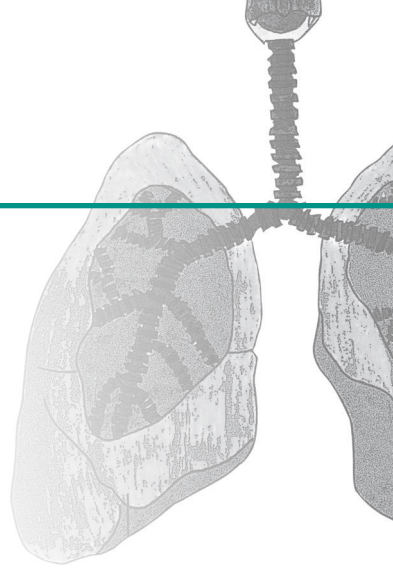


Estado actual de la ventilación protectora

Leopoldo Ferrer, MD
David Romero, MD



OBJETIVOS

- Describir los componentes de la ventilación protectora.
- Discutir la evidencia actual de cada uno de los componentes de la ventilación protectora.
- Determinar el papel de la ventilación protectora en el paciente crítico con soporte ventilatorio.

INTRODUCCIÓN

Durante muchos años, la ventilación con un volumen corriente (V_t) alto se ha utilizado como una herramienta para reclutar al pulmón colapsado y mejorar el desbalance ventilación-perfusión. En 1963, Bendixen y colaboradores publicaron uno de los primeros estudios sobre el uso de maniobras de reclutamiento para revertir atelectasias y optimizar el intercambio gaseoso, en el cual se determinó que un V_t alto parecía proteger contra una disminución en la tensión de oxígeno (1). Esta ventilación con V_t alto se consideraba relativamente segura y se optaba por un uso restringido de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) para prevenir las atelectasias por temor a un compromiso hemodinámico y riesgo de sobredistensión pulmonar (1, 2). Aproximadamente 5%-10% de los pacientes bajo ventilación mecánica cumple con criterios del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), en la cual hay daño de la membrana alvéolo-capilar (3). Aunque la ventilación mecánica se requiera para soportar la función respiratoria en SDRA, esta puede

ocasionar daño pulmonar, un fenómeno conocido como VILI (*ventilator induced lung injury*) (4). Con el paso de los años y la aparición de los ventiladores modernos se han descrito técnicas de ventilación con el fin de proteger al pulmón de una lesión.

COMPONENTES DE LA VENTILACIÓN PROTECTORA

La ventilación invasiva es una estrategia utilizada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) que hoy día se le reconoce como una intervención potencialmente perjudicial (5). A diferencia de la gran mayoría de pacientes en medicina perioperatoria, los pacientes críticos presentan un mayor riesgo de deterioro de su función pulmonar (6). Existe evidencia que la ventilación pulmonar protectora a Vt bajo mejora la sobrevida en pacientes con SDRA, pero la evidencia es menos fuerte para pacientes sin SDRA (7). Sin embargo, el uso de Vt bajo podría llevar a un aumento en la necesidad de sedación debido a asincronía con el ventilador, y, por ende, a lesión pulmonar causado por esfuerzos inspiratorios compensatorios lesivos (8). De ahí, que se implementen estrategias protectoras en la ventilación con tal de disminuir posibles lesiones pulmonares.

Se han establecido factores de riesgo para complicaciones pulmonares en el paciente crítico dado por la terapia hídrica o la disfunción mucociliar o muscular. Además, se han identificado las relacionadas con el paciente, en especial aquellos mayores de 65 años, fumadores, obesos y con antecedentes pulmonares previos (9).

