

MECANISMOS DE REPARACIÓN Y REMODELACIÓN EN LA INJURIA PULMONAR AGUDA.

Patología del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda.

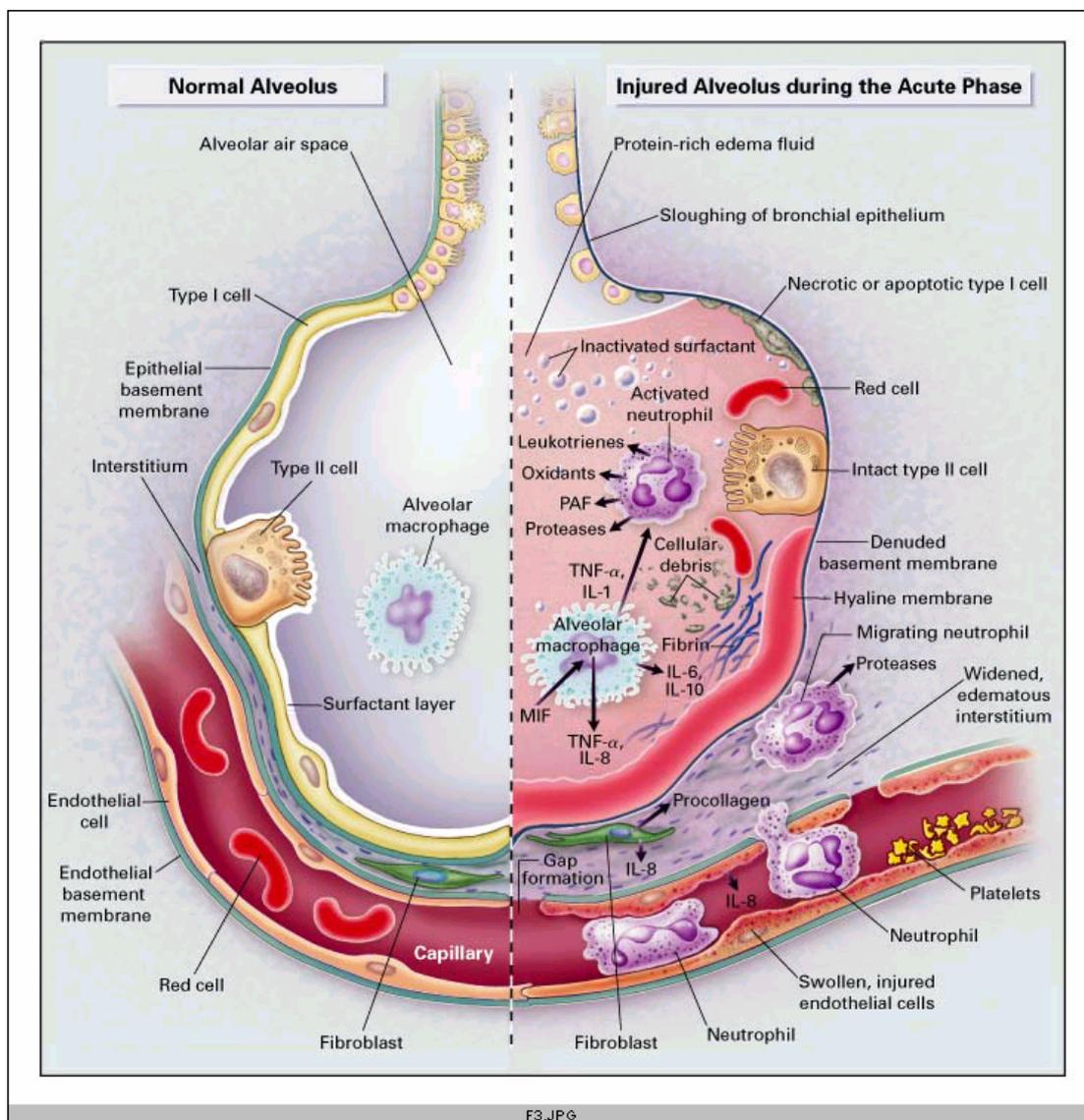
Las lesiones patológicas en el ARDS varían considerablemente con el tiempo de evolución de la enfermedad. En la descripción clásica de Tomaszewski, estas alteraciones patológicas se describen en tres fases que se superponen en forma variable:

