

Respuesta celular ante el estrés mecánico en pacientes con soporte ventilatorio invasivo en Unidad de Cuidados Intensivos

Cellular responsiveness to mechanical stress in patients with invasive mechanical ventilation in Intensive Care Unit

Yinna Solangie Riaño Quintero⁽¹⁾

RESUMEN

El soporte ventilatorio es un proceso para la sustitución temporal de la función ventilatoria, que se realiza por diversos motivos patológicos cuando no se cumplen los mecanismos fisiológicos de la ventilación pulmonar. Posterior a su instauración, se desencadenan múltiples respuestas generando cambios a nivel celular que se manifiestan con la disminución de la actividad neural, la actividad mecánica del diafragma, el incremento del estrés oxidativo y disminución de la tasa de síntesis de proteínas; además del uso de relajantes musculares en cuidado intensivo, que inducen a patrones de disfunción muscular. Finalmente esto ocasiona un decremento sustancial en la fuerza diafragmática, que produce fallas en la desconexión mecánica provocando tiempos prolongados de soporte ventilatorio. El conocimiento de los mecanismos implicados durante el estrés mecánico desde los diferentes modelos de experimentación es definitivo para el abordaje de nuestros pacientes durante la ventilación mecánica; por esta razón, el objetivo principal de este artículo es realizar una revisión bibliográfica acerca de la respuesta celular en especial la del diafragma frente al estrés mecánico generado por la ventilación mecánica.

Palabras clave: Estrés oxidativo, síntesis de proteínas, atrofia muscular, sistemas de proteólisis, estrés mecánico, función muscular.

ABSTRACT

Mechanical ventilation is a method to support patients with respiratory failure for different pathologic conditions. Mechanical ventilation induces several changes at cellular level that can cause: decrease in neural and diaphragmatic activity, decrease in strength of the diaphragm, increase in oxidative stress and rate of protein synthesis. The uses of muscular relaxants induce muscular dysfunction. All of these cause alteration of the mechanics of breathing with failure to wean and prolonged ventilator support.

The main objective of this article is to review the literature about cellular changes in the diaphragm associated to mechanical ventilation.

Key words: *Oxidative stress, synthesis of proteins, atrophy muscular, proteolysis systems, mechanical stress, muscular function.*

Rev. Colomb. Neumol. 2008; 20(1): 16-25.

(1) Terapeuta Respiratoria, Docente Investigadora del Grupo Cuidado Crítico y Rehabilitación Cardiopulmonar. Candidata a Maestría en Ciencias Farmacológicas Universidad Nacional de Colombia.

Correspondencia: Avda. Circunvalar No. 60-00. Tel.: 5460600. Correo electrónico: ys_rq@yahoo.com Universidad Manuela Beltrán, Facultad de salud, Programa de Terapia Respiratoria, Bogotá D.C.

Recibido: Febrero de 2008. Aceptado: Marzo de 2008.

INTRODUCCIÓN

Los músculos pueden considerarse pequeños motores del organismo; sus propiedades básicas son la excitabilidad, contractibilidad y elasticidad, que les permite generar fuerza y movimiento. La pérdida de estas propiedades genera debilidad muscular. Antiguamente se pensaba que la debilidad muscular que presentaban los pacientes durante su estancia en cuidados intensivos era exclusiva de la inmovilidad prolongada y el catabolismo se asociaba con una enfermedad postrante. En la actualidad se sabe que la debilidad muscular se atribuye a estrés mecánico generado por el soporte ventilatorio y la asociación de agentes para la relajación muscular están relacionados significativamente con la miopatía, (1) en especial la diafragmática, siendo característica la producción de señales fisicoquímicas que inducen a cambios celulares que llevan a lesión tanto muscular, como del tejido pulmonar (2,3).

Durante la ventilación mecánica se disminuye la actividad neural y por ende la actividad mecánica del diafragma; se incrementa el estrés oxidativo, disminuye la tasa de síntesis de proteínas y se eleva la tasa de proteólisis en el diafragma (4), generando alteraciones tempranas en la expresión de síntesis de proteínas (5). Además de la respuesta ante el estrés en este tipo de pacientes, el hipermetabolismo proteico se relaciona con aumento en la eliminación de nitrógeno y un marcado descenso de la concentración total de aminoácidos, particularmente de glutamina hasta en un 72% (6).

Entre los factores desencadenantes más comunes relacionados con la miopatía en cuidado intensivo se encuentran la falla multiorgánica, la polineuropatía en la sepsis, la administración de esteroides y bloqueantes neuromusculares (7) que se utilizan para la insuficiencia respiratoria grave y SDRA (síndrome de distress respiratorio agudo), que llevan a debilidad muscular y a parálisis prolongada, bien por la prolongación de sus efectos o como un factor desencadenante de la miopatía; también actúan como coadyuvantes, la desnutrición, la hipoalbuminemia y la hiperglucemia.

Esta revisión fue realizada con la finalidad de describir los aspectos más relevantes en la respuesta celular ante el estrés mecánico desencadenado por la instauración de la ventilación artificial, enfatizando en los mecanismos de lesión miofibrilar causados por el estrés oxidativo y los efectos sobre la expresión genética, así como los cambios en la función muscular, en especial a nivel diafragmático. Es de gran importancia para el Terapeuta Respiratorio, conocer a profundidad el origen de los cambios en la función celular durante la ventilación mecánica, porque se van a ver reflejados posteriormente en la clínica del paciente, repercutiendo en la toma de decisiones sobre el manejo de la función ventilatoria en la Unidad de Cuidados Intensivos.

CAMBIOS INDUCIDOS POR LA VENTILACIÓN MECÁNICA

El soporte ventilatorio es un procedimiento de sustitución temporal de la función respiratoria. Una de las razones principales de instaurarla es para disminuir el trabajo de los músculos de la ventilación, por esta razón es indispensable para conservar la vida, mediante el intercambio gaseoso, el soporte de la ventilación y el mantenimiento de la homeostasis pulmonar (8).