Dentro de los componentes de la estrategia de ventilación protectora tenemos Vt bajo, presiones *plateau* (P_{plat}) menores de 30 cm de H₂O, PEEP individualizado, fracciones inspiradas de oxígeno (FiO₂) óptimas, uso racional de maniobras de reclutamiento pulmonar y presiones de conducción (ΔP) menores de 15 cm de H₂O para prevenir la lesión pulmonar, lo que busca minimizar la sobredistensión pulmonar y el colapso repetitivo de las unidades pulmonares (**Figura 1**) (9, 10). Existe evidencia suficiente en animales que demuestra que la ventilación con Vt alto podría lesionar el pulmón (11). Pacientes con SDRA manejados con Vt bajo (6 mL/kg) tuvieron menor mortalidad a los 28 días al compararse con aquellos manejados con Vt alto (12 mL/kg). Fue tal la diferencia entre estos dos grupos, que el estudio no culminó y tuvo

Tabla 1. Resumen de los estudios en el paciente crítico y sus intervenciones con sus respectivos hallazgos (*continuación*) (12)

Estudio	Año	Intervención	Desenlace	Hallazgos
Brower	1999	Vt 8 mL/kg vs. 10-12 mL/kg P _{plat} <30 vs. <45-55 mmHg PEEP titulada para SaO ₂ 86%-94%	Mortalidad intrahospitalaria Duración de la ventilación mecánica Barotrauma	P > 0,05
Stewart	1998	Vt 8 mL/kg vs. 10-15 mL/kg PEEP titulada para SaO ₂ 89%-93%	Mortalidad intrahospitalaria Barotrauma	P = 0,72 P > 0,05
Villar	2006	Vt 5-8 o 9-11 mL/kg PEEP 2 cm de H ₂ O vs. >5 cm de H ₂ O para SaO ₂ >90%	Mortalidad UCI Mortalidad intrahospitalaria Barotrauma	P = 0,040 P = 0,041 P = 0,008
Bhatta- charjee	2018	Ventilación protectora vs. ventilación protectora más maniobras de reclutamiento	Mortalidad UCI Mortalidad intrahospitalaria Barotrauma Estancia en UCI Estancia hospitalaria	P = 0,33 P = 0,45 P = 0,45 P = 0,49 P = 0,92
Goligher	2017	Maniobras de reclutamiento vs. no maniobras de reclutamiento	Mortalidad Barotrauma	RR = 0,62 RR = 0,84
Hodgson	2017	Maniobras de reclutamiento vs. no maniobras de reclutamiento	Mortalidad en UCI Mortalidad a 28 días Barotrauma	P = 0,02 P = 0,06 P = 0,60

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración; P_{plat}: presiones *plateau*; SaO₂: saturación de oxígeno en sangre; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; Vt: volumen corriente.

Volumen corriente

El Vt adecuado se encuentra entre 5 a 8 mL/kg de peso corporal predicho, con beneficios claramente establecidos en pacientes con SDRA. Estudios realizados han evidenciado que un Vt mayor de 10 mL/kg incrementa el riesgo de volutrauma y biotrauma, con mayor respuesta inflamatoria asociada con un aumento en la permeabilidad, que lleva a edema pulmonar y liberación de metaloproteinasas e iniciación de la cascada proinflamatoria (13, 14). En pacientes con *bypass* cardiopul-



monar ocurre un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en la cual, la liberación de citocinas del pulmón sucede por el contacto de la sangre con la superficie artificial del *bypass* cardiopulmonar y el estrés anormal del cizallamiento con la ventilación mecánica. La respuesta inflamatoria del pulmón durante la ventilación mecánica se origina en la membrana alveolar como resultado del estrés mecánico. La liberación de las citocinas proinflamatorias durante la reperfusión pulmonar en *bypass* coronario, como interleucina 6, 8 y 10 y neutrófilos polimorfonucleares, es menor al utilizar V_t bajo (13).

Un ensayo clínico aleatorizado realizado por el SDRAnet (ensayo ARMA) estudió 861 paciente con SDRA bajo ventilación mecánica con V_t a 6 mL/kg y 12 mL/kg y encontró una reducción significativa del 22% en mortalidad en el brazo de 6 mL/kg (7). Lelouche y colaboradores establecieron al V_t alto como un factor independiente de estancia prolongada en la UCI de más de 48 horas y un factor de riesgo para falla orgánica múltiple con respecto a V_t menor de 10 mL/kg (15).

