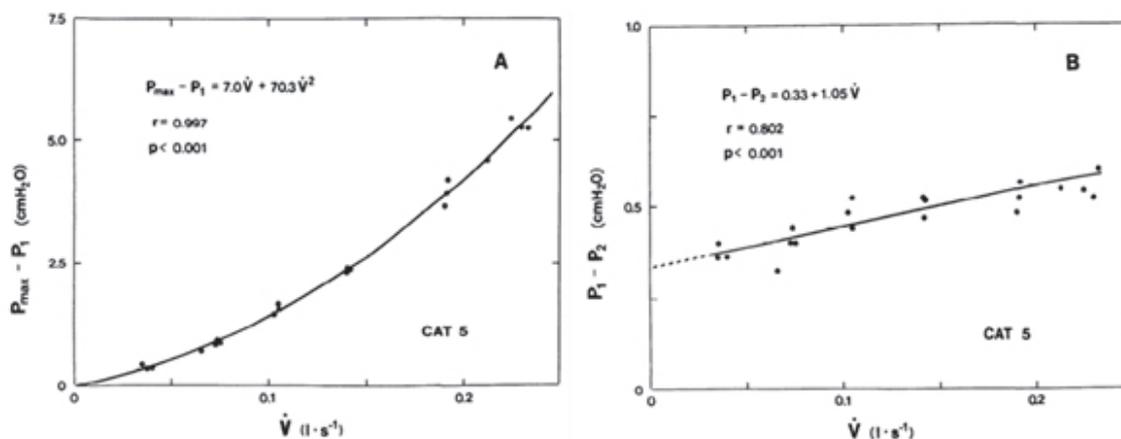
#### 2.1.1 Impacto mecánico del flujo inspiratorio.

El parénquima pulmonar se comporta como un cuerpo polimérico viscoelástico que disipa energía cuando se infla y desinfla (histéresis). Cuando el strain se mantiene constante inmediatamente al finalizar la inspiración, como ocurre durante una pausa inspiratoria, parte de la tensión inicialmente generada se alivia (relajación de tensión o stress relaxation), lo que se expresa en una caída de la presión del sistema a lo largo del tiempo que dura la pausa inspiratoria desde una presión inicial conocida como  $P_1$  hasta la presión final de la pausa conocida como  $P_2$ , equivalente a la  $P_{plat}$  que habitualmente

utilizamos (Figura 1) <sup>(1,39-41)</sup>. Además de la relajación de tensión la diferencia entre  $P_1$  y  $P_2$  se explica por una redistribución de gases dentro del pulmón que resulta de las desigualdades en las constantes de tiempo entre unidades alveolares, fenómeno conocido como pendelluft <sup>(1)</sup>. El flujo inspiratorio ( $V_i$ ) determina la presión resistiva o friccional generada en la vía aérea, expresada en la diferencia entre  $P_{peak}$  y  $P_1$  (Figura 2A), pero también la tasa de deformación del parénquima pulmonar o strain rate, expresada en la diferencia entre  $P_1$  y  $P_2$  (Figura 2



**Figura 1.** Transición de la presión de la vía aérea ( $P_{ao}$ ) en relación al cese brusco del flujo inspiratorio de un paciente ventilado en modo volumen control con flujo constante. La presión máxima ( $P_{max}$ ) o pico ( $P_{peak}$ ) inmediatamente antes de la pausa inspiratoria incorpora componentes resistivo-friccionales, viscoelásticos y puramente elásticos. La primera caída de presión al alcanzar flujo cero es  $P_1$  e incorpora componentes viscoelásticos y la presión de retroceso elástico que alcanzada al final de la pausa inspiratoria, que se muestra como  $P_2$  y que convencionalmente llamamos presión plateau ( $P_{plat}$ ). La abscisa representa el tiempo en segundos. Modificado de Pelosi P, et al. Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest*. 1996; 109(1):144-151.



**Figura 2.** Relación entre diferencias de presiones de vía aérea asociadas a una pausa inspiratoria y flujo inspiratorio ( $\dot{V}$  con un punto arriba) en un gato ventilado en modo volumen control con flujo constante. **A)** Relación entre flujo inspiratorio y la diferencia entre la presión máxima de vía aérea inmediatamente antes del cese del flujo inspiratorio ( $P_{max}$  o  $P_{peak}$ ) y la primera caída de presión al alcanzar flujo cero ( $P_1$ ). Se observa un aumento exponencial de la diferencia  $P_{max}-P_1$  que traduce un aumento del componente resistivo-friccional de la presión de vía aérea en relación al aumento de flujo inspiratorio. **B)** Relación entre flujo inspiratorio y la diferencia entre la primera caída de presión al alcanzar flujo cero ( $P_1$ ) y la presión final de retroceso elástico ( $P_2$ ). Se observa un aumento lineal de la diferencia  $P_1-P_2$  que traduce un aumento del componente viscoelástico de la presión de vía aérea en relación al aumento de flujo inspiratorio. Extraído de Kochi T, et al. Flow and volume dependence of pulmonary mechanics in anesthetized cats. *J Appl Physiol.* 1988; 64(1):441-450.

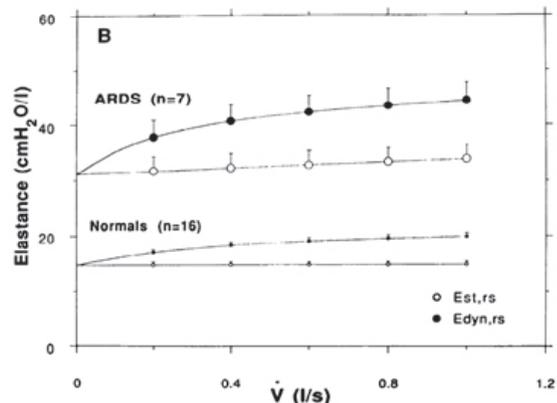
B) <sup>(1,39-42)</sup>. Cuanto mayor es el  $V_i$ , mayor es la tasa de deformación y mayor sería la energía por disipar en el parénquima pulmonar - matriz extracelular, células epiteliales y endoteliales de los alveolos. Los polímeros viscoelásticos son más propensos a fallar cuando se deforman a una mayor tasa de strain; algo similar podría ocurrir en el parénquima pulmonar contribuyendo al VILI <sup>(42)</sup>.