1. Fase exudativa: durante los tres primeros días existen evidencias de un aumento de la permeabilidad de la barrera endotelial y vascular de los pulmones, con la consiguiente acumulación de edema rico en proteínas en el intersticio y espacios aéreos alveolares. Existe además daño de las membranas basales subyacentes, mediado por la acción de proteasas y oxidantes. Existen además evidencias de producción anormal o inactivación del surfactante, debido al menos en parte a la acumulación del edema rico en proteínas dentro de los espacios aéreos alveolares. El líquido del edema contiene cantidades variables de células rojas, neutrófilos, monocitos, linfocitos y membranas hialinas compuestas de albúmina, inmunoglobulina, fibrina, fibrinógeno y otras proteínas. Esta constelación de anomalías pulmonares se conoce por el término de Daño Alveolar Difuso (DAD).
2. Fase proliferativa: se desarrolla entre el tercer y el séptimo día de evolución de la enfermedad. Se caracteriza por la proliferación e hiperplasia de las células alveolares tipo II y el crecimiento de células mesenquimatosas, como células endoteliales y fibroblastos hacia la matriz provisional de fibrina coalescente sobre la cual también comienzan a migrar y a desarrollarse células alveolares tipo II. Existen fibroblastos inicialmente en los septos alveolares y luego en los espacios alveolares, con evidencias de fibrosis intersticial.
3. Fase fibrótica: comienza con la acumulación de fibrina en exceso y otros materiales en la matriz extracelular. Esta etapa se caracteriza por presencia de fibrosis pulmonar excesiva, con obliteración de la arquitectura alveolar y el progresivo desarrollo de regiones pulmonares enfisematosas que incluyen la formación de bullas detectables mediante el uso de la TAC.

Existe considerable superposición entre estas tres fases, en un paciente individual el daño no es uniforme y existe considerable heterogeneidad de estos componentes en tiempo y espacio (regiones diferentes de los pulmones).

En adición a la injuria primaria y el DAD, puede adicionarse un daño secundario asociado a la ventilación mecánica y la hiperoxia VALI, que resulta patológicamente idéntico al DAD y no puede ser distinguido del ARDS.

