

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Vol. 38. No. 2 Abril-Junio 2015

pp 91-97

Ventilación de protección en el transoperatorio

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dra. Isis Espinoza de los Monteros-Estrada,**
Dra. María Dolores Montero-Arias,*** Dr. Agustín Omar Rosales-Gutiérrez****

* Academia Mexicana de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.

** Anestesiología. Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

*** Residente de Anestesiología. Hospital General «Dr. Manuel Gea González».

**** Medicina Interna. Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper
Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra Num. 150, Toriello Guerra C.P. 14050 Tlalpan, D.F.
E-mail: revistacma95@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 22-07-2014

Aceptado para publicación: 26-08-2014

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

La anestesia general condiciona reducción de los volúmenes pulmonares y el desarrollo de atelectasias, lo que induce deterioro del intercambio gaseoso y de la mecánica respiratoria. Los volúmenes corrientes altos sobredistenden las unidades alveolares, lo que favorece el desarrollo de la inflamación. Varios estudios han mostrado que una estrategia ventilatoria protectora durante el transoperatorio a base de bajos volúmenes corrientes, presión positiva al final de la espiración y maniobras de reclutamiento alveolar mejora la función respiratoria y reducen las complicaciones en el postoperatorio.

Palabras clave: Volúmenes corrientes bajos, ventilación protectora, anestesia general.

SUMMARY

Induction of general anesthesia promotes a reduction in lung volumes and atelectasis formation associated with a deterioration of both gas exchange and respiratory mechanics. Higher tidal volumes may overdistend non injured lung, triggering inflammation. Several studies have showed that a protective ventilation strategy with lower tidal volumes, Positive end expiratory pressure and recruitment maneuvers during anesthesia improved the respiratory function and reduce complications in the postoperative period.

Key words: Low tidal volume, protective ventilation, general anesthesia.

Las estrategias de ventilación mecánica (VM) en el transoperatorio a lo largo de los años han evolucionado paralelo al conocimiento de la fisiología y patología respiratoria. Se estima que anualmente se realizan de manera global más de 234 millones de procedimientos quirúrgicos mayores que requieren ventilación mecánica⁽¹⁾. Las complicaciones pulmonares ocurren entre el 3 y 10% de los pacientes en quienes se realiza cirugía abdominal electiva y aún más en aquellos que requieren cirugía de emergencia, estas complicaciones están relacionadas principalmente con la lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica (LPIVM), como es atelectrauma, barotrauma, volutrauma y biotrauma⁽²⁾.

El objetivo de esta revisión es puntualizar los conceptos básicos de la ventilación mecánica y la LPIVM, realizar un análisis de la evidencia científica en cuanto a

las estrategias de ventilación mecánica más adecuadas en el transoperatorio.

Durante el período transanestésico se presenta un deterioro en la función pulmonar que se traduce en disminución de la capacidad funcional residual (CFR), debido a un rápido colapso alveolar y el cierre de las vías aéreas que sucede durante la inducción anestésica. Se presenta la inversión de los patrones de presión para lograr una correcta aireación pulmonar con ventilación mecánica; debido a que al inicio se invierte el patrón de presión negativa inspiratoria por uno de presión positiva, con modificaciones hemodinámicas y de interacción cardiopulmonar.

Se ha demostrado que posterior a la inducción anestésica se presentan alteraciones fisiopatológicas que condicionan una serie de complicaciones pulmonares postoperatorias de las que destaca la LPIVM. En este proceso se involucran variables que

están relacionadas con ésta, como la edad del paciente, fuerza inspiratoria, fuerza espiratoria, peso del paciente (obesidad), hábito de fumar, elección por parte del anestesiólogo de los parámetros respiratorios correctos (volumen corriente, frecuencia respiratoria, flujo de gases frescos), correcta elección del relajante neuromuscular y dosis, tipo de cirugía (tamaño de incisión, región abdominal, intra- o extraperitoneal).

PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS

La insuflación pulmonar durante la VM se produce cuando se aplican presión y flujo aéreo, la presión se equilibra con la presión alveolar, y produce un gradiente de presión transpulmonar entre los alvéolos y el espacio pleural. El gradiente de presión transpulmonar interactúa con la mecánica del sistema respiratorio (de modo primario, distensibilidad del pulmón, pared torácica y resistencia de las vías aéreas) para conseguir un cambio de volumen en el parénquima pulmonar.

La distribución del volumen pulmonar no es homogénea durante la VM.

En los modos de ventilación controlada por presión como por volumen, el volumen corriente (VC) alcanzado es distribuido preferentemente a las unidades alveolares con baja resistencia, alta distensibilidad o ambas. Esta heterogeneidad de la fisiología de las unidades alveolares y de la distribución del VC, favorece un elevado riesgo de lesión por fuerzas mecánicas que no están presentes en la fisiología pulmonar normal.

Diferencia en la presión alveolo-arterial de oxígeno ($P_{A-a}O_2$)

Este valor determina el grado de eficiencia con el cual se lleva a cabo el intercambio gaseoso. La alteración de este índice se traduce como una oxigenación alterada o deficiente y se ha observado que la diferencia en la presión alveolo-arterial se incrementa en el 90% de los pacientes que están anestesiados independientemente del régimen anestésico o de la utilización o no de ventilación mecánica^(2,3).

Intercambio gaseoso

Los cortocircuitos se incrementan del 1-2% al 8-10% durante el transoperatorio, además de un incremento de las áreas con alta perfusión pero baja ventilación. Estos cortocircuitos pueden incrementarse con valores elevados de fracción inspirada de oxígeno (FiO_2)⁽²⁾.

Alteraciones en la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH)

Algunos de los fármacos que se administran de manera cotidiana durante el período anestésico, causan una disminución

de la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Esto ocurre principalmente con anestésicos inhalados; sin embargo, estos efectos han sido pobremente delineados en parte por los muchos factores que se sabe pueden alterar la VPH tales como: temperatura, pH, tensión de dióxido de carbono, grado relativo de hipoxia, tamaño del área hipóxica, trauma quirúrgico y otros medicamentos administrados de manera concomitante. Cabe señalar que la eficacia de este mecanismo varía de manera inversa al flujo arterial sanguíneo pulmonar y la inhibición de la VPH por los anestésicos inhalados puede verse objetada por una reducción simultánea en el gasto cardíaco a tal grado de que el mecanismo de vasoconstricción pulmonar hipóxica no se ve afectado⁽⁴⁾. Las fracciones altas de oxígeno inspirado, también atenúan la respuesta de vasoconstricción pulmonar hipóxica. La pérdida de este mecanismo protector se refleja como un estímulo más para el desequilibrio entre ventilación y perfusión (V_A/Q)⁽³⁾.

Volúmenes pulmonares y mecánica ventilatoria

La CFR (de aproximadamente 2.2 L) pierde de 0.8 a 1 L con el cambio de posición de supino a decúbito, a lo cual hay que agregar un decremento adicional de 0.4-0.5 L después de la inducción anestésica.

La distensibilidad pulmonar también se ve reducida de 95 a 60 mL/cmH₂O, como consecuencia de la disminución de la CFR y no por efecto de los anestésicos sobre el tejido pulmonar⁽⁴⁾.