El impacto del  $V_i$  en  $P_1$  y en la elastancia dinámica del sistema respiratorio [ $Ed_{dyn,RS} = (P_1 - PEEP)/VT$ ], fue descrito a fines de la década del 80 por el grupo de Milic-Emili, inicialmente en animales <sup>(39)</sup>, luego en sujetos sanos sometidos a anestesia <sup>(40)</sup> y finalmente refrendado en pacientes con SDRA <sup>(41)</sup>. Estos estudios mostraron que el aumento del  $V_i$  no modificaba  $P_2$  ni la elastancia estática del sistema respiratorio [ $Est_{RS} = (P_2 - PEEP)/VT$ ], pero si incrementaba progresivamente  $P_1$ , la diferencia  $P_1 - P_2$  y la  $Ed_{dyn,RS}$ , traduciendo un aumento del componente viscoelástico y del fenómeno de pendelluft <sup>(39-41)</sup> (Figura 3). Por lo tanto, al utilizar  $P_1$  en lugar de  $P_{plat}$  se incorpora a la medición parte de la energía entregada al parénquima que  $P_{plat}$  no considera y que puede ser importante en génesis del VILI.

## 2.1.2 Flujo inspiratorio y VILI

Desde el año 2000 un número reducido de trabajos, todos en modelos animales, han estudiado el rol del  $V_i$  en el VILI (tabla 1). En el primero de ellos, Rich et al. ventiló a grupos de ovejas sanas con  $P_{peak}$  50 cmH<sub>2</sub>O, VT 38-60 ml/Kg y distintas combinaciones de frecuencia respiratoria (FR), tiempo inspiratorio ( $T_i$ ) y modo ventilatorio <sup>(43)</sup>. La observación más interesante fue que, utilizando una FR baja (5/min) y un  $V_i$  bajo (15 L/min) en modo VC con  $V_i$  constante, un VT tan alto como 60 ml/Kg no produjo daño apreciable. En contraste, otro grupo ventilado con la misma FR, similar VT y  $T_i$ , pero en PC con un  $V_i$  medio de 60 L/min, presentó extenso VILI con barotrauma en 5/8 animales y muerte en la mitad de ellos <sup>(43)</sup>. Este estudio por primera vez puso de manifiesto vez la capacidad del  $V_i$  de modular el VILI.

Maeda et al. estudió el rol del  $V_i$  en el VILI en conejos sanos <sup>(44)</sup>. Para ello utilizó el mismo VT (30 ml/Kg), FR (20/min) y PEEP cero con dos modos ventilatorios; VC regulado por presión, que entrega un  $V_i$  desacelerante similar al de PC y VC con  $V_i$  constante. El modo que generó mayor  $V_i$  pico ( $V_i$



**Figura 3.** Elastancia del sistema respiratorio en función del flujo inspiratorio ( $\dot{V}$  con un punto arriba) en pacientes con SDRA (ARDS) y sin SDRA (Normals). Destaca en ambos grupos que la elastancia estática del sistema respiratorio [ $Est_{RS}=(P2-PEEP)/VT$ ] se mantiene constante a pesar de aumentos del flujo inspiratorio. Sin embargo, la elastancia dinámica [ $Edyn_{RS}=(P1-PEEP)/VT$ ] aumenta progresivamente a medida que aumenta el flujo, lo cual es más notorio en pacientes con SDRA. Extraído de Eissa NT, et al. Analysis of behavior of the respiratory system in ARDS patients: effects of flow, volume, and time. J Appl Physiol. 1991; 70(6):2719-2729.

desacelerante) fue el que se asoció con más VILI. Interesantemente, los conejos ventilados en VC con  $V_i$  constante y el mismo  $T_i$  (i.e. con el mismo  $V_i$  medio) presentaron menos VILI<sup>(44)</sup>. Estos resultados sugieren que el flujo pico podría ser más importante que el flujo medio como factor generador de VILI. Si esta observación se refrendara en otros estudios, habría un argumento a favor del uso de VC con flujo constante por sobre PC en la fase de VM controlada

de pacientes con SDRA.

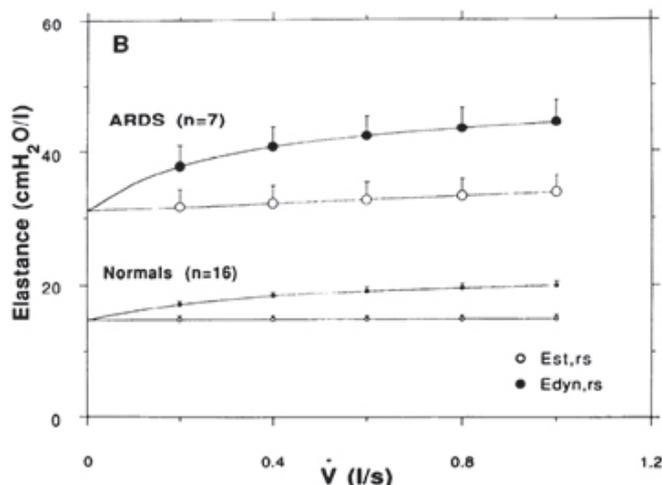
Protti et al. estudió el impacto del  $V_i$  como tasa de strain (strain/ $T_i$ ) en el desarrollo de VILI<sup>(42)</sup>. Ventiló 30 cerdos sanos por 54 horas en modalidad VC a flujo constante, FR 15/minuto, PEEP cero y con distintos  $T_i$  y distintos strain ( $VT/CRF$ ). El análisis en dos grupos con strain promedio equivalente ( $\approx 2$ ), pero con distinta tasa de strain, mostró que los animales

Autor - año (Referencia)	Rich 2000 (43)		Maeda 2004 (44)		Protti 2016 (42)	
Especie/Peso	Ovejas/ $\approx 25$ Kg		Conejos/ $\approx 3$ Kg		Cerdos/ $\approx 22$ Kg	
Tiempo de estudio (horas)	6		6		54	
Grupo	LIFR	LoRate6s	VC 20%	PC 20%	Low strain rate	High strain rate
Número de animales	8	8	8	8	15	15
Modo ventilatorio	VC	PC	VC	VCRP	VC	VC
FR (resp/min)	5	5	20	20	15	15
Relación I:E	$\approx 1:1$	1:1	1:5	1:5	1:2 - 1:3	1:5 - 1:9
$T_i$ (seg)	$\approx 6$	6	0.6	0.6	1,3	0,5
Flujo insp peak (L/min)	-	-	7	35	28	79
Flujo insp medio (L/min)	15	60	7,1	7,7	28	79
VT (ml/Kg)	60	52	30	30	25	26
Ppeak (cmH <sub>2</sub> O)	50	50	30	31	33	68
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	5	5	0	0	0	0
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	464	102	589	304	400	262
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	-	-	44	51	34	46
Cst <sub>RS</sub> (ml/cmH <sub>2</sub> O)	$\approx 38$	$\approx 21$	$\approx 3,1$	$\approx 2,4$	48	29
Puntaje daño histológico	$\approx 2$	$\approx 8$	$\approx 4$	$\approx 9$	6	10
Razón peso húmedo/seco	-	↑	4,7	7,9	5,3	6,4