Dentro de las indicaciones de la ventilación mecánica, la falla ventilatoria es una de las más frecuentes dado el incremento del trabajo ventilatorio desde un 3% hasta un 60% en estos pacientes (7). Es común encontrar distintas estrategias clínicas encaminadas a la protección pulmonar (3) con el fin de proveer condiciones lo más fisiológicas posibles. Luego de haber estado recibiendo ventilación artificial, la extubación y el retiro de la ventilación mecánica representa volver a su entorno fisiológico, aunque no todos los pacientes toleran ese cambio (9). Se considera que del 13% al 18% de los pacientes, requiere nuevamente intubación durante las primeras 48 horas (10), el 20% de los pacientes requiere de soporte ventilatorio prolongado y más del 40% de tiempo en ventilación mecánica es dedicado a la desconexión entre el paciente y el ventilador (11).

La ventilación mecánica está asociada con la liberación de mediadores inflamatorios tanto a nivel local, como sistémico, además se relaciona con alteraciones de las células alveolares, musculares y endoteliales, promoviendo a cambios en la expresión de genes y en la transducción de señales por estiramiento cíclico de las células (12). Bajo estos parámetros se le ha prestado más atención a la lesión pulmonar y circulatoria que a la estructura y función diafragmática.

El diafragma es el músculo primario de la ventilación; realiza entre el 70% y el 80% del trabajo normal de la ventilación. Tiene tres tipos de fibras musculares: fibras oxidativas de contracción rápida, fibras oxidativas de contracción lenta y fibras glicolíticas de contracción rápida. Las más predominantes son las fibras de resistencia; como las fibras oxidativas de contracción rápida 25% y lenta 50%, estas son ricas en mioglobina, enzimas oxidativas y en mitocondrias, el 25% restante pertenece a las fibras glicolíticas de contracción rápida.

El uso prolongado de la ventilación mecánica se asocia con atrofia diafragmática, que tiene un desarrollo más rápido respecto a la atrofia desarrollada en otros músculos de la locomoción en situaciones de enfermedad o en el caso de inmovilización prolongada, además de ser una causa del decremento de la fuerza. En pacientes con falla en la desconexión de la ventilación mecánica

se encuentran varios factores que influyen en el proceso como el uso de bloqueadores neuromusculares, la presencia de polineuropatías, hiperinflación, shock séptico, malnutrición y desequilibrio electrolítico.

Cabe anotar que durante la ventilación artificial el diafragma se aplana por los altos niveles de PEEP (presión positiva al final de la espiración); la relación entre fuerza y longitud, así como la ley de Laplace se ven afectadas porque el diafragma se contrae en una longitud más corta, produciendo menos fuerza contráctil lo cual genera cambios en su forma; este aplanamiento en el futuro impide que el flujo sanguíneo se dirija hacia él, causando depleción de las reservas de oxígeno y fatiga muscular que tiene importancia en el proceso de desconexión. Además el PEEP incrementa la presión abdominal, aumentando aún más el trabajo diafragmático, lesionando la fibra muscular con el paso del tiempo; desde el punto de vista tisular hay disminución de fibras tipo I, IIa y IIx/b (13), atrofia de la fibrilar, necrosis y desorganización de la miofibrilla, [figura 1 inciso (b)], con menos sarcómeros, (14) filamentos de miosina y vacuolas en las fibras musculares (15).

La ventilación controlada y el PEEP a pesar de los efectos benéficos sobre la oxigenación, son factores que conjuntamente aceleran el proceso de atrofia porque en tan solo dos días se podría inducir. Esta atrofia aparece como resultado de un decremento en la activación neural, la actividad mecánica del diafragma, el incremento del estrés oxidativo y la síntesis de proteínas, incrementando la degradación proteica, induciendo a cambios tempranos durante las seis primeras horas de ventilación mecánica con la reducción en la tasa de síntesis de proteínas en un 30% y un decremento en el 65% de la síntesis de proteínas de cadena pesada de miosina, lo cual explica la baja resistencia y prolongada debilidad después de una carga resistiva inspiratoria que causa la fatiga.

Investigaciones en modelos de ventilación controlada en animales de experimentación han evaluado los efectos de la ventilación mecánica sobre la función muscular demostrando un incremento en el estrés oxidativo que se desarrolla tempranamente durante las primeras seis horas de haber iniciado la ventilación mecánica. Se cree que probablemente exista una interrupción del balance redox a nivel intracelular (16) que alteraría la expresión de proteínas involucradas en la homeostasis de redox. Igualmente, la superóxido dismutasa-3 y selenoproteína P, una glicoproteína extracelular cuya función es antioxidante, disminuyen progresivamente seguida de la reducción de la síntesis de proteínas llevando a un mayor deterioro de la contractilidad diafragmática.

El diafragma se contrae significativamente de forma miométrica, desarrollando una presión del 40% a partir de la máxima; con la lesión, las contracciones se vuelven excéntricas, aunque aún no se ha explicado completamente la lesión diafragmática con fuerzas relativamente bajas, se sabe que debe estar directamente relacionada con el tiempo de tensión total desarrollada en un tiempo de carga determinado.

Los efectos a largo término del PEEP sobre la función diafragmática no han sido estudiados del todo, pero en los pacientes con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), se ha demostrado que disminuye el número de sarcómeros, acompañado del aumento de la presión y el volumen alveolar lo cual logra afectar la contracción diafragmática de forma significativa en estos pacientes (17).