Si bien las investigaciones se basan en una aproximación de dos golpes, en la cual el primer golpe corresponde a un evento propiamente dicho en el paciente, como sepsis, neumonía o aspiración, y un segundo golpe que corresponde a ventilación con V_t alto, se ha demostrado que la ventilación con V_t alto es suficiente para lesionar el pulmón (16-18).

Dos metaanálisis (Putensen y colaboradores y Burns y colaboradores) evidenciaron que la ventilación con V_t bajo disminuye la mortalidad y aumenta el número de días libres de ventilador, convirtiéndose en el pilar de la ventilación protectora en pacientes con SDRA (19, 20). En el estudio de Determann se comparó V_t a 6 mL/kg *vs.* 10 mL/kg en pacientes críticos sin lesión pulmonar previa, lo cual se correlaciona con la teoría de que un solo golpe es suficiente (21). Sin embargo, los investigadores del grupo PReVENT realizaron el ensayo clínico aleatorizado más grande hasta la fecha y encontraron que en pacientes críticos sin SDRA con V_t bajo no se obtenían más días libres de ventilador (P 0,71), estancia hospitalaria (P 0,68), mortalidad (P 0,54) ni complicaciones pulmonares; adicionalmente, hallaron una asociación con acidosis respiratoria, tanto en la ventilación controlada por presión como en la ventilación controlada por volumen al utilizar una restricción del V_t (22). En resumen, el uso de V_t bajo (4-8 mL/kg del peso ideal) se recomienda en pacientes con SDRA, independientemente de la severidad (23).

Presión positiva al final de la espiración

La PEEP se ha convertido en un componente esencial en el paciente crítico bajo ventilación mecánica, debido a que previene el colapso alveolar y facilita la homogeneidad alveolar (24). La adecuada titulación de la PEEP permite optimizar la capacidad funcional residual y mejorar la oxigenación (24). Períodos cortos de presiones inspiratorias altas abren los alvéolos colapsados, seguido de PEEP para mantenerlos abiertos, lo que disminuye la liberación de citocinas en comparación con la ventilación convencional (15).

El efecto general de la PEEP se relaciona principalmente con el equilibrio entre la cantidad de alvéolos que se reclutan para participar en la ventilación y la cantidad de pulmón que está sobredistendido cuando se aplica la PEEP. Algunas estrategias de titulación de PEEP intentan sopesar los efectos beneficiosos sobre la oxigenación arterial y sobre la prevención del colapso alveolar cíclico con el potencial perjudicial de la sobredistensión. Un método para la titulación de PEEP es la tabla de PEEP/ FiO_2 del SDRAnet, que prioriza la respuesta en oxigenación arterial. Otros métodos establecen PEEP en función de parámetros mecánicos, como la presión de meseta, la distensibilidad del sistema respiratorio o la presión transpulmonar. No se ha demostrado que un solo método de titulación de PEEP mejore los resultados clínicos en comparación con otros enfoques para establecerla (24).

La evidencia actual favorece el uso de la ventilación con PEEP alta *vs.* una PEEP baja en pacientes con SDRA moderado-severo y severo (25). El uso de PEEP alta en pacientes críticos sin SDRA o con SDRA sin estos grados de severidad es controversial a la hora de evaluar beneficio alguno y puede aumentar el riesgo de VILI y otras complicaciones asociadas con la ventilación mecánica.

Un metaanálisis reciente sobre pacientes críticos sin SDRA demostró que la utilización de V_t bajo + PEEP alta se asoció con una mayor presión arterial de oxígeno (PaO_2)/ FiO_2 , mientras que un V_t alto + PEEP baja fue superior a las otras estrategias para mejorar la distensibilidad pulmonar (26). La utilización de V_t bajo + PEEP baja se asoció con una estancia en UCI más corta. Sin embargo, la no utilización de PEEP junto con un V_t bajo obtuvo la menor PaO_2 / FiO_2 y distensibilidad pulmonar. Sin embargo, un ensayo clínico multicéntrico demostró los efectos potencialmente deletéreos del uso de PEEP altas (27).