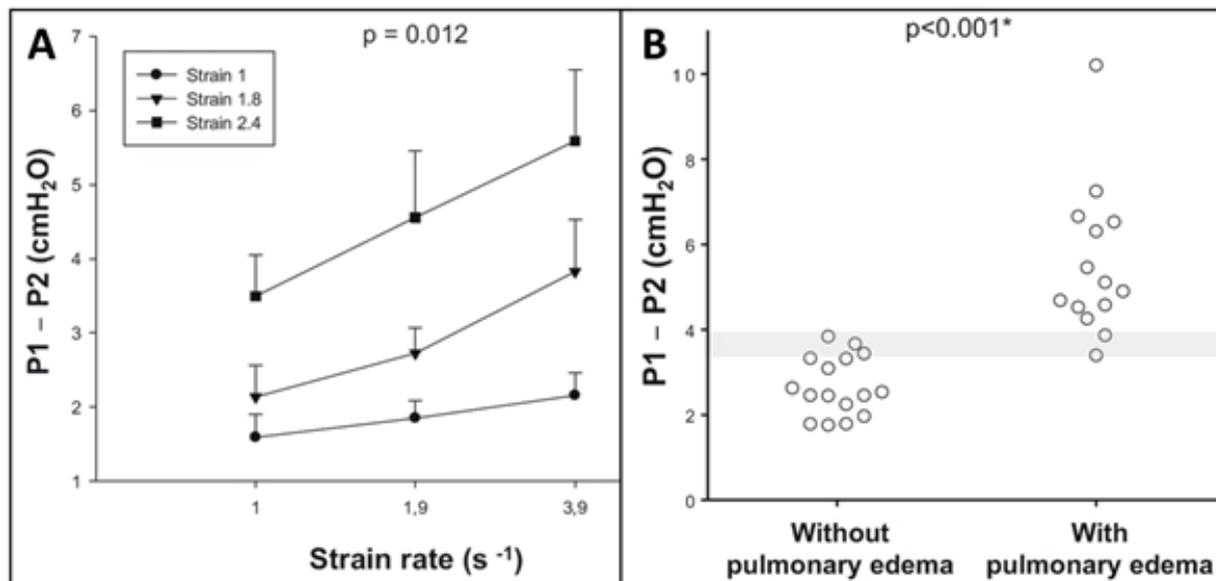
**Tabla 1.** Resumen de los estudios en animales sobre el rol del flujo inspiratorio en el VILI. Todos los estudios se hicieron en animales sanos. Sólo se muestra la media o la mediana para cada variable. Los valores precedidos del símbolo  $\approx$  no aparecen explícitamente en los manuscritos y corresponden a aproximaciones extraídas desde las figuras o el texto. VC= volumen control, PC= presión control, VCRP= volumen control regulado por presión, LoRate6s= baja frecuencia respiratoria con tiempo inspiratorio de 6 segundos en modo PC, LIFR= alta presión, baja frecuencia y flujo inspiratorio limitado en modo VC, VC 20%= modo VC con  $T_i$  de 20% del ciclo respiratorio, PC 20%= modo VCRP con  $T_i$  de 20% del ciclo respiratorio, Low strain rate= modo VC con relación I:E entre 1:3 y 1:9, High strain rate=VC con relación I:E entre 1:5 y 1:9 y Ppeak <100 cmH<sub>2</sub>O. FR= frecuencia respiratoria, Relación I:E=relación entre el tiempo inspiratorio y el tiempo espiratorio,  $T_i$ = tiempo inspiratorio, VT = volumen corriente, Ppeak = presión máxima de la vía aérea, PEEP=presión positiva de fin de espiración, Cst<sub>RS</sub>= distensibilidad estática del sistema respiratorio

ventilados con Vi mayores ( $\approx 79$  L/min), tuvieron 3,6 veces más prevalencia de edema pulmonar y mortalidad que aquellos con Vi menores ( $\approx 28$  L/min). El grupo con mayor tasa de strain presentó mayor deterioro de la distensibilidad pulmonar (*del ingles lung compliane CL*) y del intercambio de gases a lo largo del estudio e histológicamente presentó más

hemorragia alveolar y membrana hialina <sup>(42)</sup>. En este estudio se evaluó además el impacto del Vi en la relajación de tensión evaluada como la diferencia P1-P2 y su relación con el VILI. Se corroboraron las observaciones del grupo de Milic-Emili en términos que el mayor Vi determina un aumento de P1 y de la diferencia P1-P2 <sup>(39-41)</sup>; de hecho, con altas tasas



**Figura 3.** Elastancia del sistema respiratorio en función del flujo inspiratorio ( $\dot{V}$  con un punto arriba) en pacientes con SDRA (ARDS) y sin SDRA (Normals). Destaca en ambos grupos que la elastancia estática del sistema respiratorio [ $Est,RS=(P2-PEEP)/VT$ ] se mantiene constante a pesar de aumentos del flujo inspiratorio. Sin embargo, la elastancia dinámica [ $Edyn,RS=(P1-PEEP)/VT$ ] aumenta progresivamente a medida que aumenta el flujo, lo cual es más notorio en pacientes con SDRA. Extraído de Eissa NT, et al. Analysis of behavior of the respiratory system in ARDS patients: effects of flow, volume, and time. J Appl Physiol. 1991; 70(6):2719-2729.



**Figura 4. A)** Relación entre la deformación (strain) o la tasa de deformación (strain rate) y la diferencia de presión P1-P2 en 5 cerdos sanos ventilados. Strain es la razón entre volumen corriente (VT) y capacidad funcional residual (CRF) [ $strain=VT/CRF$ ]; si la CRF es constante depende básicamente del VT. Strain rate es la razón entre strain y tiempo inspiratorio ( $strain\ rate=Strain/Ti$ ); si el strain es constante depende básicamente del flujo inspiratorio ( $V_i$ ), por lo que la abscisa se podría reemplazar por  $V_i$ . Se observa que a mayor strain (mayor VT) y strain rate (mayor  $V_i$ ) aumenta la diferencia P1-P2, lo que traduce un aumento del componente viscoelástico de la presión de vía aérea. **B)** Relación entre la diferencia P1-P2 y el desarrollo de edema pulmonar inducido por ventilación mecánica en 30 cerdos sanos ventilados con distintos niveles de strain y strain rate. Todos los animales con diferencia P1-P2 mayor a 4 cmH<sub>2</sub>O desarrollaron edema pulmonar. Extraído de Protti A et al. Role of Strain Rate in the Pathogenesis of Ventilator-Induced Lung Edema. Crit Care Med. 2016; 44:e838-845.

de strain (mayor Vi) y alto strain (mayor VT), la Pplat (P2) subestimó a la presión alveolar de fin de inspiración (P1) en más de 5 cmH<sub>2</sub>O (Figura 4A). Interesantemente, la diferencia P1-P2 al comienzo del estudio fue el mejor discriminador mecánico del riesgo de desarrollar edema pulmonar inducido por VM (Figura 4B) y se correlacionó bien (R2 = 0.60) con el aumento de peso pulmonar al terminar el estudio <sup>(42)</sup>.

