

Puesta al día en Medicina Intensiva:
síndrome de distrés respiratorio agudo

Respuesta inflamatoria y apoptosis en la lesión pulmonar aguda*

P. R. PEDREIRA^a, E. GARCÍA-PRIETO^a, G. M. ALBAICETA^{a,b} Y F. TABOADA^{a,c}

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

^bDepartamento de Biología Funcional. Universidad de Oviedo. Oviedo. Asturias.

^cDepartamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo. España.

Uno de los principales mecanismos de lesión pulmonar en el distrés respiratorio agudo se debe a los efectos de la respuesta inflamatoria desencadenada. El daño producido al epitelio alveolar y al endotelio subyacente depende del sequestro y activación de células inflamatorias, que a su vez ejercen sus acciones a través de mediadores. Por otro lado, la apoptosis es un mecanismo responsable de daño epitelial y de regulación de la inflamación. A los anteriores mecanismos se añade la respuesta del tejido pulmonar sometido al estímulo de la ventilación mecánica. Todos estos procesos desembocan en una serie de vías comunes de activación celular. El conocimiento de estos mecanismos podría servir para identificar qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento concreto, antes que aplicar terapias que actúan de manera indiscriminada en la respuesta inflamatoria.

PALABRAS CLAVE: lesión pulmonar aguda, citocinas, quimiocinas, apoptosis.

INFLAMMATORY RESPONSE AND APOPTOSIS IN ACUTE PULMONARY INJURY

One of the principal mechanisms of pulmonary injury in acute respiratory distress is due to the effects of the precipitated inflammatory response. The damage produced to the alveolar epithelium and underlying endothelium depends on the sequestration and activation of inflammatory cells, which in turn exert their actions through mediators. On the other hand, apoptosis is a mechanism responsible for epithelial damage and regulation of inflammation. Response of the lung tissue subjected to mechanical ventilation stimulus is added to the previous mechanisms. All these processes flow into a series of common pathways of cellular activation. Knowledge of these mechanisms could serve to identify which patients would benefit from a specific treatment before applying therapies that act indiscriminately in the inflammatory response.

KEY WORDS: acute pulmonary injury, cytokines, chemokine, apoptosis.

Financiado en parte por la beca FIS PI 04/1512.

*Éste es el tercero de 9 artículos de la Puesta al día en Medicina Intensiva: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Correspondencia: Dr. G. Muñiz Albaiceta.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario Central de Asturias.
C/ Celestino Villamil, s/n.
33006 Oviedo. España.
Correo electrónico: guillermo.muniz@sespa.princast.es

Manuscrito aceptado el 11-V-2006.

INTRODUCCIÓN

El pulmón supone una gran superficie de intercambio con el medio, y por lo tanto está equipado con una amplia serie de mecanismos de defensa frente a las diversas agresiones a las que se ve expuesto (patógenos, tóxicos, estímulos mecánicos, etc.)¹. La lesión pulmonar aguda y el síndrome del distrés respiratorio agudo (SDRA) pueden producirse como consecuencia de alteraciones pulmonares y extrapulmonares y su fisiopatología es el resultado

de una compleja interacción de mediadores humorales y células. De entre todos los mediadores (incluyendo derivados de ácido araquidónico, factores de coagulación, mecanismos de lesión y reparación de la membrana celular, etc.), citocinas y quimiocinas forman el grupo más importante, y nos centraremos en ellas. La apoptosis es otro mecanismo de lesión alveolar y endotelial que, por su estrecha relación con la respuesta inflamatoria, será tratado conjuntamente.

El pulmón en el SDRA es actualmente visto como un órgano más involucrado en el síndrome de disfunción orgánica múltiple como resultado del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, caracterizado por una activación de leucocitos mediada por citocinas. Los leucocitos en el pulmón, por lo tanto, responden y contribuyen al proceso inflamatorio en el SDRA. Existe una activación de leucocitos en la circulación sistémica que migran hacia la circulación pulmonar y posteriormente al intersticio, produciendo una respuesta inflamatoria local con posterior vertido de mediadores inflamatorios a la circulación general.

La patogénesis de la lesión pulmonar aguda se sustenta por tanto en 4 pilares fundamentales: a) daño endotelial y epitelial; b) activación de células inflamatorias; c) balance entre citocinas pro y antiinflamatorias y d) necrosis y apoptosis.

A la compleja interacción entre estos mecanismos se añade una quinta vía de lesión, producida por el estrés mecánico que supone la ventilación mecánica.