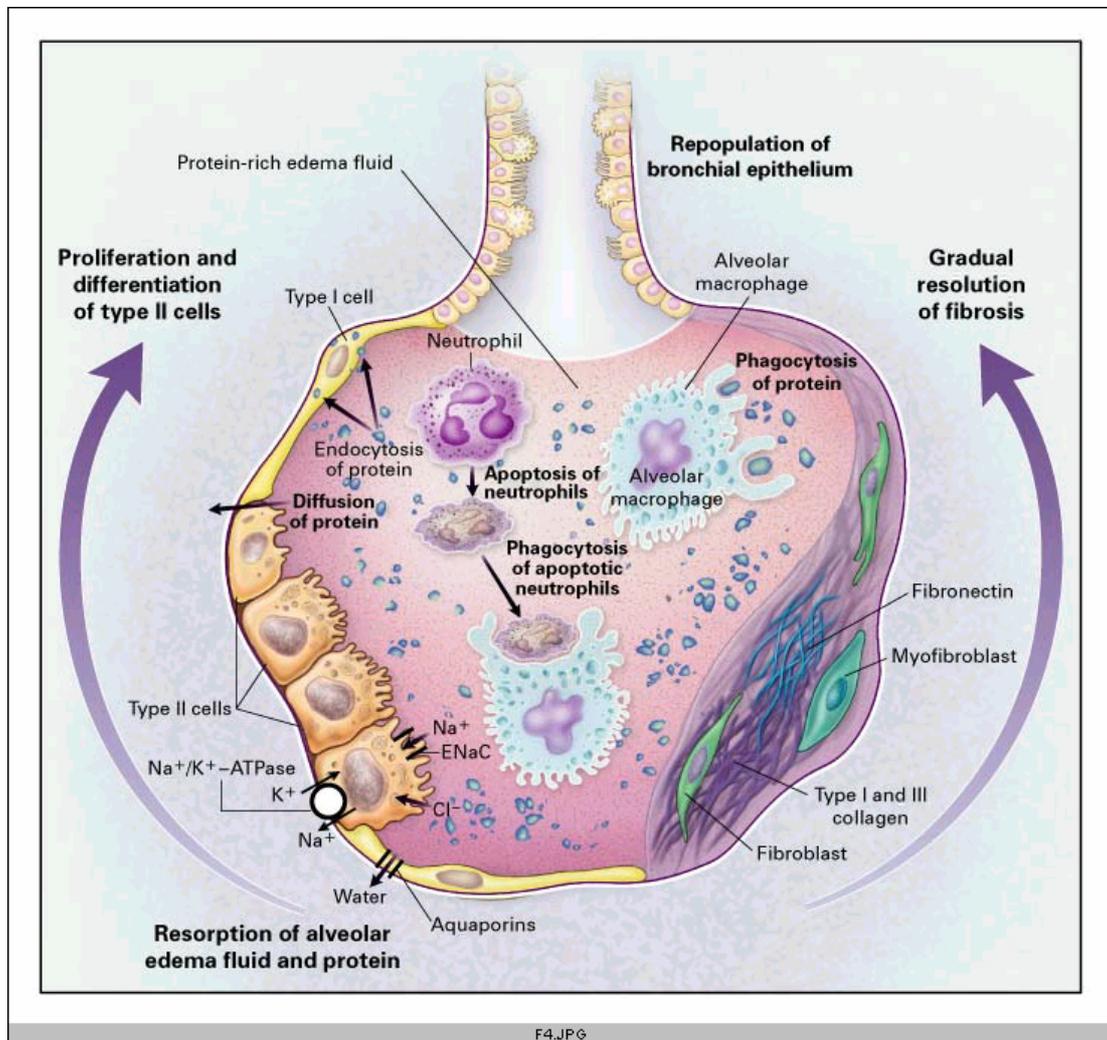
La conferencia de Consensus Americano-Europea en ARDS, parte 2. propone una cuarta fase evolutiva, de resolución, esta cuarta fase comienza con el aclaramiento de fluido pulmonar acumulado en el intersticio y los espacios alveolares, junto con las proteínas solubles e insolubles extravasadas. También comprende la re-epitelización de la barrera alveolo-capilar inicialmente dañada. La descripción detallada de esta cuarta fase se define como remodelación y reparación pulmonar. Y resulta de suma importancia para comprender el diseño de las nuevas estrategias terapéuticas propuestas en el ARDS.



Lorraine B Ware, Michael A Matthay. N. Eng J med. Mayo 4, 2000. vol 342. No 18.

Fig # 1: Fase aguda del ARDS; en la fase aguda del síndrome, (lado derecho), existe escarificación de las células alveolares epiteliales y bronqueales, con la formación de membranas hialinas ricas en proteínas sobre las membranas basales denudadas. Los neutrófilos aparecen adheridos al endotelio capilar injuriado y marginados hacia el intersticio dentro del espacio aéreo que se encuentra lleno de líquido de edema rico en proteínas. En el espacio aéreo, a través de los macrófagos alveolares se secretan interleukinas, (IL-1, 6, 8 y 10), factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) que actúan localmente como estímulos quimiotáxicos y neutrófilos activados. Los macrófagos también secretan otras citocinas, incluyendo interleukinas 1, 6, y 10. La IL-1 puede estimular la producción de la matriz extracelular por fibroblastos. Los neutrófilos pueden liberar oxidantes, proteasas, leucotrienos, y otras citocinas pro-inflamatorias como el factor activador de plaquetas (FAP).