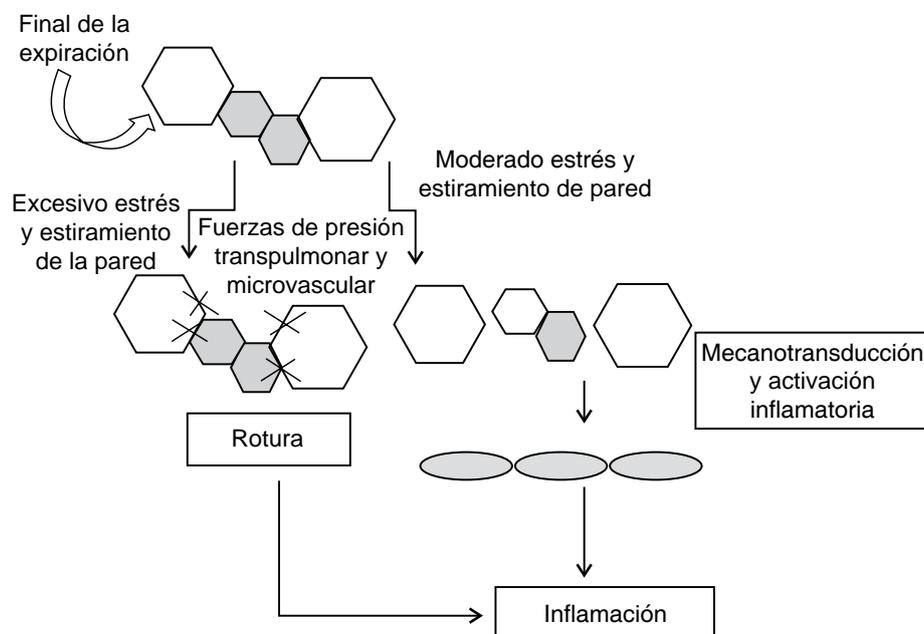
EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La mejoría del intercambio gaseoso conseguida con la ventilación con presión positiva y el reclutamiento alveolar debe ser comparada con los efectos deletéreos potenciales de la presión positiva, el aumento de volumen y el oxígeno suplementario sobre el pulmón. Los principales efectos secundarios relacionados con la ventilación son: LPIVM, principalmente biotrauma, volutrauma, atelectrauma, barotrauma y toxicidad por oxígeno (Cuadro I).

La LPIVM es iniciada por la aplicación repetida sobre el tejido pulmonar, de una excesiva tensión y deformación que afecta a estructuras como el fibroesqueleto y la microvascularización pulmonar, a las pequeñas vías aéreas distales y a los tejidos yuxtaalveolares, y que es capaz de reproducir no sólo el cuadro clínico de la lesión pulmonar aguda (LPA) y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) tal y como fueron definidos por la conferencia de consenso de 1994⁽⁵⁾, sino también la lesión histológica que caracteriza al daño alveolar difuso (DAD), como fue definida en 1976 por Katzenstein⁽⁶⁾, y que constituye el verdadero patrón oro para el diagnóstico del SIRA.

Cuadro I. Lesión pulmonar asociada con la ventilación mecánica.

Toxicidad por oxígeno Volutrauma	Lesión pulmonar atribuible al uso de concentraciones altas de oxígeno inspirado Expansión excesiva de unidades alveolares, la mayoría de las veces atribuida a ventilación con volumen corriente alto
Atelectrauma	Lesión inducida por fuerzas de arrastre, causada por reclutamiento y desreclutamiento de alvéolos inestables con cada respiración, atribuida la mayoría de las veces a presiones bajas en la vía aérea de un pulmón con lesión heterogénea
Biotrauma	Una respuesta inflamatoria local y sistémica del pulmón frente a la lesión tisular producida por volutrauma y atelectrauma
Barotrauma	Desarrollo de aire extra alveolar atribuido, la mayoría de las veces, a ventilación con presión alta en la vía aérea

**Figura 1.**

Fisiopatología de la lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica (LPIVM).

Según un modelo publicado por Marini y Gattinoni⁽⁷⁾, y sin necesidad de que se produzcan presiones intratorácicas elevadas, los cambios en la tensión y deformación de los tejidos pulmonares que se producen en los diferentes ciclos respiratorios son capaces de inducir fenómenos de auténtica ruptura de las paredes alveolares, así como fenómenos de mecanotransducción y liberación de mediadores inflamatorios que pasan a la circulación pulmonar y sistémica, y que son capaces de producir una lesión sobre órganos a distancia del pulmón. No es necesario el empleo de grandes volúmenes corrientes para inducir estos fenómenos de estiramiento pulmonar, debemos tener en cuenta que estas fuerzas de estiramiento se producen una media de 21.600 veces al día (con una frecuencia respiratoria en VM media de 15 respiraciones por minuto) y sobre unos 480 millones de alveolos en unos pulmones de tamaño medio, ya que de acuerdo con las mediciones realizadas por Ochs⁽⁸⁾ empleando microscopía electrónica, se determinó que en cada milímetro cúbico de tejido pulmonar existen unos 170

alvéolos. Estos fenómenos afectan de forma significativa a la presión transpulmonar, que es la fuerza que actúa realmente en la distensión del pulmón (Figura 1).