DAÑO ENDOTELIAL Y EPITELIAL

El endotelio tiene un papel clave en el desarrollo de la lesión pulmonar aguda. Se trata de un órgano implicado en numerosas funciones de regulación de la homeostasis. Muchas de sus funciones son constitutivas, mientras que otras son inducidas mediante la activación endotelial tras la exposición a estímulos proinflamatorios tales como las citocinas o endotoxinas². Dentro de las primeras, destacan por su papel en la activación endotelial la interleucina (IL) 1 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Ambas son producidas por macrófagos activados, así como por las propias células endoteliales. Inducen un estado protrombótico e inflamatorio³, estimulando la producción de otras citocinas entre las que se incluyen quimiocinas, factores estimulantes de colonias, IL-6 y la propia IL-1, derivados del ácido araquidónico y óxido nítrico (NO), y aumentan la expresión de moléculas de adhesión^{3,4}. Estudios realizados en seres humanos han demostrado en la microvasculatura pulmonar un aumento de expresión de los receptores tipo 2 de TNF (TNF-R2) y una mayor producción de IL-6 y IL-8 en pacientes con SDRA frente a controles, sugiriendo una mayor activación del endotelio pulmonar durante el desarrollo del SDRA o bien que ese endotelio es constitutivamente más reactivo en sujetos que posteriormente desarrollan SDRA⁵. El mecanismo último que subyace a la activación endotelial mediada por citocinas es la presencia de

factores de transcripción (proteínas de unión al ADN que regulan la expresión de genes), entre los que destaca el factor nuclear κ B (NF- κ B), que se comentará más adelante.

La pérdida de la integridad epitelial en el SDRA tiene importancia tanto en el desarrollo como en la posterior recuperación del pulmón dañado. En condiciones normales, la barrera epitelial es mucho menos permeable que la endotelial⁶ y por tanto, el daño epitelial contribuye al edema alveolar. La lesión de los neumocitos tipo II (implicados en el transporte de iones, además de la producción de surfactante) altera el transporte normal de fluidos, impidiendo el aclaramiento del edema pulmonar y finalmente también se afecta la producción de surfactante. La alteración de la integridad epitelial resulta en la exposición de estructuras de la matriz extracelular, que interaccionan con macrófagos alveolares exacerbando la respuesta inflamatoria.

ACTIVACIÓN DE CÉLULAS INFLAMATORIAS

El estudio histológico del pulmón en pacientes con SDRA muestra un importante cúmulo de neutrófilos⁷, que parecen ser células clave en esta patología, sin estar demasiado claro si son causa o consecuencia del daño pulmonar agudo. También estarían implicados los macrófagos y eosinófilos, siendo responsables de la lesión pulmonar aguda en pacientes neutropénicos⁸⁻¹⁰. La interacción entre las células endoteliales y los leucocitos es un proceso fundamental en el desarrollo de SDRA, en tanto que constituye el primer paso en la migración de dichos leucocitos desde los capilares hacia el parénquima pulmonar y la subsiguiente respuesta inflamatoria. La fase inicial se caracteriza por la «captura y rodamiento» de los neutrófilos y está mediada por moléculas de adhesión celular de la familia de las selectinas¹¹. La P-selectina se puede expresar en minutos en la superficie endotelial en respuesta a estímulos como la liberación de histamina, trombina, bradiquinina, leucotrieno C4 o radicales libres y a su vez interacciona con su receptor en los neutrófilos (P-selectina glucoproteína-1). La E-selectina es sintetizada por el endotelio tras la activación celular por citocinas como el TNF- α , IL-1 o la endotoxina. La segunda fase es la adhesión de los neutrófilos, que requiere la interacción entre la familia de las integrinas β 2 (concretamente CD11/CD18) expresadas en los neutrófilos con la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) expresada en las células endoteliales¹¹. La expresión de esta última estaría estimulada por mediadores inflamatorios como el TNF- α , IL-1, interferón- γ y endotoxina. Finalmente se produce una migración transendotelial de los neutrófilos a favor de un gradiente quimiotáctico y la molécula de adhesión PECAM-1 (*platelet-EC adhesion molecule 1*)¹¹. Una vez en el espacio alveolar, los neutrófilos liberan radicales libres (que entre otras características alteran la barrera endotelial, aumentando su permeabilidad a través de la proteincinasa C), proteasas, leucotrienos y otras