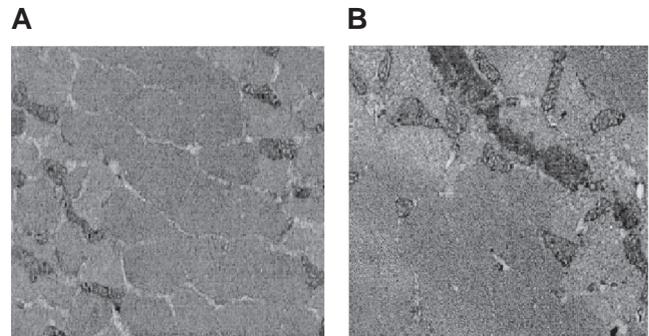


Figura 1. Microscopía electrónica sección transversal de miofibrillas diafragmáticas de conejo A) grupo control B) grupo con PEEP. Fuente: (Sasson, 2002)

CAMBIOS CELULARES

El estrés mecánico es necesario para el crecimiento y desarrollo normal del pulmón. Los pacientes que tienen el soporte ventilatorio mecánico, alteran ese tipo de estrés fisiológico que los lleva a lesión. En el caso de recién nacidos y en niños, el soporte pulmonar prolongado produce un daño potencialmente fatal (18).

En células de los mamíferos existen tres sistemas de proteasas para degradación de proteínas que se activan en condiciones fisiológicas y en estrés durante la ventilación mecánica: las proteasas lisosomales, las calpaínas y el sistema proteosómico. Estos sistemas de proteólisis son complejos mecanismos reguladores de degradación que normalmente equilibran el nivel de proteínas a nivel muscular, pero en ciertas condiciones clínicas puede producir una pérdida considerable de masa muscular en todo el organismo (19).

Las calpaínas y el sistema proteosómico 26s, son los dos sistemas más importantes para proteólisis durante los procesos de atrofia (20). Las calpaínas son proteasas dependientes de calcio que se encuentran relacionadas con el procesamiento de enzimas y proteínas del citoesqueleto (21). A su vez el sistema de proteosoma 26s funciona como un complejo multicatalítico, constituido por el proteosoma 20s y dos partículas 19s; estas últimas son las responsables de cambiar la conformación de las proteínas y dirigir las al interior del proteosoma (22). En el proceso de proteólisis diafragmática, miembros de la familia catepsina y proteasas son reguladas en respuesta a la enfermedad, el RNAm de la calpain 3 también disminuye en respuesta a la ventilación mecánica (23).

El estrés mecánico también induce la proliferación celular mediada a través de vías de señales de transducción intracelular, que llevan a la activación de la proteincinasa (CPK), aumentando el diacilglicerol y la movilización de calcio desde el espacio intracelular. Adicionalmente activa la proteína tirosina cinasa como PTK (24) contribuyendo como parte de los mecanismos que participan en el proceso de daño, porque facilita la formación de radicales libres de oxígeno formados durante la respiración resistiva, por los movimientos de calcio en la célula dados los cambios en las proteínas asociadas con el proceso de liberación de Ca^{2+} (25).

Durante las primeras cuatro horas se incrementan los niveles de IL-6 y IL-8 y adicionalmente los niveles de mRNA MCP-1 en las células endoteliales, aumentando la biosíntesis de fosfatidilcolina y la inducción de la producción de ROS (especies de reacción oxidativas) para la proliferación de señalización celular, por lo tanto se espera que los antioxidantes inhiban el estrés inducido por ROS y MAP (proteína activada por mitógenos) kinasa p42/44 en células del endotelio vascular y células miocíticas ROS dependientes (26).

Zergeroglu et al, (27), investigaron sobre el estrés oxidativo en fases de tiempo durante la ventilación artificial en ratas Sprague Dawley durante 3, 6 y 18 horas, con niveles de PEEP constante aproximadamente de 1 cm H_2O , señalando que después de tres horas no se desarrolló daño oxidativo de forma significativa, contrastado con tiempos de 6 y 18 horas, en los cuales se desarrolló lesión oxidativa evidenciada por incrementos en la proteína reactiva derivada carbonilo (RCD) y el total de hidroperóxidos lipídicos (Figura 2).

En este contexto, la ventilación mecánica induce a atrofia diafragmática, acompañada de un importante incremento de la oxidación de proteínas y sensibilización

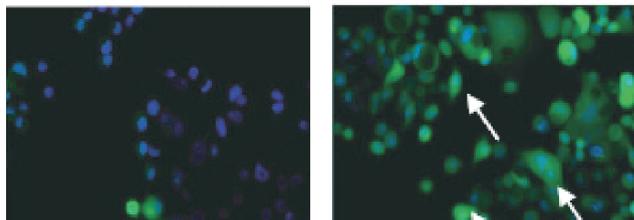


Figura 2. Células de epitelio pulmonar durante el estrés mecánico. Después de 6 horas se evidencia un incremento significativo de radicales libres (b) medida a través de fluorescencia por DCFDA (6- carboxy 2,7_-dichlorodihydrofluorescein diacetate di- (acetoxymethyl ester)), demostrado por un incremento en la coloración verde (b). Fuente: Zergeroglu et al, 2003

hacia la proteólisis por vía proteosómica para su degradación. La modificación de la oxidación de proteínas puede acelerar la degradación en el diafragma dando como resultado cambios en el acoplamiento de excitación-contracción y atrofia, contribuyendo de esta manera a la reducción de la producción de fuerza muscular (27). Además también se ha encontrado disminución transitoria de la actividad de proteosomas durante el estrés oxidativo producto de la peroxidación de las proteínas de las subunidades de los proteosomas (28).