Un número de mediadores anti-inflamatorios también se encuentran presentes en el medio alveolar, incluyendo antagonistas del receptor de interleukina 1, receptor soluble del FNT y anticuerpos contra interleukina 8. El influjo de líquido de edema rico en proteínas hacia el interior del alvéolo conduce a la inactivación del surfactante. (MIF) denota factor inhibidor de macrófagos.



Lorraine B Ware, Michael A Matthay. N. Eng J med. Mayo 4, 2000. vol 342. No 18.

Fig # 2: Mecanismo de reparación y remodelación en el ARDS, en el lado izquierdo de la figura el epitelio alveolar aparece repoblado por la proliferación y diferenciación de las células alveolares tipo II. La reabsorción del edema alveolar se muestra en la base del alveolo, donde el sodio y el cloro son transportados a través de las membranas apicales de las células tipo II. El sodio atraviesa a través de los canales epiteliales de sodio (ENaC) y las membranas basolaterales de las células tipo II por la bomba de sodio (Na^+/K^+ ATPasa), la forma de transporte del cloro no está establecida. El agua aparece deslizándose a través de los canales de agua, aquaporos, localizados principalmente en las células tipo I. El agua, además puede cruzar por rutas paracelulares. Las proteínas solubles resultan primariamente aclaradas por difusión paracelular y secundariamente por endocitosis por las células epiteliales alveolares, los macrófagos remueven las proteínas insolubles, y los neutrófilos apoptóticos mediante la

fagocitosis. En el lado derecho del alveolo, se muestra la resolución y remodelación gradual del tejido de granulación intersticial y alveolar y la fibrosis.

ARDS y apoptosis.

Las células pueden morir de dos formas:

1. Necrosis: consiste en una injuria celular severa que daña la integridad de la superficie celular y las membranas vesiculares y resulta en el escape de proteasas intracelulares, DNA, y otros contenidos celulares hacia el líquido extracelular. Las proteasas liberadas pueden producir daño a las células adyacentes.
2. Apoptosis o muerte celular programada: de forma característica implica la involución de células individuales con escaso daño a los tejidos vecinos. Es un proceso activo que requiere energía para la activación de las endonucleasas calciodependientes que escinden el DNA que se concentra en el citoplasma en forma de cromatina nuclear. Estas estructuras vesiculares resultantes, son fagocitadas por los macrófagos vecinos, la apoptosis juega por tanto un importante papel en el desarrollo normal de los organismos, contribuyendo a remover estructuras vestigiales o innecesarias.

¿Cuál es el papel que la apoptosis desempeña en el ARDS?

La apoptosis puede ser el modo de morir la célula en la injuria inicial. Los oxidantes, el factor de necrosis tumoral (FNT) y otras citokinas, pueden inducir apoptosis de las células endoteliales y epiteliales. Los fibroblastos sometidos sufren apoptosis cuando son expuestos a la hiperoxia o al óxido nítrico. Resulta por tanto altamente probable que la apoptosis sea el mecanismo más significativo de muerte celular en los estadios iniciales del ARDS.

En las fases más avanzada de la injuria pulmonar, la apoptosis interviene en el proceso de reparación pulmonar de tres formas diferentes.

1. Mediante el aclaramiento de los polimorfonucleares en exceso en el tejido pulmonar inflamado. Los macrófagos poseen múltiples receptores específicos que reconocen y engloban los neutrófilos apoptóticos.
2. La apoptosis es el mecanismo de eliminación del tejido de granulación formado por células alveolares y fibroblastos. Esto resulta de particular importancia en el aclaramiento de la fibrosis en los espacios alveolares.
3. La apoptosis resulta además la forma de eliminar las células del epitelio alveolar tipo II en exceso e inducir su dispersión y diferenciación a células tipo I, (más delgadas) que facilitan la difusión del oxígeno a través de la barrera alveolar.

Persistencia de la inflamación pulmonar.