Estos datos, sugieren que el Vi podría ser un factor de riesgo para VILI que podría amplificar el impacto de la Paw, VT o strain excesivos. Aun cuando el análisis mecánico puro y estos pocos datos en animales parecen convincentes, faltan estudios clínicos que avalen estas observaciones.

## 2.2 Frecuencia respiratoria

Además del VT (strain), la Pplat, la ΔPaw (stress) y el Vi (strain rate), que implican una entrega de

energía al sistema respiratorio, resulta intuitivamente atractivo pensar que la frecuencia con que estas perturbaciones se producen contribuye a la carga ventilatoria global y cuando esta es excesiva, a la génesis del VILI. Una serie de trabajos experimentales han intentado evaluar el rol de la FR en el VILI; a continuación se revisan los más importantes que se resumen en la tabla 2.

En el primero de ellos Hotchkiss et al. estudió pulmones aislados de conejo perfundidos y ventilados en PC con ΔPaw 25 cmH<sub>2</sub>O y dos FR. Observó que los pulmones sometidos a una presión arterial pulmonar elevada (35 mmHg) y ventilados con mayor FR (20/min) desarrollaron más edema y hemorragia perivascular que aquellos sometidos a la misma presión vascular y ventilados con FR baja (3/min) <sup>(45)</sup>. Conrad et al. estudió 8 grupos de pulmones aislados de ratas perfundidos y ventilados con cuatro FR (10, 20, 40 y 80↑↑/min) y dos VT (5 y 20 ml/Kg) midiendo el coeficiente de filtración

Autor - año (Referencia)	Hotchkiss 2000 (45)		Conrad 2005 (46)		Vaporidi 2008 (47)		Retamal 2016 (48)		Cressoni 2016 (50)	
Especie/Peso	Conejos / ≈ 3,3 Kg		Ratas / ≈ 400 g		Ratas / ≈ 25 g		Cerdos SDR A / ≈ 30 Kg		Cerdos / ≈ 22 kg	
Tiempo de estudio (horas)	0,5		1,5		2		6		54	
Grupo	F3P35	F20P35	FR10VT20	FR80VT20	FR80VT12	FR160VT10	LRR	HRR	MP<12	MP>12
Número de animales	6	6	7	7	13	13	6	6	3	3
FR (resp/min)	3	20	10	80	80	160	20	40	6	15
Relación I:E	1:1	1:1	-	-	1:2,1	1:1,5	1:5	1:2	1:2	1:2
Ti (seg)	10	1,5	-	-	0,24	0,15	0,5	0,5	6,6	1,6
Te (seg)	10	1,5	-	-	0,51	0,23	2,5	1	13,3	3,3
VT (ml/Kg)	10	10	20	20	12	10	6	6	38	38
Ppeak (cmH <sub>2</sub> O)	30	30	-	-	≈ 10-11	≈ 10-11	26	25,3	≈ 40	≈ 63
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	5	5	2	2	1,5	1,5	10	10	0	0
PEEP total (cmH <sub>2</sub> O)	-	-	2,4	4,4	< 2,5	< 2,5	10,1	10,1	-	-
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≈ 600	≈ 600	-	-	≈ 352	≈ 340	≈ 232	≈ 232	526	506
Cst <sub>RS</sub> (ml/cmH <sub>2</sub> O)	≈ 3,8	≈ 1,9	-	-	-	-	≈ 13,6	≈ 15,6	≈ 31	≈ 24
Inflamación	-	-	-	-	↑	↑↑	↑↑	↑	↔	↔
K <sub>fc</sub> (ml/min/mmHg/100 g)	≈ 0,31	≈ 0,77	≈ 0,12	≈ 1,53	-	-	-	-	-	-
Razón peso húmedo/seco	-	-	-	-	-	-	≈ 2,5	≈ 3,5	5,7	6,9

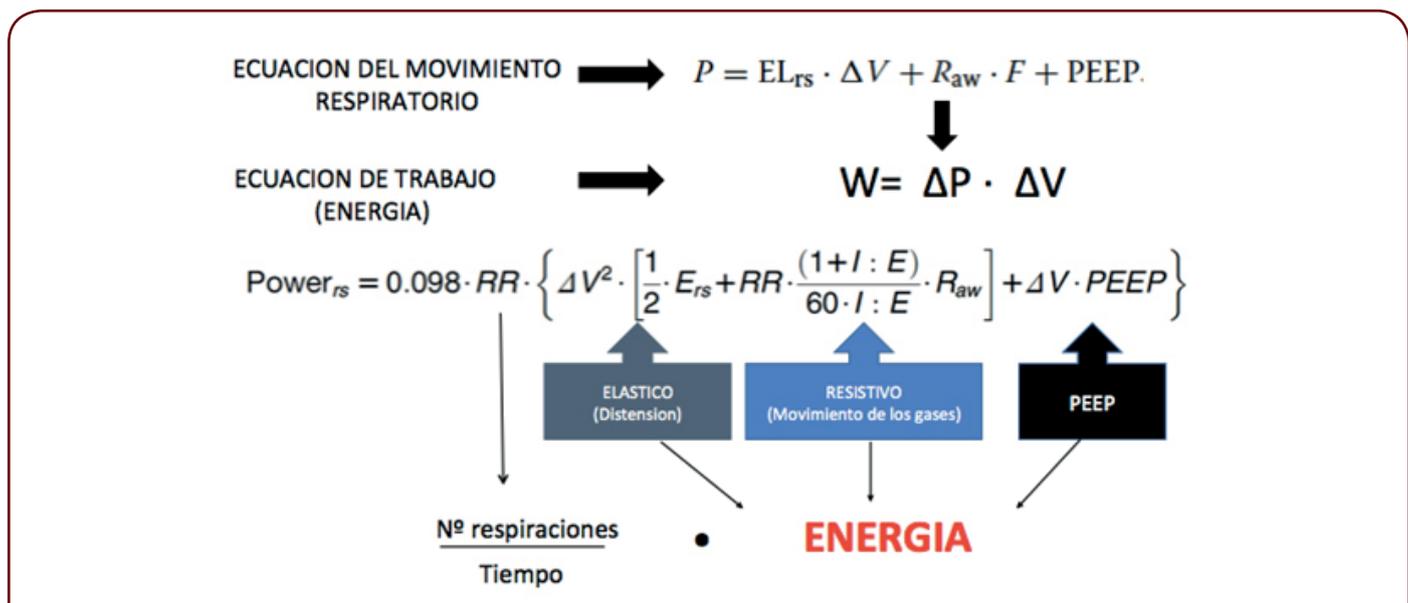
**Tabla 2.** Resumen de los estudios en animales sobre el rol de la frecuencia respiratoria en el VILI. Solo el estudio de Retamal et al. se hizo en animales con un modelo de SDR A; en el resto de los estudios se utilizaron animales sanos. Sólo se muestra la media o la mediana para cada variable. Los valores precedidos del símbolo ≈ no aparecen explícitamente en los manuscritos y corresponden a aproximaciones extraídas desde las figuras o el texto. FR= frecuencia respiratoria, Relación I:E=relación entre el tiempo inspiratorio y el tiempo espiratorio, Ti= tiempo inspiratorio, Te= tiempo espiratorio, VT = volumen corriente, Ppeak = presión máxima de la vía aérea, PEEP=presión positiva de fin de espiración, Cst<sub>RS</sub>= distensibilidad estática del sistema respiratorio, Inflamación = infiltrado leucocitario en la histología o medición de interleuquinas proinflamatorias en lavado broncoalveolar, K<sub>fc</sub> = coeficiente de filtración capilar pulmonar, ↑ = aumento y ↔ = sin cambio. F3P35 = FR 3/min y presión pico de arterial pulmonar 35 mmHg, F20P35 = FR 20/min y presión pico de arteria pulmonar 35 mmHg, FR10VT20 = FR 10/min y VT 10 ml/Kg, FR80VT20 = FR 80/min y VT 20 ml/Kg, FR80VT12 = FR 80/min y VT 12 ml/Kg, FR160VT10 = FR 160/min y VT 10 ml/Kg, LRR = FR baja, HRR = FR alta, MP<12 = potencia mecánica <12 J/min, MP>12 = potencia mecánica >12 J/min.