La alteración ultraestructural da a conocer miofibrillas inflamadas (Figura 3), para contrarrestar este efecto existen hipótesis que consideran que el óxido nítrico juega un papel mediador como protector antiinflamatorio capaz de disminuir la atrofia muscular dada la sobreexpresión genética de este mediador durante períodos de isquemia y enfermedad muscular (29). Igualmente se evidencian núcleos anormales causados por apoptosis mionuclear; las mitocondrias, el número de sarcolemas y la capacidad de liberación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico se encuentra reducido. Condiciones que se pueden presentar sin el efecto de la anestesia o medicamentos sedantes sobre la función diafragmática dando como resultado una reducción significativa de la contractilidad diafragmática isométrica (30).

Se considera que los tres mejores sistemas de proteólisis en el músculo esquelético son el lisosomal, el dependiente de calcio y la vía dependiente de ubiquin proteosoma, siendo este último el mayor sistema responsable de la degradación proteica en la miofibrilla del músculo esquelético durante la enfermedad y durante otros estados como la sepsis, cáncer, acidosis metabólica entre otras. Hoy en día las investigaciones al respecto refieren que el primer paso para la degradación de proteínas es el reconocimiento del sustrato de la conjugación de la cascada de ubiquitina y la degradación de proteínas del proteosoma 26s (19,31).

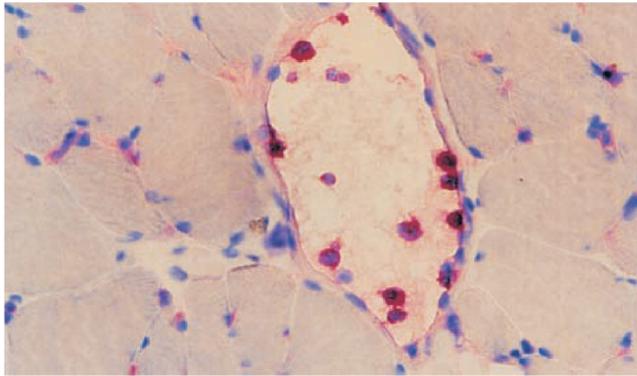


Figura 3. Sección representativa de tejido diafragmático. Se observa la presencia de células inflamatorias (color rojo) dentro de los vasos sanguíneos y en las regiones perivasculares en el músculo. Fuente: Ebihara et. al., 2002.

Trabajos en laboratorios de experimentación (32, 26), entre otros, han demostrado que la ventilación mecánica está asociada con un incremento de la actividad de la quimotripsina y del proteosoma 20s, siendo estas las responsables en el cambio de la tasa de proteólisis en el diafragma, además está claro que la ventilación mecánica prolongada incrementa la expresión de componentes de la vía ubiquitin proteosoma, sin embargo aún no se sabe si durante la ventilación mecánica se elevan los niveles de tripsina y la actividad de péptido peptidilglutamil hidrolizado y el proteosoma 20 S.

Otro de los mecanismos de lesión se atribuye a las especies reactivas de oxígeno, que se producen constantemente durante procesos fisiológicos en humanos porque durante la respiración celular se producen en pequeñas cantidades (33). Desde hace varias décadas se había demostrado que el estrés oxidativo era capaz de causar modificaciones significativas en las propiedades biofísicas de la membrana celular (34). Esto se relaciona con el catabolismo de las proteínas dada la capacidad de reacción por parte de los radicales libres con ácidos nucleicos, lípidos y proteínas (Figura 4). Alteraciones en la proteólisis por parte de los radicales libres se manifiestan tanto por el catabolismo intracelular de proteínas como de sistemas extracelulares en especial las proteínas de la matriz intracelular, sumado a esto, algunas proteínas realizan transferencia de radicales libres entre unas y otras y sirven como de generadoras de radicales libres siendo el caso de la mioglobina y la peroxidasa en presencia de H_2O_2 , contribuyendo de esta forma aún más a la proteólisis (35).

En estado crítico, como en situaciones de sepsis, SDRA, disfunción orgánica y ventilación mecánica se incrementan drásticamente las especies reactivas de oxígeno se activan las células fagocíticas por el sistema inmune, la producción de óxido nítrico en el endotelio llevando a lesión y muerte celular; además de actuar como segundos mensajeros e intervenir sobre la señalización en las vías de transducción influyen en la expresión genética (36).