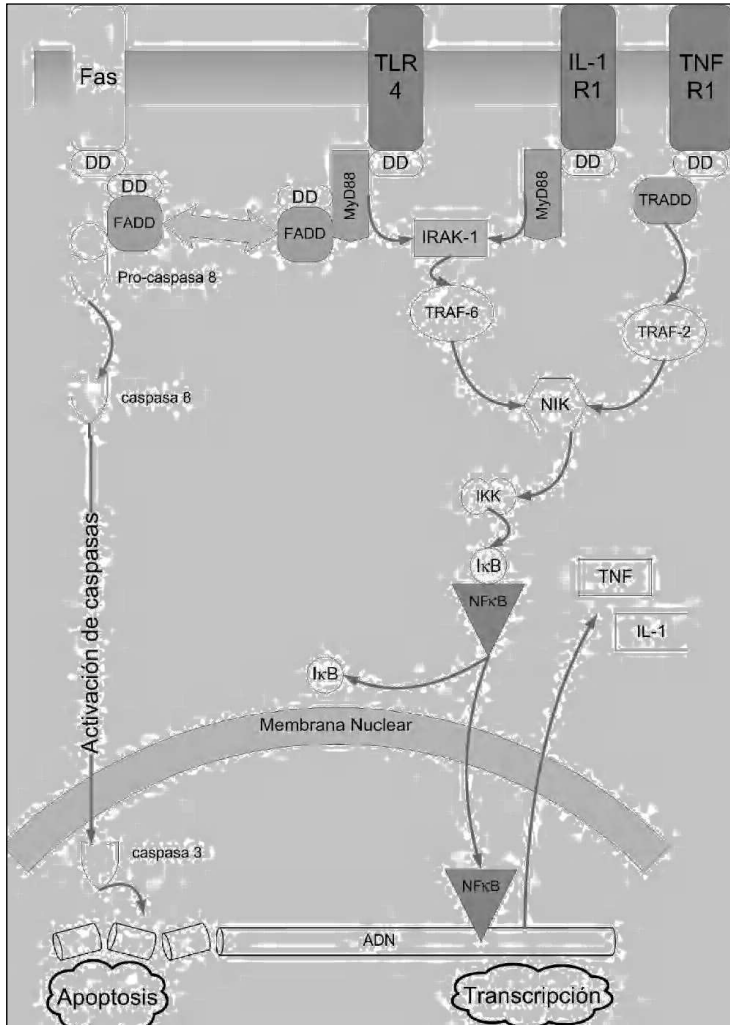


Figura 1. Representación de las vías de activación de la apoptosis (lado izquierdo de la figura, receptor Fas) y de varios mediadores inflamatorios. El TLR4 actúa como receptor del lipopolisacárido de bacterias gramnegativas. También se han representado las cascadas de la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF). Como puede verse, al final las vías de activación confluyen en la traslocación al núcleo celular del factor nuclear κB (NF-κB). Este factor activa la expresión de cientos de genes relacionados con la respuesta inflamatoria. También se han resaltado los death domains (DD) que comparten todos estos receptores. Estos dominios son la base estructural de la estrecha relación entre apoptosis y respuesta inflamatoria. TLR: toll-like receptors; DD: death domain; FADD: Fas-associated death domain.

moléculas pro-inflamatorias como el factor activador de plaquetas. Los macrófagos alveolares también secretan citocinas, entre las que se incluyen la IL-1, 6, 8 y 10 y el TNF-α, que a su vez estimulan la quimiotaxis y activan a los neutrófilos.

Inicio de la respuesta inflamatoria

Las citocinas implicadas en la respuesta inflamatoria no se expresan constitutivamente en el pulmón, sino que se producen en respuesta a estímulos como por ejemplo la presencia de microorganismos patógenos. Aquí desempeñan un papel primordial los *toll-like receptors* (TLR) (fig. 1), que intervienen en el reconocimiento de dichos patógenos a través del reconocimiento de estructuras moleculares únicas presentes en ellos¹. La transducción de señales está mediada por la molécula MyD88 que a través del reclutamiento de diferentes cinasas (IRAK, NIK) produce finalmente la liberación de NF-κB¹. Uno de los primeros TLR caracterizados fue el TLR4¹² que reconoce el lipopolisacárido de bacterias gramnegati-

vas a través de un mecanismo complejo en el que están implicadas diferentes proteínas que actúan como correceptores del TLR (CD14) o aumentando la respuesta al lipopolisacárido (MD-2). A su vez, el TLR2 reconoce componentes de bacterias grampositivas como el peptidoglicano¹³.

El NF-κB es un factor de transcripción con estructura dimérica (habitualmente dos subunidades de 50 y 65 kDa), presente en el citoplasma celular. Allí se encuentra en una forma inactiva, unido al inhibidor del factor κB (IκB). Una gran variedad de señales (incluyendo el reconocimiento de antígenos en membrana, activación de receptores de citocinas, TLR, etc.) provoca la activación de las cinasas del IκB (IKK). La fosforilación del IκB provoca su separación del NF-κB. Este último se trasloca al núcleo celular, donde activa la expresión de cientos de genes, incluyendo genes de citocinas, moléculas de adhesión celular, receptores para la adhesión de neutrófilos, etc. Como puede adivinarse, gran parte de estos productos ejercen un *feed-back* positivo sobre la actividad del NF-κB. Esta es la base principal de la

respuesta inflamatoria exacerbada que puede llevar al síndrome de disfunción multiorgánica.