El empleo de VC altos en pulmones sanos da como resultado alteraciones pulmonares similares a las alteraciones del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). La LPIVM resulta en un daño alveolar con el consecuente edema de la membrana alveolocapilar, liberación de mediadores inflamatorios en la circulación sistémica y la activación y el desplazamiento de las células inflamatorias hacia los alvéolos.

Fernández⁽⁹⁾ evaluó los VC intraoperatorios de pacientes sometidos a resección pulmonar. De acuerdo con los resultados, 18% de los pacientes desarrollaron insuficiencia respiratoria aguda (IRA), en el postoperatorio, y en 50% de los casos los pacientes fueron diagnosticados con lesión pulmonar aguda (LPA) o SIRA. Después del análisis de los datos, se verificó que los pacientes que desarrollaron LPA

fueron ventilados con VC más altos (promedio 8.3 mL/kg de peso ideal [$p < 0.001$]). El análisis de regresión logística mostró incluso que el uso de altos VC intraoperatorios y de mayor volumen de reposición de fluidos intravascular fueron identificados como factores de riesgo para a LPA postoperatorio.

Toxicidad por oxígeno

La toxicidad es atribuida a la generación de especies de oxígeno reactivo; la administración de un exceso de oxígeno se asocia con una respuesta inflamatoria temprana en el pulmón humano sano, y con un cuadro anatomopatológico caracte-

rizado por lesión alveolar difusa en los modelos animales. Además de la lesión pulmonar directa, las complicaciones fisiológicas adicionales de la administración de oxígeno suplementario incluyen atelectasia por absorción y acentuación de la hipercapnia⁽¹⁰⁾.

Volutrauma: la evidencia ha demostrado que la sobredistensión asociada con altas presiones en la vía aérea podían llevar a edema pulmonar. Desde entonces se ha acumulado evidencia confirmando que el estiramiento alveolar al final de la inspiración puede llevar a cuadros de daño alveolar difuso, edema pulmonar, aumento de la filtración de líquidos, incremento de la permeabilidad epitelial y/o microvascular (Figuras 2 y 3)⁽¹⁰⁾.

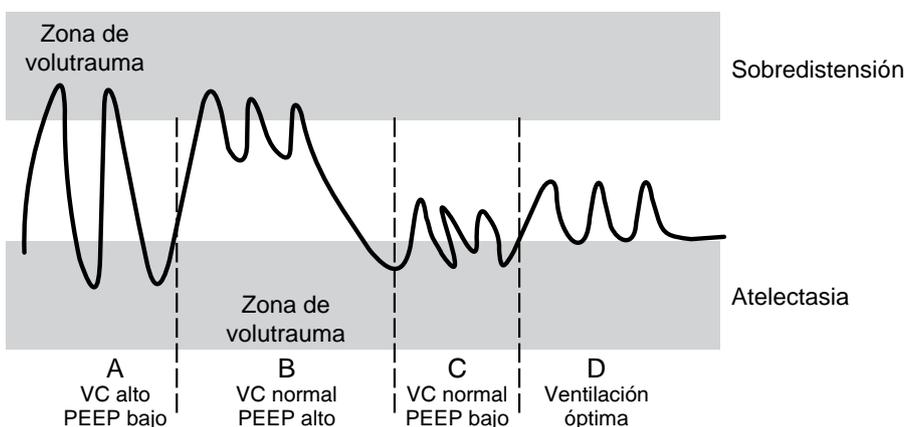


Figura 2.

Causas de volutrauma. Volumen corriente (VC), presión positiva al final de la expiración (PEEP).