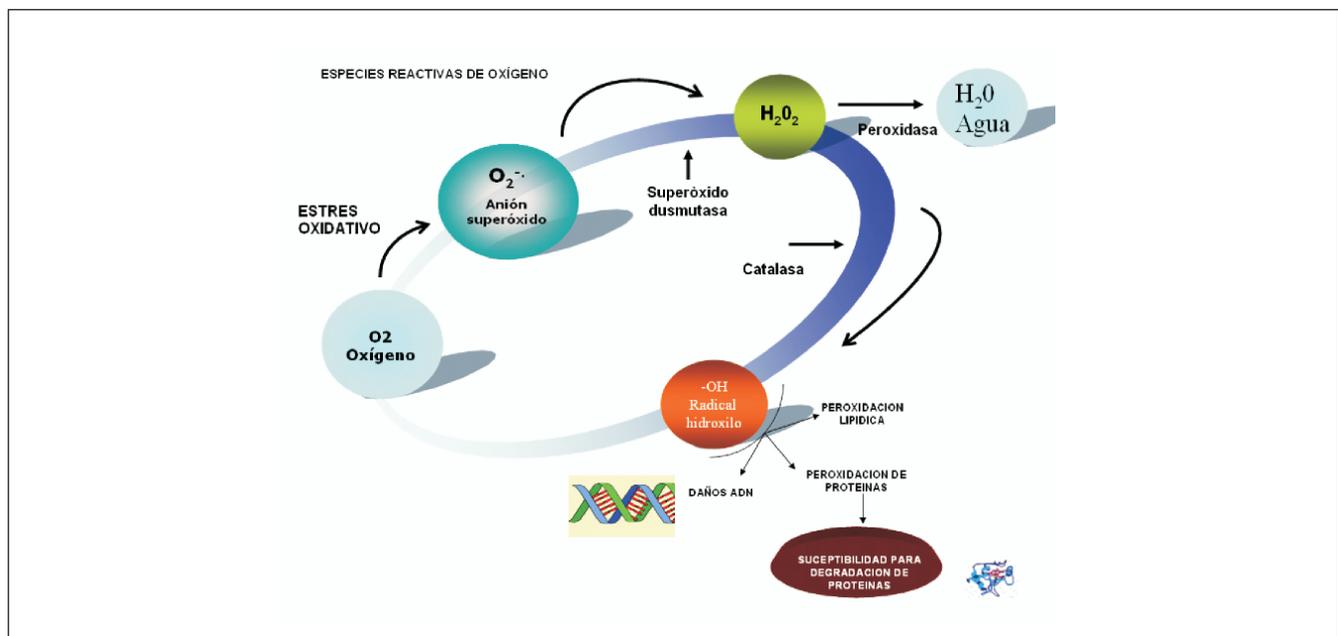


Figura 4. Formación de especies reactivas de oxígeno Fuente: Autor, 2007.

En pacientes con SDRA sometidos a ventilación mecánica aproximadamente entre 9 y 12 horas las concentraciones de superóxido dismutasa y catalasa son significativamente altas siendo mayor en pacientes con sepsis (37). Muchas de estas condiciones médicas están asociadas a un desequilibrio entre los oxidantes químicos y antioxidantes, por lo tanto los pacientes en cuidado crítico están expuestos constantemente a cantidades excesivas de radicales libres como resultado de fármacos, organismos y otras sustancias que alteran el balance (redox) celular. Dadas las circunstancias anteriormente mencionadas hoy en día los expertos en nutrición recomiendan suplementos vitamínicos antioxidantes en pacientes en estado crítico tanto en la nutrición enteral como parenteral (38).

CAMBIOS GENÉTICOS

Los experimentos *in vivo* proporcionan una fuente de información importante para valorar los efectos de la ventilación mecánica prolongada sobre la expresión genética y por consiguiente en los niveles posteriores de proteínas. Con estos elementos se pueden identificar potenciales mecanismos para establecer estrategias de intervención y prevenir disfunción diafragmática en pacientes que están expuestos a períodos prolongados de ventilación mecánica (39).

Cada vez se le presta más atención a la expresión de genes en el músculo esquelético en relación con la ventilación mecánica. El deterioro clínico debido a la lesión pulmonar en ciertos pacientes, ha hecho pensar a la comunidad científica sobre la existencia de susceptibilidad genética ante el estrés mecánico (40). Aunque todavía es incierto se investiga sobre las alteraciones en el RNAm (Acido Ribonucleico mensajero) porque contribuyen a cambios en el diafragma inducidos por la ventilación mecánica.

La molécula de RNAm juega un papel importante en la transmisión de la información para la síntesis de proteínas porque determina el orden correcto de unión de los aminoácidos, su función se relaciona con la transcripción de la información genética contenida en el ADN para llevarlo a los ribosomas, sitio donde comúnmente se sintetizan las proteínas e iniciar el proceso de traducción (41).

Las modificaciones en la respuesta neurotransmisora muscular junto con los niveles de proteínas, se atribuyen al decremento en los niveles de m RNA que predominan en las proteínas de la cadena pesada de miosina en los músculos intercostales durante la ventilación mecánica en animales de experimentación (42,43).

Durante la ventilación asistida se ha encontrado una relación entre las vías de proteólisis con la expresión de segundos mensajeros, en especial la vía ubiquin – proteosoma que afecta los niveles de m RNA y MAF-box y la ligasa E3 que juega un rol fundamental en la ubiquinación de proteínas para la degradación de la vía protosomal (44,45). Paralelo a esto, durante la ventilación controlada la relación entre la regulación de MAF-box con la Po (presión subcero), representan una relación causa-efecto con la reducción en la fuerza diafragmática (46).

Saason y cols, demuestran que la ventilación mecánica asistida preserva la fuerza diafragmática, las propiedades de fuerza isotónica y previene la sobreexpresión del factor de atrofia muscular llamado box (MAFbox) respecto a la ventilación controlada y se consideran que este tipo de gen puede estar expresado durante un largo tiempo, posterior a la desconexión del ventilador.

El análisis de resultados demuestra que la fuerza tetánica en el diafragma decrece en un 14% con la ventilación asistida vs 48% con la ventilación controlada; la energía máxima también muestra decremento en un 20% durante la ventilación asistida vs 41% en la ventilación controlada. Las proteínas contráctiles cambian de acuerdo con el modo ventilatorio, como el caso de las cadenas pesadas de miosina que tienden a decrecer durante la ventilación controlada; aproximadamente después de 6 horas de haber instaurado la ventilación artificial, baja la síntesis de proteínas mixtas y un 65% de las proteínas de cadena pesada de miosina persisten por más de 18 horas, (47).

PRUEBAS DE FUNCIÓN MUSCULAR

En clínica, la función muscular en pacientes sometidos a ventilación mecánica se evalúa como el tiempo del proceso de weaning dado que juega un rol importante durante la desconexión. La evaluación de la función muscular es difícil y poco accesible, las técnicas desarrolladas tienen bajos valores predictivos y aún más en pacientes poco colaboradores (48).

Dentro de los métodos para evaluación de la disfunción muscular respiratoria se encuentra la espirometría, estudio de los volúmenes pulmonares, gasometría arterial y presión inspiratoria máxima. Uno de los mejores métodos considerados para la valoración de la función diafragmática es el índice tensión tiempo (TTdi), ya que es el producto entre la relación de la presión transdiafragmática basal (Pdi) y la máxima (Pdi máx) (49), sin embargo, su medición presenta limitaciones debido a que es complicado obtener la presión pleural y abdominal y más en un paciente de cuidado crítico.