El NF- κ B parece ser el principal activador intracelular de la respuesta inflamatoria. Se ha encontrado una mayor activación de NF- κ B en pacientes con lesión pulmonar aguda¹⁴, y se ha implicado también en la patogénesis de la lesión inducida por la ventilación mecánica¹⁵.

CITOCINAS

Un complejo grupo de citocinas y otros factores proinflamatorios inician y amplifican la respuesta inflamatoria en la lesión pulmonar aguda y el SDRA. Asimismo, en el alveolo se encuentran también inhibidores endógenos de estas citocinas proinflamatorias entre los que se incluyen el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), receptores solubles de TNF (sTNFR), autoanticuerpos contra la IL-8 y citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y 11¹⁶. El balance entre estos mediadores pro y antiinflamatorios es determinante en el desarrollo de esta patología. Aunque la lista de mediadores implicada en la patogénesis de la lesión pulmonar aguda crece cada día, favorecida por el desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular, describiremos solamente las características de las citocinas más claramente implicadas en este proceso.

IL-1 β (fig. 1)

Deriva predominantemente de macrófagos activados. Activa neutrófilos e induce aumento de expresión de moléculas de adhesión en leucocitos y células endoteliales¹⁷. Estimula la producción de múltiples citocinas y quimiocinas (IL-8, ENA-78, MCP-1, MIP-1 α). Se ha detectado en el lavado broncoalveolar de pacientes con SDRA^{18,19}, al igual que el IL-1ra, que antagoniza la unión de IL-1 β al receptor de superficie IL-1RI^{20,21}. En voluntarios sanos se ha identificado una ratio IL-1 β : IL-1ra de 1, mientras que en pacientes con SDRA era de 10:1²⁰. Cuando se ha medido la actividad biológica de la IL-1 en pacientes con SDRA se ha encontrado una actividad neta proinflamatoria^{6,19,22}.

TNF- α (fig. 1)

Al igual que el anterior, también deriva de macrófagos activados. Es una citocina proinflamatoria que estimula la producción de multitud de citocinas e interviene en la activación de neutrófilos²³. Es uno de los principales mediadores del shock y se ha encontrado que la concentración de TNF- α y sus receptores (TNFR1 y TNFR2) está en relación directa con la gravedad de la enfermedad^{19,24}.

IL-10

Es una citocina antiinflamatoria²⁵ que inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 β ,

IL-6 y TNF- α ^{26,27}. En un ensayo clínico con pacientes con SDRA de diferentes etiologías se demostró que los pacientes que tenían SDRA presentaban menores niveles de IL-10 circulantes y en lavado broncoalveolar (BAL) que aquellos con riesgo pero que no desarrollaban la enfermedad²⁸. Esto subraya la importancia del imbalance proinflamatorio/antiinflamatorio en el SDRA, que a su vez podría ser reflejado mediante la ratio IL-10/TNF- α en el pulmón.

Factor inhibidor de la migración de macrófagos

Se trata de una citocina proinflamatoria²⁹. Producida en el pulmón por macrófagos alveolares y células epiteliales bronquiales^{30,31}. El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) y el TNF- α estimulan mutuamente su producción²⁹. El MIF aumenta la producción de IL-8, potencia los efectos de la endotoxina y productos bacterianos de grampositivos³² y es un regulador esencial de la respuesta de los macrófagos a endotoxina a través de su efecto sobre la expresión del TLR-4³³. A través de la supresión de la apoptosis, el MIF estimula la supervivencia y función de los macrófagos³⁴.

IL-6

Producida por una gran variedad de células, incluidos monocitos, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y células del músculo liso en respuesta al estímulo por endotoxinas, IL-1 β y TNF- α . Induce pirexia, activación y crecimiento de leucocitos, proliferación de células progenitoras mieloides y estimula la síntesis de proteínas de fase aguda. Los niveles de IL-6 circulantes han demostrado ser excelentes predictores de la gravedad del SDRA de diferentes etiologías³⁵.

TGF- β

Se trata de una citocina proinflamatoria que regula diversas actividades biológicas, incluyendo el crecimiento celular, apoptosis, diferenciación celular y síntesis de la matriz extracelular. Tiene un papel clave en el desarrollo de fibrosis pulmonar en la fase de regeneración tisular que sigue al SDRA³⁶. En un estudio reciente se ha demostrado que la inhibición farmacológica del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) protege a los ratones del edema pulmonar inducido por bleomicina o endotoxina de *Escherichia coli*^{23,37}.

Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

Producido por múltiples tipos celulares, está presente en el suero y la mayoría de los tejidos, aunque a bajas concentraciones. Interviene en la homeostasis de surfactante³⁸. La deficiencia funcional del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófa-

gos (GM-CSF) conduce al desarrollo de proteinosis alveolar y defectos en los mecanismos de defensa pulmonar³⁹. Niveles plasmáticos bajos se han asociado a un peor pronóstico en pacientes sépticos⁴⁰.

Quimiocinas

Los neutrófilos son reclutados hacia el alveolo desde la circulación sistémica, gracias a factores quimiotácticos entre los que destacan las quimiocinas CXC⁴¹. Las quimiocinas son una familia de proteínas de pequeño tamaño (8-10 kDa) que se diferencian de las otras citocinas porque son las únicas que actúan sobre receptores acoplados a proteínas-G²³. Son potentes factores quimioatrayentes de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, células dendríticas y linfocitos¹. Se dividen en cuatro grupos en función de la disposición de residuos de cisteína en su extremo N-terminal: CXC (IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , ENA-78, GCP-2), CC (MCP-1, MIP-1 α , RANTES), C y CX3C. A su vez, las CXC se pueden dividir en ELR positivas o ELR negativas basándose en la presencia o no de un dominio de tres aminoácidos (Glu-Leu-Arg: el motivo ELR). Las citocinas ELR + CXC son quimioatrayentes de neutrófilos y actúan como factores angiogénicos. Las ELR-CXC atraen monocitos. Las quimiocinas son producidas por un amplio grupo de células que incluyen monocitos, macrófagos alveolares, neutrófilos, plaquetas, eosinófilos, linfocitos, células epiteliales, fibroblastos, células del músculo liso, células mesoteliales y células endoteliales. Producen estas moléculas en respuesta a gran variedad de factores, entre los que se incluyen IL-1, TNF, complemento, leucotrienos e interferones¹.

La IL-8, ENA-78 y GRO- α están presentes en concentraciones significativas en el BAL de pacientes con SDRA y su concentración se correlaciona con la concentración de polimorfonucleares^{20,42,43}. La IL-8 es el principal quimioatrayente en el SDRA.

Hay dos receptores de CXC en los polimorfonucleares PMN: CXCR1 y CXCR2. El CXCR1 es el receptor fundamental implicado en la patogenia del SDRA, debido a su rápida cinética de expresión, internalización y reexpresión en la superficie celular⁴⁴. Los ligandos más importantes de este receptor son IL-8 y GCP-2.

NECROSIS Y APOPTOSIS

La agresión (microbiológica, química o mecánica) a las células del epitelio alveolar puede desencadenar fenómenos de necrosis, caracterizada por un fallo global de todas las estructuras celulares, pérdida de la integridad de membrana y liberación del contenido celular. Todo esto desencadena una respuesta inflamatoria alrededor de la célula necrosada. Por el contrario, la apoptosis constituye un proceso fisiológico de reparación de tejidos que no implica fenómenos inflamatorios, y que ocurre de forma controlada, regulada por mediadores y cascadas en-

zimáticas intracelulares. La sobreexpresión o la inhibición de la apoptosis es un mecanismo de regulación de la remodelación tisular y, en el contexto de las células inflamatorias, de la respuesta inmune.

Mecanismo de apoptosis

El receptor Fas (CD95), presente en células alveolares epiteliales y que se incrementa en respuesta a estímulos inflamatorios, puede ser activado por su ligando (FasL) presente en la superficie de linfocitos citotóxicos. La unión de ligando y receptor provoca la activación de la procaspasa-8, que activa posteriormente a la caspasa-3. El proceso desencadena la fragmentación del ADN por endonucleasas. Otra vía de activación final de caspasa-3 se produce a través del citocromo C mitocondrial, por una vía dependiente de caspasa-9⁴⁵.

Papel de la apoptosis en la lesión pulmonar aguda

Los fenómenos de apoptosis participan en varios de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la lesión pulmonar aguda:

1. Lesión del epitelio alveolar. La forma soluble de FasL (sFasL) es liberada por monocitos circulantes, pero no por macrófagos alveolares⁴⁶. Se han encontrado niveles elevados de sFasL en procesos pulmonares como neumonías, bronquiolitis y SDRA^{47,48}. La activación de la vía del Fas producida por la unión del ligando produce la apoptosis de las células del epitelio alveolar.

2. Regulación de la respuesta inmune. La apoptosis de los polimorfonucleares es un mecanismo de control de la respuesta inflamatoria. Varios mediadores (como el GM-CSF) aislados en el lavado broncoalveolar de pacientes con lesión pulmonar aguda son responsables de la inhibición de la apoptosis de PMN^{40,49}. De esta manera se perpetúa la inflamación.