Este estudio, que incluyó 120 unidades de medicina crítica en nueve países, evidenció que PEEP altas usadas indiscriminadamente aumentan la mortalidad a 28 días y a 6 meses (55,3% vs. 49,3%; 65,3% vs. 59,9%), además de incrementar el riesgo de neumotórax (3,2% vs. 1,2%). Por tanto, se debe tener claro que no existe un valor de PEEP ideal en el que todos los pacientes se beneficien de forma sistemática con una presión al final de la espiración determinada. En cambio, podemos proponer una PEEP individualizada según las condiciones de severidad del compromiso pulmonar que presente el paciente y su comorbilidad. Este nivel de PEEP debe ser titulado en cada paciente de acuerdo con las características de la mecánica pulmonar en cada momento de la evolución de la enfermedad, a diferencia del Vt, en el que se ha establecido un parámetro de manejo seguro para el paciente.

Las estrategias comparativas entre PEEP altas y bajas se han estudiado en tres ensayos clínicos, las cuales se resumen en un metaanálisis del que podemos concluir que no existe diferencia en mortalidad al usar niveles altos o bajos de PEEP (25, 28-30). Sin embargo, en los pacientes con hipoxemia leve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 201-300) se presentó una tendencia al aumento en la mortalidad en el grupo de PEEP alto, contrario a los pacientes con hipoxemia moderada a severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$), quienes sobreviven más con niveles de PEEP más altos, por lo que se podría pensar que PEEP altas son requeridas en la estrategia de manejo de los pacientes más enfermos (31).

Se han utilizado múltiples estrategias para la titulación de PEEP, imagenológicas y no imagenológicas. La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, la cual se sigue considerando el método de referencia, es una prueba que puede ser poco práctica para llevar a cabo en el día a día durante la estancia de cuidados intensivos y se utiliza más con fines de protocolos clínicos. Las tablas de SDRAnet de PEEP altas/ FiO_2 bajas y PEEP bajas/ FiO_2 altas todavía ofrecen una herramienta fácil, práctica y segura para buscar la mejor PEEP (**Tabla 2**) (28). La curva presión-volumen y sus puntos de inflexión pueden considerarse solo cuando simulamos la prueba de superjeringa con herramientas como la curva presión-volumen de flujo lento; sin embargo, esta muestra múltiples limitaciones.

Tabla 2. Tablas de SDRAnet titulación de PEEP. Parte superior: PEEP bajo/ FiO_2 alto. Parte inferior: PEEP alto/ FiO_2 bajo (28)

PEEP bajo/ FiO_2 alto								
FiO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12
FiO_2	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0		
PEEP	14	14	14	16	18	18-24		

PEEP alto/ FiO_2 bajo								
FiO_2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16
FiO_2	0,5	0,5-0,8	0,8	0,9	1,0	1,0		
PEEP	18	20	22	22	22	24		

Recientemente se ha retomado el concepto de índice de estrés, en el cual se valora la fase de ascenso de la curva de presión en un modo controlado por volumen, este puede ser menor de 1, igual a 1 o mayor de 1, como una herramienta para titular la PEEP. Sin embargo, este puede ser muy subjetivo y variar entre observadores (**Figura 2**).

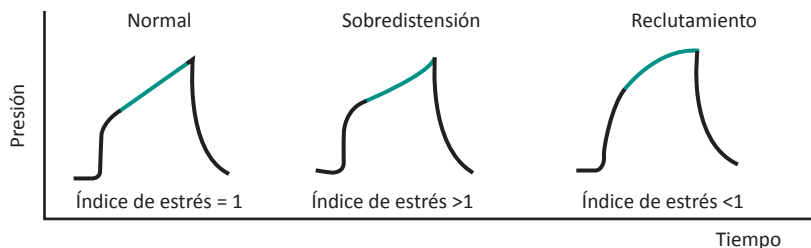


Figura 2. Índice de estrés que valora la respuesta a la titulación de PEEP en la fase ascendente de la curva de presión en modo controlado por volumen (32).