ZUH et al, (50) hacen un estudio con un estímulo de 100 Hz sobre el diafragma y relaciona la cantidad de sarcolemas lesionados con el índice TTtot (tiempo inspiratorio total) en ratas macho Sprague Dawley de 250 g, encontraron una correlación positiva entre (TTtot) y el porcentaje de fibras con lesión en el sarcolema y una fatiga rápida causada por alteración de la conductividad de la membrana.

Otros estudios relacionados con la evaluación de la función muscular en ratas demuestran que la disfunción diafragmática durante la ventilación mecánica se desarrolla durante las primeras 12 horas, en conejos durante un día y en el porcino en cinco días dando como resultado una reducción entre el 20% y el 50% de la capacidad para generar fuerza siendo más significativo en ratas, que demuestra que la disfunción diafragmática es una de las causas de falla para la desconexión de la ventilación mecánica (51). En humanos se ha demostrado que en ausencia de enfermedad pulmonar y esquelética, la disminución de la capacidad vital forzada por debajo del 50% sugiere marcada debilidad de la musculatura ventilatoria y por lo tanto, posibilidad de fracaso ante la desconexión del ventilador mecánico (1).

La disminución de la Po (presión sub cero) durante la ventilación asistida refleja la disminución de la función muscular, por consiguiente el paciente no podría ventilar por sí mismo, dando como resultado el control de la ventilación por parte del ventilador, lo que lleva a la disminución de la Po en aproximadamente 50%, repercutiendo así en forma dramática sobre la capacidad funcional. Numerosos estudios reportan que durante un período de tiempo corto como 12 horas disminuye la Po en un 18% y en 48 horas se reduce hasta en un 60%; la pérdida de masa muscular ocurre durante los primeros 4 días de ventilación mecánica alrededor del 20%.

Tanto la ventilación controlada como la asistida influyen sobre la función muscular porque ambas disminuyen la transmisión de la motoneurona a nivel del frénico y activan la migración de neutrofilos a la zona diafragmática lo que contribuye a la disfunción diafragmática; a diferencia de la ventilación asistida, la ventilación controlada induce al diafragma a un estado completamente inactivo.

BLOQUEO MUSCULAR

El uso de bloqueadores musculares no despolarizantes atenúa la lucha de los pacientes con el ventilador. En pacientes críticos dadas las dosis y el uso de períodos mucho mayores que los usados en un contexto quirúrgico en ocasiones se encuentra que el

bloqueo persistente de la unión neuromuscular puede ser causado por acumulación de medicamentos o por permanencia de metabolitos circulantes que generan toxicidad. Por otra parte, Shanely et al, encontró atrofia diafragmática como resultado de ventilación controlada durante 18 horas en ausencia de agentes que producen bloqueo neuromuscular (52).

En pacientes con enfermedades hepáticas los sedantes de larga acción tardan en eliminarse, lo que produce una sedación más prolongada y enfermedad muscular atrófica (7). Esta acción se debe a la oxidación microsomal hepática que se ve afectada por la edad, la patología hepática o la presencia de otros fármacos, aunque no siempre sucede con todos los sedantes (53).

El diafragma es uno de los músculos más resistentes a la relajación, requiere aproximadamente un 90% o más de ocupación de sus receptores para producir parálisis, esto ocurre tanto con los bloqueadores despolarizantes como los no despolarizantes, es probable que en el paciente en estado crítico gracias a los cambios hemodinámicos, metabólicos y bioquímicos, se afecte la transmisión neuromuscular aunque todavía no ha sido comprobado (54).

Por otra parte, estudios en ratas reflejan que la administración de rocuronio deteriora la función diafragmática y ocasiona atrofia en fibras tipo IIX/b durante la ventilación mecánica con incremento del RNA mensajero, lo cual hace pensar en activación de la vía ubiquitin-proteosomal, que refleja disminución en la fuerza muscular de forma significativa ($p < .001$) después de las primeras 24 horas en un 27% (55).

CONCLUSIONES

El diafragma es el músculo primario de la ventilación; la reducción de la fuerza diafragmática y la atrofia muscular son el resultado de la ventilación mecánica prolongada, y es una alteración frecuente en los pacientes durante la estancia en cuidado crítico.

La ventilación mecánica se asocia con la liberación de mediadores inflamatorios tanto a nivel local, como sistémico, que llevan a alteraciones de las células alveolares, musculares y endoteliales, promoviendo cambios en la expresión de genes y la transducción de señales por estiramiento cíclico de las células. La excesiva producción de radicales libres como resultado de fármacos, organismos y otras sustancias que alteran el balance (redox) celular, estimulan la susceptibilidad genética ante el estrés mecánico, facilitando su desarrollo.

Adicionalmente los cambios hemodinámicos, metabólicos, farmacodinámicos y bioquímicos afectan la transmisión neuromuscular lo cual repercute aún más en el proceso de desconexión del soporte ventilatorio. Esta es una de las razones principales por las que actualmente se generan distintas estrategias ventilatorias encaminadas a la protección pulmonar con el fin de proveer condiciones lo más fisiológicas posibles luego de haber estado recibiendo ventilación artificial.

DISCUSION

Actualmente se investigan los mecanismos responsables que inducen a la disfunción diafragmática, incluyen principalmente la oxidación de proteínas y activación de las vías de degradación intracelular proteica. La oxidación de proteínas ha sido la vía menos estudiada y el sistema de proteólisis por medio de ubiquitina-proteasoma se le considera «el beso de la muerte» porque es el principal mecanismo con el que las células regulan su propio mecanismo de proteólisis. Este importante descubrimiento fue galardonado con un premio Nobel de química en el 2004 para el grupo de investigación de Avram Hershoko y colaboradores.