capilar (Kfc) como testigo de de la permeabilidad y lesión microvascular pulmonar. Observaron que con VT bajo no hubo alteración del Kfc, independiente de la FR; sin embargo la combinación de VT alto y FR máxima produjo un aumento significativo del Kfc (46). Vaporidi et al. estudió 4 grupos de ratas anestesiadas ventiladas con tres FR (80, 120 y 160/min) y tres VT (8, 10 y 12 ml/Kg). Observó que la combinación de FR elevada (120 y 160/min) y VT moderado (10 ml/Kg) se asociaba a mayor concentración de interleuquina 6 en el lavado bronqueoalveolar y mayor daño histológico que las combinaciones de FR baja con VT alto (80/min y 12 ml/Kg) o FR alta con VT bajo (160/min y 8 ml/Kg) (47).

Existen sólo tres estudios del impacto de la FR en el VILI en animales grandes; los dos primeros de Retamal et al. comparó una FR de 20 y 40/min manteniendo un Ti de 0,5 segundos y un VT de 6 ml/Kg en un modelo porcino de SDRA. En uno de ellos aplicó una PEEP moderada (10 cmH<sub>2</sub>O) y observó que si bien la FR elevada se asociaba a mayor edema

pulmonar, la FR baja (y el mayor tiempo espiratorio, Te) se asociaba a mayor inflamación pulmonar (48). El siguiente estudio, que solo difirió en el uso una PEEP elevada (~16 cmH<sub>2</sub>O) tras una maniobra de reclutamiento alveolar en ambas ramas, la FR de 20 o 40/min no tuvo ningún impacto en el edema pulmonar ni el VILI (49). Finalmente Cressoni et al. estudió 5 grupos de cerdos sanos ventilados con VT alto (~38 ml/Kg), PEEP cero y FR entre 3 y 15/min manteniendo una relación Ti:Te de 1:2 y observó mayor deterioro de la E<sub>L</sub> y de la oxigenación con FR ≥12/min (y Vi ≥0,43 L/seg) asociado a mayor edema pulmonar y membrana hialina en la histología (50). Corroborando lo observado por Rich, se constata que la asociación de FR y Vi bajos hacen tolerables VT tan altos que de otro modo serían letales (43,50).

Estos estudios sugieren que la FR juega un papel secundario como gatillante de VILI, que se hace relevante solo cuando se acompaña de otras variables injuriosas como el VT elevado y pone de relevancia la interdependencia entre determinantes de VILI como VT, Vi, PEEP y eventualmente el Te



**Figura 5.** Análisis del modelo matemático de mechanical power (MP). En la parte superior se aprecia la ecuación del movimiento que entrega la presión de vía aérea (P) necesaria para insuflar un volumen (ΔV) con cierto flujo (F), elastancia del sistema respiratorio (Ers) y resistencia de vía aérea (Raw) sobre un determinado nivel de PEEP, en ausencia de esfuerzo muscular respiratorio. P es la suma de la presión elástica (Ers x ΔV), la presión resistiva (F x Raw) y la PEEP. Trabajo (W) es el producto de cambio de P (ΔP) y ΔV. Potencia (Power<sub>rs</sub>) es la cantidad de trabajo desarrollado o energía entregada por unidad de tiempo. En la parte inferior se presenta la fórmula original de MP que corresponde al producto de la suma de la presión elástica (gris), resistiva (azul) y la PEEP (negro) por el ΔV y por la frecuencia respiratoria (RR). La constante 0,098 permite convertir las unidades desde L·cmH<sub>2</sub>O a Joules. Convencionalmente MP se expresa en J/min significando la entrega de energía al sistema respiratorio por unidad de tiempo.

absoluto. En otras palabras, dentro de ciertos límites, una FR elevada no genera daño si se acompaña de VT y Vi bajos; por el contrario en modelos proclives al colapso el uso de PEEP insuficiente y FR bajas con Te largos puede favorecer el VILI.

### 3. Potencia mecánica

Al revisar de forma separada los principales factores mecánicos asociados a VILI, se entiende que esta lesión resulta de la interacción o combinación de cada uno de ellos sobre el parénquima pulmonar. En consecuencia, sería ideal disponer de un estimador de carga mecánica único que lograra agrupar todas las variables involucradas en el VILI para identificar cuando una determinada programación del ventilador mecánico tiene riesgo de inducir daño.

Cabe destacar que en los grandes estudios clínicos, el VILI se ha evaluado de forma indirecta a través de la mortalidad cruda o ajustada atribuible a una estrategia o variable ventilatoria. Hasta el año 2015 las variables más aceptadas para evaluar el riesgo de inducir VILI a nivel clínico eran el VT y la Pplat. A partir del trabajo de Amato et al. se agrega la  $\Delta P_{aw}$  como una variable, tanto o más importante que las anteriores, con ventajas desde el punto de vista fisiopatológico ( $\Delta P_{aw} \approx VT/EELV$ ) y estadístico (número de pacientes analizados y modelo de causalidad) cuyo análisis se detalla al final de la sección "Presión y volumen" <sup>(5)</sup>.