La valoración del espacio muerto alveolar con el uso de la capnografía volumétrica es una herramienta que pareciera prometedora en busca de una PEEP individualizada; sin embargo, las condiciones de inestabilidad metabólica y hemodinámica del paciente crítico le ofrecen un escenario inadecuado y los estudios no han sido fuertemente consistentes para apoyarla en este uso (33, 34). Actualmente, disponemos de la tomografía por impedancia eléctrica, la cual se puede usar a la cabecera del paciente y de manera continua sin exponerlo a irradiación. Sin embargo, esta herramienta valora una zona pulmonar y no todo el pulmón; también valora la ventilación, pero no nos dice si ese alvéolo abierto es funcional o no, por ende, faltan estudios que soporten su uso rutinario para la titulación de la PEEP (35).

Por último, contamos con el catéter de presión esofágica, con el cual podemos conocer la presión transpulmonar al final de la espiración, la cual debe estar entre 0-10 cm de H₂O para reflejar que la mayoría de los alvéolos se mantienen abiertos en esta fase del ciclo respiratorio; sin embargo, valorar una zona pulmonar y no todo el pulmón requiere adecuada calibración y los estudios no han sido consistentes para su uso rutinario, excepto en pacientes con compromiso de la mecánica en la pared torácica, como en obesidad mórbida o hipertensión abdominal grave (36, 37).

En resumen, los ensayos clínicos que han estudiado el uso de PEEP, a parte del SDRAnet, han fallado en demostrar una reducción en la mortalidad de los pacientes críticos e incluso han descrito efectos deletéreos con el uso indiscriminado de PEEP altos, por lo que debemos individualizar el PEEP en cada uno de estos pacientes. En general, se propone que en pacientes con SDRA leve se utilice niveles entre 5-10 cm de H₂O, SDRA moderado 10-14 cm de H₂O y SDRA grave 14-16 cm de H₂O (38, 39).

Maniobras de reclutamiento

Siempre y cuando la condición clínica del paciente lo permita, se ha demostrado que las maniobras de reclutamiento aplicadas de manera adecuada pueden prevenir atelectasias, mejorar la relación ventilación-perfusión, optimizar la ventilación con aumento de la PaO₂/FiO₂ y generar un incremento en la presión transpulmonar (40). Dentro de las maniobras de reclutamiento descritas contamos con el uso de PEEP

elevado, con presiones límite elevadas mientras se conserva una ΔP menor de 15 cm de H_2O a una frecuencia de 10 a 12 por minuto con duración de 1 minuto (**Figura 3**) (41).

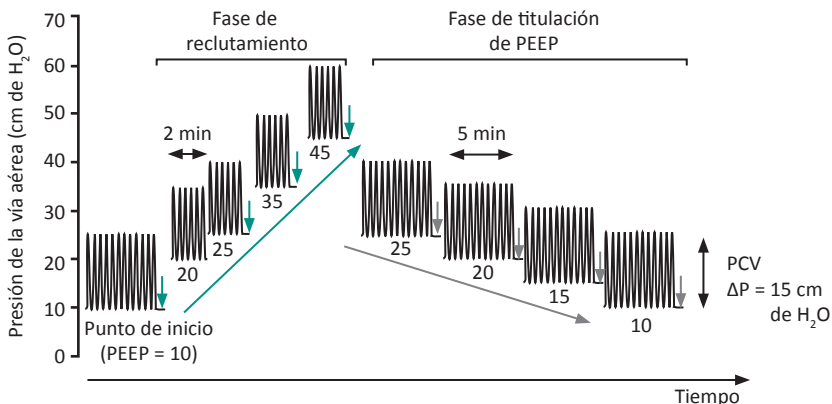


Figura 3. Estrategia de reclutamiento y titulación de PEEP óptimo escalonada. A la izquierda se muestra la estrategia creciente para reclutamiento alveolar, con aumentos seriados de PEEP de 5 en 5 durante 2 minutos, hasta una presión de la vía aérea máxima tolerada, luego se inicia la fase de titulación de PEEP a la derecha, con descenso gradual cada 5 minutos de PEEP hasta hallar la presión con oxigenación y distensibilidad. Nótese que se preserva en todo momento una ΔP (driving pressure) no mayor de 15 cm de H_2O (42).