3. Extensión de la lesión a otros órganos. La liberación de sFasL a la circulación sistémica puede causar apoptosis en otros órganos. Se ha documentado la aparición de células apoptóticas en el riñón en animales con lesión pulmonar y ventilados con volúmenes elevados⁵⁰.

Relaciones entre respuesta inflamatoria

y apoptosis (fig. 1)

La apoptosis se ha considerado tradicionalmente un modo «silencioso» de muerte celular, en oposición a la necrosis (y así lo hemos dicho al inicio de esta revisión). Sin embargo, hay evidencia creciente de una estrecha relación entre los fenómenos de apoptosis y la respuesta inflamatoria.

Varios receptores de la membrana celular (como Fas, TNFR1, o la proteína adaptadora del TLR4 [MyD88]) comparten un mismo dominio en su por-

ción citoplasmática, denominado dominio de muerte (*death domain* [DD]), que permite la interacción entre las proteínas que lo presentan. Se ha documentado que la estimulación de la vía del TNF desencadena tanto una respuesta proinflamatoria a través de la activación del NFκB como una vía proapoptótica⁵¹. De la misma manera, la activación del TLR4 por endotoxina activa ambos mecanismos. Para complicar más el cuadro, otros investigadores han documentado que la proteína FADD (*Fas-associated death domain*), adaptador intracelular del receptor Fas, es capaz de inhibir la activación de la vía del NFκB⁵².

A pesar de los resultados contradictorios, atribuidos a diferencias en los modelos utilizados, todos estos hallazgos sugieren que la activación de la respuesta inflamatoria y la apoptosis comparten una serie de mecanismos de regulación.

RESPUESTA INFLAMATORIA INDUCIDA POR LA VENTILACIÓN

Uno de los efectos de la ventilación mecánica, sobre todo con volúmenes altos y/o en pulmones con disminución de la compliancia, es la sobredistensión de los alveolos. Esto produce un reordenamiento del citoesqueleto y la membrana plasmática⁵³, modifica la expresión de receptores de superficie, propaga señales a través de los canales intercelulares⁵⁴, remodela la matriz⁵⁵ e induce secreción de mediadores inflamatorios. Para todo ello, las células tienen mecanosensores que transducen el estímulo mecánico al interior de la célula y lo transforman en una respuesta química⁵⁶. El estímulo mecánico se transduce en parte por la cascada de la MAPK (*mitogen-activated protein kinase*)⁵⁷ y posiblemente la vías de c-fos⁵⁸ y del factor NF-κB¹⁵. Estos factores de transcripción a su vez inducirían la expresión de genes codificados por citocinas.

Aunque el efecto proinflamatorio de la ventilación mecánica sobre pulmones sanos es objeto de sonadas discusiones^{59,60}, diversos estudios han demostrado que el empleo de volúmenes tidal muy elevados en pulmones sanos estimula la transcripción de genes y la secreción de mediadores inflamatorios^{58,61,62}. Asimismo, existen estudios *in vitro* y en animales que demuestran un sinergismo entre la ventilación y diferentes estímulos, sugiriendo que ésta podría estimular a las células pulmonares a responder a dichos estímulos (bacterianos, químicos, etc.) con una hiperrespuesta inflamatoria. No obstante, no está claro si las fuerzas generadas durante la ventilación mecánica directamente estimulan las células pulmonares a inducir inflamación, o si la ventilación mecánica exacerba una inflamación ya existente en el pulmón.

El efecto de la ventilación mecánica sobre la respuesta inflamatoria se ha denominado biotrauma⁶³. Los resultados obtenidos en grandes ensayos clínicos en los que se monitorizó una serie de citocinas en pacientes sometidos a volúmenes tidal bajos o elevados demostraron de manera sistemática un aumento de citocinas proinflamatorias en el grupo de

volumen tidal elevado⁶⁴. A pesar de los resultados a veces contradictorios de modelos experimentales⁶⁵, es innegable que la ventilación mecánica puede modular la respuesta inflamatoria sistémica. Las estrategias ventilatorias más adecuadas, los mediadores más susceptibles de manipulación terapéutica y los grupos de pacientes que más se benefician son objetos de investigación actualmente.