Si consideramos que parte del trabajo (W) desarrollado por el ventilador en VM controlada se transfiere como energía al parénquima pulmonar y sabiendo que, en términos estrictamente mecánicos, W es el producto de  $\Delta V$  y  $\Delta P$ , tendría sentido pensar que el producto de VT y  $\Delta P_{aw}$  podría constituir una aproximación más integradora al riesgo de VILI. Con esta idea en mente e intentando incorporar las variables dinámicas asociadas al VILI (Vi y FR), en el 2016 Gattinoni et al. presentó una fórmula para calcular la potencia mecánica ( $MP = W \times FR$ ) entregada por el ventilador a partir de la ecuación de movimiento, como una forma de aproximarse a la carga ventilatoria y al riesgo de VILI <sup>(6)</sup>. Inicialmente evaluó la correlación del MP medido por bucles Paw-volumen con el calculado a partir de sus componentes: VT,  $E_{RS}$ , Vi, resistencia de la vía aérea (Raw), PEEP y FR (Figura 5) en 80 pacientes de estudios previos del mismo grupo; 30 con pulmones sanos y 50 con SDRA, cada uno

ventilado con PEEP 5 y 15 cmH<sub>2</sub>O y VT entre 6 y 12 ml/Kg. Observó una muy buena correlación entre el MP calculado y medido, además que los principales determinantes del MP en esta fórmula eran el VT, la  $\Delta P_{aw}$  y el Vi (factor 1,85), seguidos de la FR (factor 1,35) y la PEEP (factor 0,29) <sup>(6)</sup>.

A continuación analizaremos las virtudes y limitaciones de esta aproximación a la carga ventilatoria y riesgo de VILI propuesta por Gattinoni <sup>(26)</sup>.

#### Ventajas:

1. La principal virtud de esta aproximación es que unifica todos los factores asociados a VILI, recordándonos que el daño pulmonar deriva de la interacción de una serie de variables estáticas y dinámicas.
2. Asigna mayor peso relativo al VT,  $\Delta P_{aw}$  y Vi que a la FR y la PEEP.
3. Se puede implementar fácilmente en un software u hoja de cálculo electrónica.
4. En su versión simplificada la fórmula sólo considera Ppeak,  $\Delta P_{aw}$  y el producto de VT y FR, es decir el volumen minuto (VE).

#### Desventajas:

1. En su versión original, la fórmula agrega complejidad innecesaria a la ecuación de movimiento haciéndola parecer intimidante; en lugar de mostrar el componente elástico como  $VT \cdot \Delta P_{aw} / 2$ , utiliza el término  $\Delta V^2 \cdot E_{RS} / 2$  y en lugar de mostrar el componente resistivo como  $VT \cdot Vi \cdot R_{aw}$  o  $VT \cdot (P_{peak} - P_{plat})$ , utiliza el término  $\Delta V^2 \cdot (1 + I:E) / 60 \cdot I:E \cdot R_{aw}$ .
2. El componente resistivo de la ecuación considera la diferencia  $P_{peak} - P_{plat}$  que incluye el componente friccional de energía que se disipa en la vía aérea y el componente viscoelástico de energía que se disipa en el parénquima. Como ya se mencionó en esta revisión, el componente friccional no se relaciona con la inducción de VILI y depende fuertemente del calibre del tubo endotraqueal. Para incorporar el componente viscoelástico bastaría con calcular el  $\Delta P_{aw}$  como P1 (la primera caída de Paw alcanzada a flujo cero, como se explica más arriba, Fig. 4A) - PEEP, en lugar de  $P_{plat} - PEEP$ . Por tanto, si queremos incorporar la tasa de deformación o el

Vi como determinante de VILI resultaría mejor utilizar P1 que Ppeak como lo hace la ecuación de MP.

3. La fórmula de potencia mecánica no está indexada de modo que, igual que considerar el VT divorciado de la antropometría o de la CRF, no entrega un valor ajustado al tamaño del volumen aireado disponible impidiendo individualizar la carga ventilatoria.

4. Como toda aproximación mecánica desde la Paw, el MP no es capaz de separar la energía aplicada a la pared del tórax y al pulmón, que es el componente relevante en términos de VILI.

5. Finalmente la fórmula propuesta simplifica el rol de la PEEP. Gattinoni postula que el pulmón se comporta como un resorte donde para cualquier cambio de posición (expandir o comprimir) se necesitará energía<sup>(6)</sup>. Así para aumentar la presión de inicio de insuflación del VT desde la posición de reposo (ZEEP) se requeriría de energía equivalente al producto de VT y PEEP en cada insuflación; para transformar esta energía en potencia se multiplicaría también por la FR. Esto es cuestionable, ya que esta tensión de inicio se establece solo una vez al programar la PEEP y no en cada ciclo respiratorio, aun cuando cada ciclo estará influido por esta tensión de inicio. Si bien es claro que la PEEP debe ser apreciada como energía aplicada, no es clara la forma en que esta debe ser considerada. Tal como ocurre al calcular el efecto de la PEEP en el strain pulmonar sin considerar minuciosamente el efecto del reclutamiento alveolar<sup>(32,33)</sup>, todo aumento de la PEEP se traducirá en un aumento lineal de MP<sup>(6)</sup>.

### 3.1 Potencia mecánica y VILI

Hasta la fecha hay cuatro trabajos en animales que han estudiado la relación entre MP y VILI modificando primariamente algunos de sus componentes; FR, VT o PEEP. Dos son del grupo de Gattinoni utilizando cerdos sanos y dos del grupo de Rocco utilizando ratas con un modelo de SDR. Todos utilizaron primariamente energía transpulmonar en lugar de energía aplicada al sistema respiratorio como lo hace la fórmula original del MP.

En el primero, ya comentado en la sección "Frecuencia respiratoria", Cressoni et al. (2016) buscó un umbral de MP transpulmonar capaz de producir edema pulmonar ventilando 15 cerdos sanos desde PEEP cero con VT≈38 ml/Kg y FR

entre 3 y 15/min (Vi entre 0,11 y 0,57 L/seg) por 54 horas<sup>(50)</sup>. Una vez identificado el umbral (12 J/min), corroboró su validez en otros 9 animales ventilados con FR 35/min y VT 11 o 22 ml/Kg<sup>(50)</sup>. Lo interesante de este trabajo es que permite entender como un VT y una  $\Delta P_{aw}$  tan elevados como 38 ml/Kg y 27 cmH<sub>2</sub>O pueden no inducir VILI si la FR es <12/min (y el Vi <0,43 L/seg), mientras que a una FR de 35/min, un VT de 22 ml/Kg (Vi 0,93 L/seg) y una  $\Delta P_{aw}$  de 18 cmH<sub>2</sub>O sí lo hace.