El mayor predictor de mal pronóstico en pacientes con ARDS es la persistencia de la inflamación pulmonar. Los pacientes con inflamación progresiva después de la primera semana de iniciado el cuadro clínico, presentan elevados niveles en el líquido alveolar (BAL) de neutrófilos y citokinas

pro-inflamatorias (Interleukinas IL-1beta, IL-2, IL-4, IL-6 e IL-8) con disminución cuantitativa de las citokinas anti-inflamatorias (IL-10, antagonista de los receptores de IL-1 IL-1RA). Además con frecuencia se detectan niveles elevados de péptidos procolágenos específicos, que indican la persistencia de una elevada síntesis de colágeno.

Edinburgh y Lausanne de la Universidad de Seattle, demostraron el incremento del nivel de citokinas en líquido de lavado alveolar (BAL) y plasma de pacientes con ARDS, incluyendo TNF-alfa, IL-beta, IL-2, IL-4, IL-6 e IL-8, esto hallazgo no se detectaron en pacientes con edema pulmonar hidrostático. Estos datos sugieren que la deficiencia en la respuesta de citokinas anti-inflamatorias puede ser un importante predictor de mortalidad.

Uno de los componentes de la inflamación persistente, es el incremento progresivo de neutrófilos hacia los pulmones. Muchos factores resultan quimotáxicos para los neutrófilos y las células mesenquimatosas, junto con los fragmentos de colágeno, fragmentos de complemento C5a, metabolitos del ácido araquidónico, complejos inmunes, fragmentos de inmunoglobulinas y las propias endotoxinas junto con las quimotaxinas IL-8, ENA-78, MCP-1, y MIP-1beta) se encuentran muy elevadas en el líquido alveolar.

En modelos animales de injuria pulmonar inducida por endotoxinas, la migración de neutrófilos resulta necesaria, pero no suficiente, para que se produzca daño pulmonar, y la IL-8 resulta un importante mediador implicado en la mediación de neutrófilos.

Muchas citokinas y factores de crecimiento juegan un rol protagónico en la persistencia de la inflamación y determinan si ocurre o no la fibrosis. Al menos, dos grupos de factores de crecimiento resultan de mayor importancia, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, (platelet-derived growth factors PDGF), y el factor de crecimiento transformante (transforming growth factor TGF), ambos grupos de factores poseen propiedades mitógenas y quimiotácticas sobre las células mesenquimatosas.

Los factores de crecimiento transformante TGF, son citokinas complejas con múltiples efectos biológicos, sobre las células epiteliales y mesenquimatosas. Ellos pueden ser producidos por los macrófagos, células epiteliales y células mesenquimatosas y pueden actuar a través de las vías autocrina o paracrina. En 74 pacientes estudiados en Seattle con ARDS, los niveles de FGT-alfa en líquido alveolar (BAL) fueron muy elevados después de 3 a 14 días de producirse la injuria pulmonar, e invariablemente su nivel fue 1.4 a 1.8 veces superior en los pacientes que no sobrevivieron.

Remoción del exceso de colágeno.

En los pulmones normales existe poca remoción y síntesis de colágeno, y el intercambio y remoción de elastina resulta aun menos activo. En los estudios histológicos realizados en fases iniciales de pacientes con ARDS, la fibrosis intersticial y septal fue reconocida como la mayor característica del inicio de la fase crónica. Estudios subsecuentes han demostrado que una significativa porción de la fibrosis ocurre en el espacio alveolar, los miofibroblastos y las células endoteliales invaden rápidamente la matriz provisional formada por la coagulación de fibrinógeno y otros exudados proteináceos dentro del espacio alveolar, formando tapones de tejido de granulación que se hacen fibróticos con el decusar de la enfermedad.

Es muy probable que el aumento en la producción de colágeno sea en respuesta al incremento de citocinas pro-inflamatorias. Las moléculas de factor de crecimiento transformante beta estimulan la formación de colágeno por los fibroblastos.