CONCLUSIONES

Uno de los principales mecanismos de lesión pulmonar en el SDR deriva de la activación del sistema inmune. La respuesta coordinada de mediadores y activación celular es necesaria para la eliminación de las causas desencadenantes y el inicio de los procesos de reparación. Pero la desregulación de esa respuesta lleva a un daño pulmonar grave. Los tratamientos encaminados a amortiguar la respuesta inmune conllevan el riesgo de entorpecer los mecanismos de defensa y cicatrización. Por eso es necesario un amplio conocimiento de los mecanismos de respuesta inflamatoria, que permita identificar a los pacientes que se beneficiarán de una estrategia terapéutica concreta.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. Cytokines in innate host defense in the lung. *J Clin Invest*. 2002;109:699-705.
2. Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I, Roussos C. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004;30:1702-14.
3. Mantovani A, Bussolino F, Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside. *Immunol Today*. 1997;18:231-40.
4. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med*. 2000;28 Supl 4:N3-12.
5. Grau GE, Mili N, Lou JN, Morel DR, Ricou B, Lucas R, et al. Phenotypic and functional analysis of pulmonary microvascular endothelial cells from patients with acute respiratory distress syndrome. *Lab Invest*. 1996;74:761-70.
6. Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1999;27:304-12.
7. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 1982;3:35-56.
8. Hallgren R, Samuelsson T, Venge P, Modig J. Eosinophil activation in the lung is related to lung damage in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:639-42.
9. Rowen JL, Hyde DM, McDonald RJ. Eosinophils cause acute edematous injury in isolated perfused rat lungs. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:215-20.
10. Hasleton PS, Roberts TE. Adult respiratory distress syndrome - an update. *Histopathology*. 1999;34:285-94.
11. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J*. 1994;8:504-12.
12. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the drosophila toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997;388(6640):394-7.

13. Yoshimura A, Lien E, Ingalls RR, Tuomanen E, Dziarski R, Golenbock D. Cutting edge: recognition of gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. *J Immunol*. 1999;163:1-5.
14. Schwartz MD, Moore EE, Moore FA, Shenkar R, Moine P, Haenel JB, et al. Nuclear factor-kappa B is activated in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1996;24:1285-92.
15. Altemeier WA, Matute-Bello G, Frevert CW, Kawata Y, Kajikawa O, Martin TR, et al. Mechanical ventilation with moderate tidal volumes synergistically increases lung cytokine response to systemic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287:L533-42.
16. Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, Matthay MA. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1187-205.
17. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885-91.
18. Suter PM, Suter S, Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, Dayer JM. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:1016-22.
19. Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, Ruzinski JT, Radella F 2nd, Park DR, et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 1):1896-903.
20. Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, Steinberg KP, Milberg JA, Maunder RJ, et al. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3 Pt 1):602-11.
21. Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT, Kunkel SL, Burdick MD, Armstrong I, et al. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*. 1996;125:191-6.
22. Pugin J, Ricou B, Steinberg KP, Suter PM, Martin TR. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(6 Pt 1):1850-6.
23. Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol*. 2004;202:145-56.
24. Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, Eisner MD. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288:L426-31.
25. Kasama T, Strieter RM, Lukacs NW, Burdick MD, Kunkel SL. Regulation of neutrophil-derived chemokine expression by IL-10. *J Immunol*. 1994;152:3559-69.
26. Howard M, O'Garra A, Ishida H, de Waal Malefyt R, de Vries J. Biological properties of interleukin 10. *J Clin Immunol*. 1992;12:239-47.
27. van der Poll T, Jansen PM, Montegut WJ, Braxton CC, Calvano SE, Stackpole SA, et al. Effects of IL-10 on systemic inflammatory responses during sublethal primate endotoxemia. *J Immunol*. 1997;158:1971-5.
28. Armstrong L, Millar AB. Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome. *Thorax*. 1997;52:442-6.
29. Bernhagen J, Calandra T, Bucala R. Regulation of the immune response by macrophage migration inhibitory factor: biological and structural features. *J Mol Med*. 1998;76:151-61.
30. Donnelly SC, Haslett C, Reid PT, Grant IS, Wallace WA, Metz CN, et al. Regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. *Nat Med*. 1997;3:320-3.
31. Bacher M, Meinhardt A, Lan HY, Mu W, Metz CN, Chesney JA, et al. Migration inhibitory factor expression in experimentally induced endotoxemia. *Am J Pathol*. 1997;150:235-46.
32. Bernhagen J, Calandra T, Mitchell RA, Martin SB, Tracey KJ, Voelker W, et al. MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia. *Nature*. 1993;365(6448):756-9.
33. Roger T, David J, Glauser MP, Calandra T. MIF regulates innate immune responses through modulation of Toll-like receptor 4. *Nature*. 2001;414(6866):920-4.
34. Mitchell RA, Liao H, Chesney J, Fingerle-Rowson G, Baugh J, David J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: regulatory role in the innate immune response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:345-50.
35. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock*. 2005;23:488-93.
36. Giri SN, Hyde DM, Hollinger MA. Effect of antibody to transforming growth factor beta on bleomycin induced accumulation of lung collagen in mice. *Thorax*. 1993;48:959-66.
37. Pittet JF, Griffiths MJ, Geiser T, Kaminski N, Dalton SL, Huang X, et al. TGF-beta is a critical mediator of acute lung injury. *J Clin Invest*. 2001;107:1537-44.
38. Trapnell BC, Whitsett JA. Gm-CSF regulates pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage-mediated innate host defense. *Annu Rev Physiol*. 2002;64:775-802.
39. Williams MA, White SA, Miller JJ, Toner C, Withington S, Newland AC, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces activation and restores respiratory burst activity in monocytes from septic patients. *J Infect Dis*. 1998;177:107-15.
40. Matute-Bello G, Liles WC, Radella F 2nd, Steinberg KP, Ruzinski JT, Hudson LD, et al. Modulation of neutrophil apoptosis by granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during the course of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2000;28:1-7.
41. Goodman RB, Pugin J, Lee JS, Matthay MA. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14:523-35.
42. Villard J, Dayer-Pastore F, Hamacher J, Aubert JD, Schlegel-Haueter S, Nicod LP. GRO alpha and interleukin-8 in Pneumocystis carinii or bacterial pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 1):1549-54.
43. Jorens PG, Van Damme J, De Backer W, Bossaert L, De Jongh RF, Herman AG, et al. Interleukin 8 (IL-8) in the bronchoalveolar lavage fluid from patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS) and patients at risk for ARDS. *Cytokine*. 1992;4:592-7.
44. Cummings CJ, Martin TR, Frevert CW, Quan JM, Wong VA, Mongovin SM, et al. Expression and function of the chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 in sepsis. *J Immunol*. 1999;162:2341-6.
45. Martin TR, Hagimoto N, Nakamura M, Matute-Bello G. Apoptosis and epithelial injury in the lungs. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:214-20.
46. Kiener PA, Davis PM, Rankin BM, Klebanoff SJ, Ledbetter JA, Starling GC, et al. Human monocytic cells contain high levels of intracellular Fas ligand: rapid release following cellular activation. *J Immunol*. 1997;159:1594-8.
47. Matute-Bello G, Liles WC, Steinberg KP, Kiener PA, Mongovin S, Chi EY, et al. Soluble Fas ligand induces epithelial cell apoptosis in humans with acute lung injury (ARDS). *J Immunol*. 1999;163:2217-25.
48. Matute-Bello G, Martin TR. Science review: apoptosis in acute lung injury. *Crit Care*. 2003;7:355-8.
49. Matute-Bello G, Liles WC, Radella F 2nd, Steinberg KP, Ruzinski JT, Jonas M, et al. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1969-77.
50. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2003;289:2104-12.
51. Hsu H, Shu HB, Pan MG, Goeddel DV. TRADD-TRAF2 and TRADD-FADD interactions define two distinct TNF receptor 1 signal transduction pathways. *Cell*. 1996;84:299-308.
52. Bannerman DD, Tupper JC, Kelly JD, Winn RK, Harlan JM. The Fas-associated death domain protein suppresses activa-