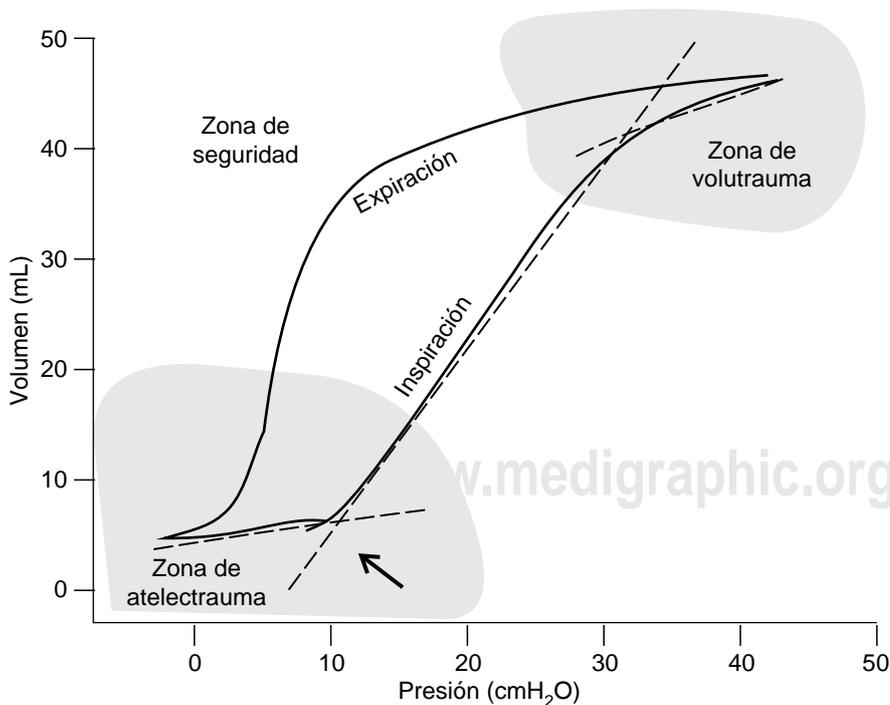


Figura 3.

Relación estática de presión-volumen del sistema respiratorio. La flecha indica el punto de inflexión más bajo.

Barotrauma: el término «barotrauma» se refiere a la presencia de aire extra alveolar, e incluye las entidades clínicas de neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo y neumoperitoneo. El barotrauma pulmonar se debe al paso de aire alveolar hacia el intersticio pulmonar y la disección subsiguiente a lo largo de los planos faciales⁽¹¹⁾.

Atelectrauma: el concepto de la lesión pulmonar ocasionada por el repetido proceso de apertura-colapso de las vías aéreas distales. Se demostró que en un pulmón atelectásico o que maneje bajos volúmenes, la interfase aire-líquido puede estar relativamente proximal a las vías aéreas de conducción terminales más que en el alvéolo. La apertura de estas vías aéreas podría requerir altas presiones y el estrés producido por éstas podría causar rupturas epiteliales (Figura 3)⁽¹²⁾.

Biotrauma: la relación entre estrés mecánico del soporte con ventilador y la liberación de mediadores inflamatorios ha sido denominada «biotrauma». Los modelos de lesión pulmonar experimental han demostrado que las estrategias ventilatorias inadecuadas se asocian con liberación de mediadores proinflamatorios. Esta respuesta inflamatoria parece preceder a los signos de lesión histológica, y está mediada a través de vías activadas por la distensión (Figura 4)⁽¹³⁾.

ANTECEDENTES DE LA ESTRATEGIA DE PROTECCIÓN PULMONAR DURANTE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Amato⁽¹⁴⁾ describió el concepto de «ventilación de protección», misma que también fue referida como «estiramiento cíclico del parénquima» o «enfoque de pulmón abierto». Esta estrategia se desarrolló en sus inicios durante la búsqueda de un método de ventilación mecánica que disminuyera la LPIVM, y se evaluó primordialmente en pacientes con SIRA. Las primeras descripciones de esta estrategia establecen el uso de VC de 6 mL/kg, selección de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) por arriba del menor punto de inflexión de la curva de presión/volumen, presión pico por debajo de 40 cmH₂O, hipercapnia permisiva y modos ventilatorios controlados por presión⁽¹⁵⁾.