Las colagenasas y otras enzimas que digieren los componentes de la matriz extracelular como las gelatinasas, resultan activadas durante la injuria y reparación pulmonar. Esto puede ser una espada de doble filo porque estas enzimas que resultan de suma importancia en la remodelación pulmonar; al remover el exceso de matriz, en áreas donde causen disfunción fisiológica, pueden a su vez destruir la arquitectura de la matriz normal de los pulmones.

La presencia de péptidos de procolágena en el BAL puede ser un marcador muy útil de la persistencia de nueva síntesis o renovación de colágena. Los niveles de péptidos de procolágena III, en el líquido alveolar, durante las primeras horas de ventilación resultan significativamente más altos en pacientes con ARDS, que en el edema hidrostático, lo cual sugiere que el proceso de remodelación se inicia en las primeras fases del ARDS.

En resumen, podemos afirmar que la remodelación de colágeno se inicia temprano en el ARDS siendo su persistencia un indicador de mal pronóstico. Por otro lado, la remodelación gradual de la fibrosis intersticial y alveolar es la razón más importante para explicar por qué el funcionamiento pulmonar mejora gradualmente durante los seis a doce meses posteriores al alta, en pacientes con ARDS.

Reparación del epitelio alveolar

El concepto de que la reparación alveolar sólo era posible si las membranas basales de los epitelios alveolares permanecían intactas, no ha sido probado de forma concluyente en el ARDS humano. La reparación del epitelio alveolar involucra múltiples pasos, incluyendo:

1. Proliferación de las células alveolares tipo II.
2. Migración de estas células alveolares para reformar los componentes de la barrera epitelial y resintetizar las membranas basales alveolares si fuera necesario.
3. Diferenciación de las células alveolares tipo II en células alveolares tipo I

En los pulmones normales existe muy escasa proliferación de las células alveolares tipo II, pero durante la injuria esta proliferación se incrementa considerablemente. El mitógeno más potente para las células alveolares tipo II es el factor de crecimiento queratinocítico (keratinocyte growth factor KGF). En los últimos 5 años, se ha demostrado que las células epiteliales pueden regenerar las superficies epiteliales denudadas mediante una combinación de proliferación, dispersión y migración.

La cuestión es cómo las células alveolares migratorias pueden viajar y crear nuevos epitelios sobre las membranas basales denudadas o membranas hialinas que consisten fundamentalmente de fibrina. Los estudios con el microscopio electrónico han demostrado que gran parte de la reparación del epitelio alveolar ocurre sobre la matriz provisional de fibrina.

Las células del epitelio alveolar no establecen una relación pasiva con la matriz subyacente, ellas secretan moléculas de la matriz extracelular y numerosos tipos de proteasas que inducen la renovación de este sustrato. Rannels y colaboradores han demostrado que las células epiteliales tipo II pueden

sintetizar y secretar todos los componentes conocidos de las membranas basales alveolares, por tanto las células alveolares tipo II actualmente se consideran capaces de regenerar sus propias membranas basales.

Otro componente estructural que resulta de gran importancia durante la reparación es la presencia de prolongaciones de las células epiteliales que se proyectan hacia las membranas basales desde las células alveolares tipo II, las cuales establecen “rutas especializadas” para las interacciones entre las células epiteliales y el mesénquima.

La diferenciación de células epiteliales tipo II para formar células tipo I más aplanadas, es una condición necesaria para garantizar la difusión de gases hacia y desde los capilares. Durante la diferenciación, las células epiteliales tipo II pierden muchas de sus características (cuerpos lamelares, microvellocidades, apoproteínas y fosfolípidos) y adquieren características de las células alveolares tipo I (anticuerpos específicos, lectina y aquaporos).

Remodelación y reparación vascular.

Se conoce relativamente poco acerca de los cambios vasculares en el ARDS, los angiogramas segmentarios demuestran que las oclusiones arteriales resultan comunes en el ARDS, y que ocurre remodelación de los grandes vasos. Comúnmente se observan injuria endotelial y trombosis microvasculares.