tion of NF-kappa B by LPS and IL-1 beta. *J Clin Invest.* 2002; 109:419-25.

53. Vlahakis NE, Schroeder MA, Pagano RE, Hubmayr RD. Role of deformation-induced lipid trafficking in the prevention of plasma membrane stress failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1282-9.

54. Parker JC, Ivey CL, Tucker JA. Gadolinium prevents high airway pressure-induced permeability increases in isolated rat lungs. *J Appl Physiol.* 1998;84:1113-8.

55. Han B, Lodyga M, Liu M. Ventilator-induced lung injury: role of protein-protein interaction in mechanosensation. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:181-7.

56. Hamill OP, Martinac B. Molecular basis of mechanotransduction in living cells. *Physiol Rev.* 2001;81:685-740.

57. Chess PR, O'Reilly MA, Sachs F, Finkelstein JN. Reactive oxidant and p42/44 MAP kinase signaling is necessary for mechanical strain-induced proliferation in pulmonary epithelial cells. *J Appl Physiol.* 2005;99:1226-32.

58. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997;99:944-52.

59. Dreyfuss D, Ricard JD, Saumon G. On the physiologic and clinical relevance of lung-borne cytokines during ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1467-71.

60. Uhlig S, Ranieri M, Slutsky AS. Biotrauma hypothesis of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169:314-5; author reply 315.

61. Chu EK, Whitehead T, Slutsky AS. Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. *Crit Care Med.* 2004;32:168-74.

62. Plotz FB, Vreugdenhil HA, Slutsky AS, Zijlstra J, Heijnen CJ, van Vught H. Mechanical ventilation alters the immune response in children without lung pathology. *Intensive Care Med.* 2002;28:486-92.

63. Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Respir Care.* 2005;50:646-59.

64. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:54-61.

65. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1176-80.