El conocimiento de los mecanismos implicados durante el estrés mecánico desde los diferentes modelos de experimentación es definitivo para el abordaje de nuestros pacientes durante la ventilación mecánica. Aun falta desarrollar trabajos de investigación en humanos desde el punto de vista genético, celular y funcional, que es de gran importancia para el manejo individualizado con la finalidad de generar el menor daño posible. La investigación en los animales de laboratorio nos permite un acercamiento al conocimiento de los cambios estructurales y funcionales generados en el diafragma, sin embargo los cambios tempranos también podrían estar asociados al tipo de metabolismo de dichas especies dado que por cuestiones alométricas su capacidad metabólica tiene mayor velocidad respecto a la del humano.

La disfunción diafragmática se ve reflejada en la falla durante el proceso de desconexión. En esta revisión se presentaron los diferentes mecanismos de la respuesta celular frente a la disfunción, pero en nuestro medio es muy limitado el acceso a pruebas tan específicas para poder determinar cuál de todas las vías es la que predomina en nuestra población y de esta forma poder focalizar la terapia intensiva. Por esta razón es fundamental el monitoreo de la función ventilatoria y la respuesta clínica frente a la actividad muscular para encaminar el tratamiento hacia la rehabilitación muscular y crear estrategias durante la ventilación mecánica.

BIBLIOGRAFIA

1. Mesejo PS, Moreno E. Consecuencias clínicas de las alteraciones neuromusculares en el paciente crítico. *Nutrición Hospitalaria* 2006; 21(supl 3): 104-113.
2. Donahoe M, Basic ventilator management: lung protective strategies. *Surg Clin North Am.* 2006; 86(6): 1389-408.
3. Silva N, Calleja P. Ventilator associated acute lung injury *Rev Invest Clin.* 2005; 57(3): 473-80.
4. Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, Belcastro A, Powers SK. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(10): 1369-74.
5. Raczy Z, Gayan G, Testelmans D, Cadot P, De Paepe K, Zador E, Wuytack F, Decramer M. Early Changes in Rat Diaphragm Biology with Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 297-304.
6. Gamrin L, Andersson K, Hultman E, Nilsson E, Essen P, Wemerman J. Longitudinal changes of biochemical parameters in muscle during critical illness. *Metabolism* 1997; 46: 756-762.
7. Alagesan Ken, Weaning from mechanical ventilation- present and future. *Healthcare Fields Intensive Care & Emergency – medicine.* Business Briefing: Global Healthcare 2002;80-82.
8. Tobin Martin, Advances in mechanical ventilation. *The New England Journal of Medicine.* 2001; 344(26): 1986-1996.
9. Farias J, Monteverde E. We need to predict extubation failure. *Journal of Pediatric* 2006; 82 (5): 322-324.
10. Alia I, Estaban A. Weaning from mechanical ventilation. *Critical Care* 2000; (4): 72-80.
11. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ. Comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *New England Journal Medicine* 1995; 332:345-350.
12. Ventrice MS, Gonzalvo R, Villagrà AJ, López YL, Blanch. Mecanismos biofísicos, celulares y modulación de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva.* 2007; 31(2): 73-82.
13. Gayan G, De Paepe K, Cadot P, Decramer M. Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Med* 2003; 29: 825-833.
14. Ebihara S, Hussain S, Danialou G, Won-Kyung, Petrof B. Mechanical ventilation protects against diaphragm injury in sepsis, Interaction of oxidative and mechanical stresses. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; (165): 222-228.
15. Gayan GY, Decramer M. Effects of mechanical ventilation on diaphragm function and biology. *European Respiratory.* 2002; 20: 15779-1586.
16. Andersen M, Regueira T, Leighton. Estrés oxidativo en el paciente crítico. *Revista Médica de Chile* 2006; 134: 649-656.
17. Pierce Janet D, Cheryl L. Perkins, Kelly J. Rhea, Richard L. Clancy. Effects of Positive End-Expiratory Pressure on Diaphragm Function. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2000; 15(3): 156-162.
18. Pimentel D, Amin J, Xiao L, Miller T, Viereck J, Oliver-Krasinski J, et al. Reactive oxygen species mediate amplitude-dependent hypertrophic and apoptotic responses to mechanical stretch in cardiac myocytes. *Circ Res* 2001; 89: 453-460.