En el otro trabajo de este grupo, Collino et al. ventiló 36 cerdos sanos con un VT ≈ 15 ml/Kg (VT=CRF), FR 30/min y con 6 niveles de PEEP entre cero y 18 cmH<sub>2</sub>O. Si bien el MP fue similar en los tres primeros grupos de PEEP (cero, 4 y 7 cmH<sub>2</sub>O), por disminución de la  $\Delta P_{aw}$  proporcional al aumento de PEEP, el daño histológico se redujo en este tramo. El PEEP ≥ 11 cmH<sub>2</sub>O produjo un aumento de  $\Delta P_{aw}$  y MP que derivó en daño histológico, deterioro hemodinámico y muerte de 5/12 animales ventilados con PEEP ≥ 14 cmH<sub>2</sub>O (51). Se desprende de este estudio que considerando un VT y FR constantes, la  $\Delta P_{aw}$  sería un mejor y más simple indicador del balance beneficio/riesgo asociado a la aplicación de PEEP.

Moraes et al. estudió el impacto de entregar un MP transpulmonar similarmente bajo (≈69 mJ/min) en un modelo murino de SDR con tres combinaciones de VT (6, 13 y 22 ml/Kg) y FR (≈70, 35 y 12/min) desde el mismo nivel de PEEP (3 cmH<sub>2</sub>O) generando una  $\Delta P_{aw}$  inicial de ≈ 8, 13 y 18 cmH<sub>2</sub>O, respectivamente. Observó mayor daño histológico, mayor expresión de biomarcadores de inflamación y de daño epitelial en el grupo con mayor VT<sup>(52)</sup>. Este estudio sugiere que el peso relativo del VT y de la  $\Delta P_{aw}$  es mayor que el de la FR en términos de riesgo de VILI. Finalmente también en un modelo de murino SDR, Santos et al. estudió cuatro grupos asignados a combinaciones de VT bajo o alto (6 o 11 ml/Kg) y a un MP transpulmonar relativamente bajo (≈38-63 mJ/min) o alto (≈167-190 mJ/min) obtenido mediante ajuste de la FR, intentando evaluar la interacción entre VT y MP<sup>(53)</sup>. Nuevamente encontró que a niveles similares de MP, el VT amplificaba el daño histológico y que a VT similares el MP (i.e. la FR) amplificaba el daño<sup>(53)</sup>. Al igual que en los estudios de Collino y Moraes, se observa que valores similares de MP condicionados por distintas combinaciones de VT,  $\Delta P_{aw}$ , FR y PEEP se pueden asociar a distintos niveles de protección o daño inducido por VM, lo que de alguna manera limita el valor intrínseco del MP.

A pesar de estas limitaciones, un estudio retrospectivo de grandes bases de datos con más de 8 mil pacientes ventilados por más de 48 horas identificó al MP como un factor independientemente asociado a mortalidad intrahospitalaria, sugiriendo un umbral de 17 J/min<sup>(54)</sup>. Lamentablemente el análisis multivariado de este estudio no incluyó VT, FR, VE, Ppeak, Pplat ni  $\Delta P_{aw}$  para responder con qué nivel de independencia de sus componentes se daba esta asociación. Un análisis dicotómico de la asociación de MP, VT y  $\Delta P_{aw}$  con mortalidad sugirió que la asociación de MP con mortalidad era independiente del VT, pero no así de la  $\Delta P_{aw}$ <sup>(54)</sup>.

### 3.2 Carga ventilatoria simplificada – una propuesta

Intentando conservar la virtud integradora del MP, pero simplificando lo alambicado de la versión original de la fórmula al mismo tiempo que incorporar las observaciones arriba expuestas, proponemos el siguiente ajuste de la fórmula para dimensionar la carga ventilatoria:

$$\text{Power}_{RS} = \text{VE} \cdot \frac{(\text{P1} - \text{PEEP})}{2} + \Delta\text{EELV} \cdot \text{PEEP}$$

El VE, incorpora VT y FR, la presión de distensión dinámica (P1-PEEP) incorpora el componente viscoelástico además del elástico, prescindiendo del componente resisitivo-friccional. Dado que la forma de incluir la PEEP en la carga ventilatoria no es nítida, proponemos dos formas de abordarla. La más simple es no incluir la PEEP en el cálculo, la alternativa (que aparece en rojo) sería sumar el producto de PEEP y  $\Delta\text{EELV}$  dejándolo fuera de la influencia del VE. Respecto de la normalización de esta variable, los volúmenes (VE y  $\Delta\text{EELV}$ ) se podrían indexar por una variable antropométrica, como el peso ideal, o por la CRF. El grupo de Rocco ha propuesto el término “intensidad” para referirse al MP normalizado por el área de superficie o la masa de tejido pulmonar aireado<sup>(55)</sup>. Otro punto interesante de esta aproximación es que al incorporar el VE estamos incluyendo indirectamente una variable metabólica y de intercambio de gases; esto porque la demanda ventilatoria (VE) depende de la producción de CO<sub>2</sub> y de la ineficiencia ventilatoria (VD/VT) que, desde hace años sabemos, se asocia independientemente con la mortalidad y por lo

tanto con la severidad del SDRA<sup>(56)</sup>. Finalmente, es posible que dado que el peso relativo de cada uno de los componentes del MP parece distinto, un ajuste con factores de corrección para cada variable podría mejorar su correlación con el VILI.

### CONCLUSIONES

El daño pulmonar inducido por ventilación mecánica (VILI) depende de la interacción de múltiples variables relacionadas con la programación del ventilador y con las características del parenquima pulmonar a ser ventilado. Históricamente las variables asociadas a VILI más estudiadas han sido las estáticas, como el volumen corriente y las presiones de vía aérea en ausencia de flujo al final de la inspiración (Pplat) y al final de la espiración (PEEP total), o más recientemente, la diferencia entre ambas (*driving pressure*). Si bien desde el año 2000 se sabe que variables dinámicas como lo son el flujo inspiratorio y la frecuencia respiratoria son capaces de modular el VILI, solo recientemente estos conceptos han permeado a la clínica. En un intento de condensar todos estas variables dispersas que condicionan la carga ventilatoria y el riesgo de VILI, el año 2016 aparece el concepto de potencia mecánica (MP). Como en cualquier problema multidimensional que se intenta explicar desde una variable unificadora, las limitaciones son muchas, pero tiene la virtud de una visión integradora que nos recuerda que los desenlaces no dependen de variables aisladas sino que de sus interacciones dinámicas. Tal aproximación podría contribuir a personalizar la dosis de VM intentando minimizar el daño colateral que conocemos como VILI.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoppin Jr, F.G., et al. Lung recoil: elastic and rheological properties. In Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of Breathing. American Physiological Society Bethesda, MD. 1986;(3): 195-216.
2. Cavalcante FSA, et al. Mechanical interactions between collagen and proteoglycans: implications for the stability of lung tissue. J Appl Physiol. 2005; 98(2):672-679.
3. Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157(1):294-323.
4. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. N Engl J Med. 2013; 369(22):2126-2136.
5. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015; 372(8):747-55.

6. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1567-1575.
7. Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, et al. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1973;1(4):181-6.
8. 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(5):556-565.
9. Parker JC, Townsley MI, Rippe B, Taylor A and Thigpen J. Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol.* 1984; 57(6): 1809-1816.
10. Dreyfuss D, Basset G, Soler P and Saumon, G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132(4): 880-884.
11. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(5):1159-64.
12. Hickling K.G et al. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1990;16(6):372-377
13. Amato M, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(6): 347-354.
14. ARDS Network. 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(18):1301-8.
15. Darioli R, Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129(3):385-7.
16. Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1360-1.
17. Stewart T, Meade M, Cook D, Granton J, Hodder R, Lapinsky S and Todd T. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338(6): 355-361.
18. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E and Ranieri M. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(6): 1831-1838.
19. Brower R, Shanholtz C, Fessler H, Shade D, White P, Wiener C and Piantadosi S. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 1999; 27(8): 1492-1498.
20. Eichacker P, Gerstenberger E, Banks S, Cui X and Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(11): 1510-1514.
21. Brower R, Lanken P, MacIntyre N, Matthay M, Morris A, Ancukiewicz M and Thompson B. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351(4): 327-336.
22. Meade M, Cook D, Guyatt, G, Slutsky A, Arabi Y, Cooper D and Austin, P. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(6): 637-645.
23. Mercat A, Richard J, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J and Gervais, C. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(6): 646-655.
24. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell C, Ritz R, Lisbon A and Loring S. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2008; 359(20): 2095-2104.
25. Gattinoni L and Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med.* 2005; 31(6): 776.
26. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F and Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure: computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136(3): 730-736.
27. Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, Richecoeur J, Lu Q, Grenier P, CT Scan ARDS Study Group. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. *Intensive Care Med.* 2000; 26(8):1046-1056.
28. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby J. CT Scan ARDS Study Group. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. *Intensive Care Med.* 2000; 26(7): 857-869.
29. Graf J, Santos A, Dries D, Adams A and Marini JJ. Agreement between functional residual capacity estimated via automated gas dilution versus via computed tomography in a pleural effusion model. *Respir Care.* 2010; 55(11): 1464-1468.
30. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri V M, Quintel M and Bugedo G. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006; 354(17): 1775-1786.
31. Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, Anaclerio R, Amabile M, Ancona G and Fiore T. Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(9): 1002-1008.
32. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo S G and Caspani L. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(6): 578-586.
33. Graf J. Bedside lung volume measurement for estimation of alveolar recruitment. *Intensive Care Med.* 2012; 38(3): 523-524.
34. Muscedere J. G, Mullen J. B, GanK and Slutsky A. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149(5): 1327-1334.
35. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, and Valenza F. Bench-to-bedside review: chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Critical care.* 2004; 8(5): 350.
36. Grasso S, Terragni P, Birocco A, Urbino R, Del Sorbo L, Filippini C and Ranieri V. M. ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive Care Med.* 2012; 38(3): 395-403.

37. Chiumello D, Carlesso E, Brioni M and Cressoni M. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Critical Care*. 2016; 20(1): 276.
38. Gattinoni L, Pelosi P, Suter P. M, Pedoto A, Vercesi P and Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes?. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(1): 3-11.
39. Kochi T, Okubo S, Zin WA, and Milic-Emili J. Flow and volume dependence of pulmonary mechanics in anesthetized cats. *J Appl Physiol*. 1988;64(1):441-50.
40. D'Angelo E, Calderini E, Torri G, Robatto FM, Bono D, and Milic-Emili J. Respiratory mechanics in anesthetized paralyzed humans: effects of flow, volume, and time. *J Appl Physiol*. 1989;67(6):2556-64.
41. Eissa NT, Ranieri VM, et al. Analysis of behavior of the respiratory system in ARDS patients: effects of flow, volume, and time. *J Appl Physiol*. 1991;70(6):2719-29.
42. Protti A, Maraffi T, Milesi M, et al. Role of Strain Rate in the Pathogenesis of Ventilator-Induced Lung Edema. *Crit Care Med* 2016;44(9):e838-45.
43. Rich PB, Reickert CA, Sawada S, et al. Effect of rate and inspiratory flow on ventilator-induced lung injury. *J Trauma*. 2000; 49(5):903-911.
44. Maeda Y, et al. Effects of Peak Inspiratory Flow on Development of Ventilator-induced Lung Injury in Rabbits. *Anesthesiology*. 2004;101(3):722-728.
45. Hotchkiss Jr, et al. Effects of Decreased Respiratory Frequency on Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2):463-468.
46. Conrad SA, et al. Protective effects of low respiratory frequency in experimental ventilator-associated lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33(4):835-40.
47. Vaporidi K, et al. Effects of respiratory rate on ventilator-induced lung injury at a constant PaCO<sub>2</sub> in a mouse model of normal lung. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1277-1283.
48. Retamal J, Borges JB, Bruhn A, et al. High respiratory rate is associated with early reduction of lung edema clearance in an experimental model of ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016; 60(1):79-92.
49. Retamal J, Borges JB, Bruhn A, Feinstein R, Hedenstierna G, Suarez-Sipmann F, Larsson A. Open lung approach ventilation abolishes the negative effects of respiratory rate in experimental lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(8):1131-41.
50. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, Cammaroto A, Brioni M, Montaruli C, Nikolla K, Guanziroli M. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2016;124(5):1100-8.
51. Collino F, Rapetti F, Vasques F, Maiolo G, Tonetti T, Romitti F and Reupke V. Positive end-expiratory pressure and mechanical power. *Anesthesiology*. 2019; 130(1): 119-130.
52. Moraes L, Silva PL, Thompson A, Santos CL, Santos RS, Fernandes MV, Morales MM, Martins V, Capelozzi VL, de Abreu MG, Pelosi P. Impact of different tidal volume levels at low mechanical power on ventilator-induced lung injury in rats. *Front Physiol*. 2018; 9:318.
53. Santos R, Maia L, Oliveira M, Santos C, Moraes L, Pinto E and Martins V. Biologic impact of mechanical power at high and low tidal volumes in experimental mild acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2018; 128(6): 1193-1206.
54. Neto A, Deliberato R, Johnson A, Bos L, Amorim P, Pereira S and Schettino G. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med*. 2018; 44(11): 1914-1922.
55. Güldner A, Braune A, Ball L, Silva P, Samary C, Insorsi A and Andreeff M. Volutrauma, atelectrauma and mechanical power: What really matters is intensity!. *Crit Care Med*. 2017; 45(3): e328.
56. Nuckton T, Alonso J, Kallet R, Daniel B, Pittet J, Eisner M and Matthay M. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346(17): 1281-1286.