BIBLIOGRAFIA

1. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:27-37.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
3. Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Pleural effusions associated with hydrostatic and increased permeability pulmonary edema. *Chest* 1988;93:852-8.
4. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994;271:1772-9.
5. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982;3:35-56.
6. Anderson WR, Thielen K. Correlative study of adult respiratory distress syndrome by light, scanning, and transmission electron microscopy. *Ultrastruct Pathol* 1992;16:615-28.
7. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:293-301.
8. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983;99:293-8.

9. Abel SJC, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 1998;53:292-4.
10. McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME, Schoene RB, Maunder RJ, Hudson LD. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:90-4.
11. Elliott CG, Rasmussen BY, Crapo RO, Morris AH, Jensen RL. Prediction of pulmonary function abnormalities after adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Am Rev Respir Dis* 1987;135:634-8.
12. Weinert CR, Gross CR, Kangas JR, Bury CL, Marinelli WA. Health-related quality of life after acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1120-8.
13. Schelling G, Stoll C, Haller M, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:651-9.
14. Pugin J, Verghese G, Widmer M-C, 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.
15. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to Escherichia coli endotoxin. *J Clin Invest* 1991;88:864-75.
16. Ware LB, Matthay MA. Maximal alveolar epithelial fluid clearance in clinical acute lung injury: an excellent predictor of survival and the duration of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:Suppl:A694. abstract.
17. Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1250-7.
18. Sznajder JJ. Strategies to increase alveolar epithelial fluid removal in the injured lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1441-2.
19. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1843-50.
20. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1991;88:1976-81.
21. Bitterman PB. Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. *Am J Med* 1992;92:39S-43S.
22. Matthay MA. Conference summary: acute lung injury. *Chest* 1999;116:Suppl:119S-126S.
23. Donnelly SC, Haslett C, Reid PT, et al. Regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. *Nat Med* 1997;3:320-3.
24. 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;153:1850-6.

25. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:556-65.
26. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1721-5.
27. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:54-61.
28. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:27-37.
29. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
30. Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Pleural effusions associated with hydrostatic and increased permeability pulmonary edema. *Chest* 1988;93:852-8.
31. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994; 271:1772-9.
32. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982; 3:35-56.
33. Anderson WR, Thielen K. Correlative study of adult respiratory distress syndrome by light, scanning, and transmission electron microscopy. *Ultrastruct Pathol* 1992; 16:615-28.
34. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:293-301.
35. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99:293-8.
36. Abel SJC, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 1998; 53:292-4.
37. McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME, Schoene RB, Maunder RJ, Hudson LD. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:90-4.
38. Elliott CG, Rasmusson BY, Crapo RO, Morris AH, Jensen RL. Prediction of pulmonary function abnormalities after adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:634-8.
39. Weinert CR, Gross CR, Kangas JR, Bury CL, Marinelli WA. Health-related quality of life after acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1120-8.
40. Schelling G, Stoll C, Haller M, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:651-9.

41. Pugin J, Verghese G, Widmer M-C, 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.
42. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to Escherichia coli endotoxin. *J Clin Invest* 1991; 88:864-75.
43. Ware LB, Matthay MA. Maximal alveolar epithelial fluid clearance in clinical acute lung injury: an excellent predictor of survival and the duration of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:Suppl:A694. abstract.
44. Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1250-7.
45. Sznajder JJ. Strategies to increase alveolar epithelial fluid removal in the injured lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1441-2.
46. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1843-50.
47. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1991; 88:1976-81.
48. Bitterman PB. Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. *Am J Med* 1992; 92:39S-43S.
49. Matthay MA. Conference summary: acute lung injury. *Chest* 1999; 116:Suppl:119S-126S.
50. Donnelly SC, Haslett C, Reid PT, et al. Regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. *Nat Med* 1997; 3:320-3.
51. 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; 153:1850-6.
52. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:556-65.
53. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1721-5.
54. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:54-61.