19. Lecker S, Solomon V, Mitch W, Goldberg A. Muscle Protein Breakdown and the Critical role of the Ubiquitin- proteasome pathway in normal and disease state. *The Journal of Nutrition*. 1999; 129: 227-237.
20. Jubrand A. Critical Illness and mechanical ventilation: effects on the diaphragm. *Respiratory Care*. September 2006; 51(9): 1055-1064.
21. Smith IJ, Dodd. Calpain activation causes proteasome – dependent increase in protein degradation and inhibits the AKkt senaling pathway in rat diaphragm muscle. *Experimental physiology* 2007; 92 (3): 561-573.
22. Olmo MT. Mecanismos de proteolisis intracelular: la necesidad de destruir. Universidad de Málaga. Encuentros en la Biología 1999, ISSN 1134-8496, N° 52, DIALNET.
23. Deruisseau KC, Shanely RA, Akunuri N, Hamilton MT, Van Gammeren D, Zergeroglu AM, et al. Diaphragm unloading via controlled mechanical ventilation alters the gene expression profile. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10):1267-75.
24. Liu M, Post M. Cellular Responses to Mechanical Stress Invited Review: Mechanochemical signal transduction in the fetal lung. *J Appl Physiol* 2000; 89: 2078–2084.
25. Brotto MA, Nosek TM. Hydrogen peroxide disrupts Ca21 release from the sarcoplasmic reticulum of rat skeletal muscle fibers. *J Appl Physiol*. 1996; 81: 731–737.
26. Chess P, O'Reilly M, Sachs F, Finkelstein J. Reactive oxidant and p42/44 MAP kinase signaling is necessary for mechanical strain-induced proliferation in pulmonary epithelial cells. *Biomechanics and echanotransduction in Cells and Tisúes*. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1226–1232.
27. Zergeroglu M, Mckenzie M, Shanely A, Van Gammeren D, Deruisseau K, Powers SK. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1116–1124.
28. Okada K, Wangpoengtrakul C, Osawa T, Toyokuni S. 4-Hydroxy-2-nonenal-me-diated impairment of intracellular proteolysis during oxidative stress. Identification of proteasomes as target molecules. *J Biol Chem* 1999; 274(34): 23787-93.
29. Dudley R, Daniellou G, Govindaraju K, Lands L, Eidellman D, Petrof B. Salcolemmal damage in dystrophin deficiency is modulated by synergistic interactions between mechanical and oxidative /nitrosative stresses. *Americal Journal of Pathology* 2006; (168) 4: 1276-1286.
30. Jiao GY, Liu CL, Nie ZW, Liu DJ, He P, Liu J, Xia N, Li GS. Altered diaphragmatic contractile properties after high airway pressure controlled mechanical ventilation. *Chinese Medical Journal* 2006;119(2):151-5.
31. Haas KF, Woodruff E 3rd, Broadie K. Proteasome function is required to maintain muscle cellular architecture. *Bio Cell*. 2007; 99(11):615-26.
32. Betters JL, Criswell DS, Shanely RA, Van Gammeren D, Falk D, Deruisseau KC, et al. Trolox attenuates mechanical ventilation-induced diaphragmatic dysfunction and proteolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(11): 1179–84.
33. Gutteridge JM, Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill. *Br Med Bull*. 1999; 55(1) :49-75.
34. Ritchter C. Biophysical consequences of lipid peroxidation in membranes. *Chemical Physica Lipids* 1987; 44(2-4): 175-189.
35. Vicedo A, Vicedo Y. Relaciones del estrés oxidativo con el catabolismo de proteínas. *Rev Cubana Invest Biomed* 2000; 19(3): 206-12.
36. Nathan C. Specificity of a third kind: reactive oxygen and nitrogen intermediates in cell signaling. *J Clin. Invest* 2003; 111: 769-778.
37. Oldham Kim. Oxidative stress in critical care: Is antioxidant supplementation beneficial? *Journal of the American Diabetic Association* 1998; 98(8): 1001-1008.
38. Sahyoun NR, Vitamin C: what need?. *Nutrition*. 2007; 13: 835-836.
39. Deruisseau KC, Kavazis Andreas N, Deering M, Falk DJ, Gammeren DV, et al. Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm. *J Appl Physio* 2005; (98): 1314–1321.
40. Ma SF, Grigoryev DN, Taylor AD, Nonas S, Sammani S, Ye SQ, et al. Bioinformatic identification of novel early stress response genes in rodent models of lung injury. *American Journal Physiology Lung Cell Molecular Physiology* 2005; 289(3): 468-477.
41. Lodish H, Balmotiere D, Verk A, Zipursky S, Matsudaira P, Damell. *Molecular Cell Biology* 2003. Fourth –edition. EdPanamericana. 101.
42. Norman H, Nordquist J, Andersson P, Ansvet T, Tang X, Dworkin B, Larsson L. Impact of post-synaptic block of neuromuscular transmission, muscle unloading and mechanical ventilation on skeletal muscle protein and mRNA expression. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 2006; 453(1): 53-66.
43. Garbor Z, Gayan G, Testelmans D, Cadot P, De Paepe K, Zardor Erno. Early changes in rat diaphragm biology with mechanical ventilation 2003; 168. 297-304.
44. Goldberg AL, Elledge SJ, Harper JW. The cellular chamber of doom. *Sci Am* 2001; 284: 68–73.
45. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting: the role of the ubiquitin–proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996; 335: 1897–1905.
46. Sassoon C, Zhu E, Caiozzo V. Assist–Control Mechanical Ventilation Attenuates Ventilator-induced Diaphragmatic Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 626–632.
47. Angus D, Ishizaka A, Matthay M, Lemaire F, Macnee W, Abraham E. Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 537–544.
48. Ortíz G. Ventilación mecánica aplicación en el paciente crítico Disfunción muscular en UCI. Bogotá, Colombia: Editorial Distribuna, 2003, ISBN: 958-334-600-4.
49. Roig S. Consecuencias clínicas de la disfunción muscular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Nutr. Hosp.* 2006; 21 (Supl. 3): 69-75.
50. Zhu E, Comtois A, Fang L, Comtois N, Grassino A. Influence of tension time on muscle fiber sarcolemmal injury in rat diaphragm. *J appl Physiol*. 2000; 88: 135-141.
51. Decramer M, Gayan G. Ventilator-induced Diaphragmatic Dysfunction: Toward a Better Treatment?. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; Vol 170.1141–1144.
52. Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1369–1374.

53. Chavez O, Mendoza M, Acuña E, Losada B, Silva A. Sedación en pacientes en ventilación mecánica Parte II. *Medicrit* 2005; 2(5): 72-78.
54. Bustamante R. Bloqueadores neuromusculares en cuidados intensivos. Hospital de Urgencia Asistencia Pública libro on line http://usuarios.vtr.net/~anestesi/rm/bloqueadores_neuromusculares_UCI.pdf Citado: 2006.
55. Testelmans D, Maes K, Wouters P, Gosselin N, Deruisseau K, Powers S, Sciôt R, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Rocuronium exacerbates mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Critical Care Medicine* 2006; 34(12):3018-23p.
56. Sassoos CS, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation.. *Journal of Applied Physiology*. 2002; 92(6): 2585-95.



¡Se puede lograr!