Ranieri⁽¹⁶⁾ demostró que la ventilación de protección disminuye las concentraciones de interleucina 1, 6 y 8 (IL1, IL6, IL8), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) así como el receptor agonista de interleucina 1 y de TNF, tanto en suero como en lavado bronqueo alveolar (LBA).

En el año 2000, tras la formación de la «Red del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda» (ARDS Network), se demostró en un mayor número de pacientes los efectos

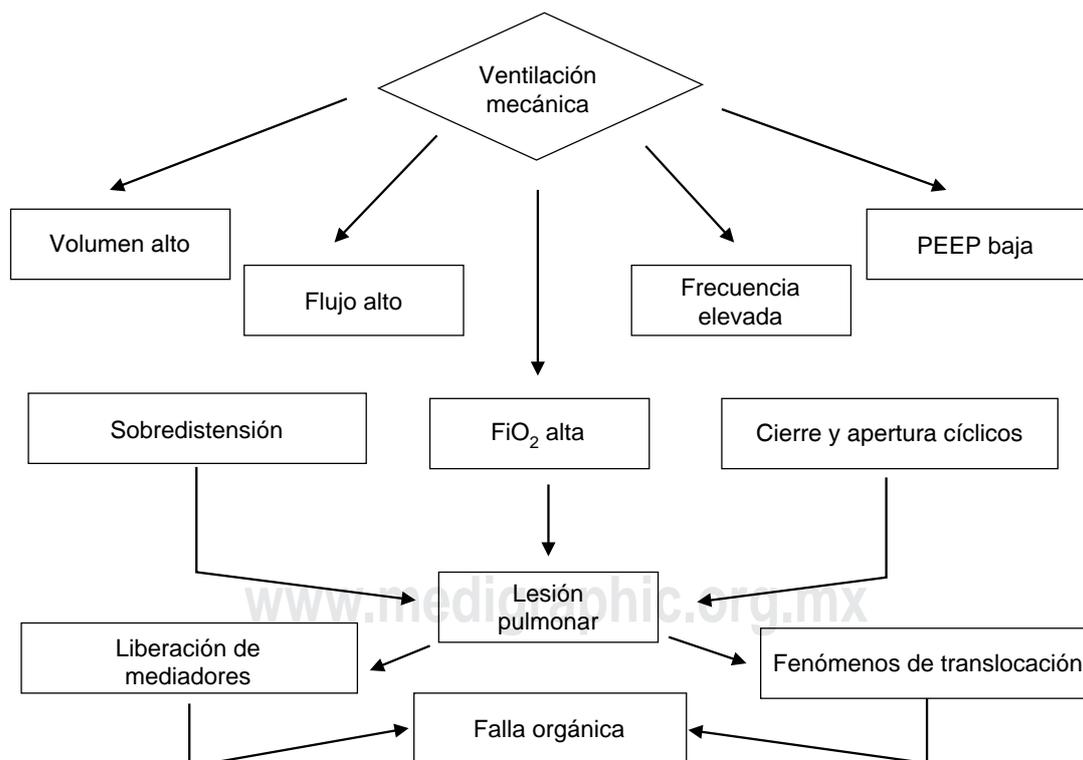


Figura 4. Fisiopatología del biotrauma. PEEP: presión positiva al final de la espiración. FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

benéficos de la ventilación de protección pulmonar, de tal manera que el estudio se detuvo de manera prematura debido a que la mortalidad y el número de días sin requerir el uso de ventilador fue menor de una manera estadísticamente significativa en el grupo tratado con ventilación de protección⁽¹⁷⁾.

Una revisión sistemática concluyó finalmente que, en pacientes con SIRA, el empleo de VC < 7 mL/kg de peso corporal medido y una presión plateau (Pplat) < 31 mmHg reducen la mortalidad a 28 días. Sin embargo, enfatizan que es difícil llegar a otras conclusiones debido a la heterogeneidad de los grupos de pacientes comprendidos en los estudios seleccionados.

EFFECTOS DE LAS ESTRATEGIAS DE VENTILACIÓN DE PROTECCIÓN PULMONAR DURANTE LA ANESTESIA

A diferencia de la evidencia que existe sobre los beneficios de las estrategias de protección pulmonar durante la ventilación mecánica en pacientes con SIRA, las observaciones hechas en pacientes bajo anestesia, en quienes el período de tiempo bajo ventilación mecánica es considerablemente menor, los resultados han sido más variables^(16,17).

Existe un incremento de la evidencia en el que se demuestra que, directa o indirectamente, se observa un beneficio potencial con el uso de estrategias de ventilación pulmonar en pacientes sin daño pulmonar. Esto sucede particularmente en cirugías torácicas, cardíacas y de esófago asociadas con la inflamación sistémica clínicamente concomitante con el procedimiento quirúrgico⁽¹⁸⁾.

Recientemente fueron publicados los resultados del estudio «*Intraoperative protective ventilation*» (IMPROVE), estudio multicéntrico, doble ciego de 400 pacientes (200 en cada brazo de estudio) sometidos a cirugía abdominal mayor en el cual se comparó una estrategia de ventilación «no protectora» en la que se utilizó un VC de entre 10-12 mL/kg de peso predicho, sin PEEP ni maniobras de reclutamiento alveolar, versus una estrategia de protección que consistió en el uso de un VC de 6-8 mL/kg de peso predicho con 6-8 cmH₂O de PEEP y maniobras de reclutamiento alveolar cada 30 minutos tras la intubación. El objetivo primario de este estudio fue la incidencia de complicaciones tanto pulmonares (neumonía o necesidad de ventilación mecánica ya fuera invasiva o no invasiva), como extrapulmonares (sepsis, sepsis severa y choque séptico) y/o muerte al séptimo día después de la cirugía. Estas complicaciones pulmonares y extrapulmonares ocurrieron en 21 de 200 pacientes (10.5%) en el grupo bajo estrategia de ventilación de protección en comparación con 55 de 200 (27.5%) del grupo manejado sin dicha estrategia, lo que se asoció a su vez a un riesgo relativo de 0.4 para el primer grupo de pacientes⁽¹⁹⁾.

Otro estudio realizado de igual forma en pacientes a quienes se le realizó cirugía abdominal y que comparaba el efecto de la ventilación de protección pulmonar, mostró una disminución en el puntaje de la escala clínica modificada de infección pulmonar (*modified clinical pulmonary infection score*) en días posteriores a la cirugía así como mejores resultados en las pruebas de función pulmonar postquirúrgicas, menores alteraciones en las radiografías de tórax y mejores niveles de oxigenación arterial. Sin embargo, no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes hospitalizados 28 días posteriores a la cirugía⁽²⁰⁾.

En contraste con lo anterior, los resultados obtenidos por Treschan⁽²¹⁾ mantienen la controversia sobre el efecto benéfico de la ventilación a bajos volúmenes durante la anestesia. Ellos compararon los efectos que la ventilación transquirúrgica con un VC de 6 mL/kg de peso predicho contra 12 mL/kg de peso predicho, pudiera tener sobre la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado al primer segundo (FEV1), 120 horas (5 días) después de la cirugía. Los objetivos secundarios buscaban diferencias en la oxigenación, complicaciones tanto respiratorias como no respiratorias, duración de estancia hospitalaria y mortalidad. No hubo diferencia en los resultados medidos para ninguno de los objetivos entre ambos grupos.

Sundar⁽²²⁾ evaluó 149 pacientes a quienes se les realizó cirugía cardíaca electiva y que fueron divididos en dos grupos para ser ventilados con un VC de 6 mL/kg contra 10 mL/kg de peso predicho durante la cirugía y hasta el momento de su extubación en la Unidad de Cuidados Intensivos. El objetivo primario del estudio fue comparar el tiempo a la extubación, los objetivos secundarios fueron los pacientes que toleraban la extubación seis horas después, así como diferencias en la mecánica pulmonar, intercambio gaseoso y otros desenlaces clínicos en el paciente que pudieran derivar en situaciones como la necesidad de reintubarse. Los resultados encontrados fueron que no hubo diferencia en el tiempo transcurrido hasta la extubación en ambos grupos; sin embargo, el 70% de pacientes en el grupo ventilado con volúmenes de protección toleraron la extubación en las primeras seis horas, por lo tanto requirieron en menor porcentaje ser reintubados.

Lellouche⁽²³⁾ evaluó de manera prospectiva los registros de 3,434 pacientes sometidos a cirugía cardíaca de manera consecutiva divididos en tres grupos de acuerdo con el VC con el que fueron ventilados. Estos grupos se definieron como «bajo» (< 10 mL/kg de peso predicho), «tradicional» (10-12 mL/kg de peso predicho) y alto (> 12 mL/kg de peso predicho). Se investigó la asociación entre este tipo de ventilación y el desarrollo de tres tipos de fallas orgánicas (ventilación mecánica prolongada,

inestabilidad hemodinámica y falla renal), así como una estancia prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos. La conclusión de este estudio fue que la ventilación con VC mayores de 10 mL/kg de peso predicho es un factor de riesgo para desarrollar falla orgánica y para una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos.

CONCLUSIÓN

A pesar de la heterogeneidad de los estudios, la estrategia de ventilación protectora pulmonar es una buena alternativa en el transoperatorio, ya que reduce la lesión pulmonar inducida por ventilación al disminuir la sobredistensión alveolar y la inflamación.

REFERENCIAS

- Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modeling strategy based on available data. *Lancet*. 2008;372:139-144.
- Hedenstierna G, Edmark L. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. *Intensive Care Med*. 2005;31:1327-1335.
- Strandberg A, Tokics L, Brismar B, Lundquist H, Hedenstierna G. Constitutional factors promoting development of atelectasis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987;31:21-24.
- Farber N, Pagel P, Warltier D. Pulmonary pharmacology en Miller's anesthesia. 7th ed. USA: Churchill Livingstone; 2010.
- Amato M, Barbas C, Medeiros D, Magaldi R, Schettino G, Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338:347-354.
- Katzenstein A, Askin F. Acute lung injury patterns: diffuse alveolar damage and bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. In: Katzenstein A, editor. *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1977. pp. 17-46.
- Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med*. 2004;32:250-255.
- Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, Knudsen L, Voigt M, Wahlers T, et al. The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:120-124.
- Fernández-Pérez ER, Keegan MT, Brown DR. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology*. 2006;105:14-18.
- Uhlrig S. Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;282:892-896.
- Vlahakis N, Schroeder M, Limper A, Hubmayr R. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells *in vitro*. *Am J Physiol*. 1999;277:167-173.
- Pugin J, Dunn I, Jolliet P, Tassaux D, Magnenat JL, Nicod L, et al. Activation of human macrophages by mechanical ventilation *in vitro*. *Am J Physiol*. 1998;275:1040-1050.
- Meier T, Lange A, Papenberg H, Ziemann M, Fetrop C, Uhlrig U, et al. Pulmonary cytokine responses during mechanical ventilation of noninjured lungs with and without end expiratory pressure. *Anesth Analg*. 2008;107:1265-1275.
- Amato M, Barbas C, Medeiros D, Schettino G, Filho G, Kairalla R, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J of Respir and Crit Care Med*. 1995;152:1835-1846.
- Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology*. 2000;93:1413-1417.
- Ranieri V, Suter P, Tortorella C, De Tullio R, Dayer J, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281:54-61.
- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342:1301-1308.
- Brower R, Shanholtz C, Fessler H, Shade D, White P, Wiener C, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 1999; 27:1492-1498.
- Futier E, Constantin J, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *New England Journal of Medicine*. 2013;369:428-437.
- Zilberberg M, Shorr A. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis*. 2010;51:131-135.
- Treschan T, Kaisers W, Schaefer M, Bastin B, Schmalz U, Wania V, et al. Ventilation with low tidal volumes during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function. *Brit J Anaesth*. 2012;109:263-271.
- Sundar S, Novack V, Jervis K, Bender S, Lerner A, Panzica P, et al. Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology*. 2011;114:1102-1110.
- Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussières J, Dagenais F. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2012;116:1072-1082.