Un metaanálisis que incluyó 2480 pacientes de 7 ensayos clínicos aleatorizados evidenció que las maniobras de reclutamiento no proveen beneficio en la mortalidad sobre la estrategia de ventilación protectora pulmonar (43). Tanto la mortalidad en UCI como la mortalidad intrahospitalaria, estancia en UCI y riesgo de barotrauma fue similar en ambos grupos ($P > 0,05$); sin embargo, este metaanálisis contradice los beneficios reportados por Goligher y colaboradores en cuanto a la mortalidad al utilizar maniobras de reclutamiento en el paciente crítico, así como la revisión sistemática de Cochrane, si bien la evidencia fue leve (44, 45). Por tanto, a la luz de la evidencia actual, aun se considera válido la no implementación de maniobras de reclutamiento de manera rutinaria e indiscriminada en pacientes con SDRA y todavía tenemos varias preguntas por responder: ¿cómo hacerlas? ¿cuándo hacerlas? ¿qué duración? ¿cada cuánto hacerlas?, entre otras.



Fracción inspirada de oxígeno

Una mayor FiO_2 se asocia con una mayor incidencia de atelectasias por reabsorción con afectación de la oxigenación (46). Estudios en pacientes críticos con SDRA han demostrado que una PEEP baja junto con FiO_2 del 100% lleva a una disminución significativa del volumen reclutado de 68 ± 53 a 39 ± 43 mililitros y a una PaO_2/FiO_2 de 196 ± 104 a 153 ± 83 mm Hg, por lo cual, en pacientes con ventilación mecánica y SDRA no se recomienda una FiO_2 alta debido a que ocasiona desreclutamiento pulmonar (47). Además, la hiperoxia induce la producción de radicales libres, lo que puede resultar en toxicidad celular no deseada, siendo las células alveolares el primer objetivo (48). El daño a nivel pulmonar ocurre especialmente en paciente críticos. En un ensayo clínico aleatorizado en pacientes críticos, una presión arterial de oxígeno alta se asoció con un aumento de la mortalidad (49). Se recomienda mantener la FiO_2 menor de 0,6 para prevenir los daños de toxicidad por oxígeno y balancear con la aplicación del concepto de hipoxemia permisiva (saturación arterial de oxígeno entre 86%-89%).

Presión meseta

La presión meseta, también denominada presión *plateau*, se obtiene a partir de una maniobra de pausa inspiratoria mayor de 0,5 segundos y se utiliza para determinar la distensibilidad estática o el retroceso elástico, tanto de la pared de los alvéolos, como de la caja torácica contra el volumen de aire que tenga el paciente en ese momento. Su utilidad como herramienta de ventilación protectora se basa en una presión meseta igual o menor de 30 cm de H_2O , la cual se asocia con mejores desenlaces clínicos y menor mortalidad a 28 días (50, 51). Una mayor presión meseta, en especial cuando no se combina con PEEP, genera cambios en la permeabilidad alvéolo-capilar, con daños estructurales que llevan a una respuesta inflamatoria (52).

Presión de conducción

La estrategia de la ventilación protectora con bajos V_t , con límite de P_{plat} y PEEP más altas se han relacionado con disminución del estrés pulmonar y, con ello, con una menor incidencia de lesión asociada con el ven-

tilador (3). Sin embargo, el grupo de Amato y colaboradores describió una variable adicional que se correlaciona de forma más precisa bajo la hipótesis de la falla de las variables de ventilación protectora al ser evaluadas de forma aislada en términos de mortalidad y del concepto *baby lung*, con lo que proponen la monitorización y ajuste de la estrategia ventilatoria en el paciente con SDRA a través de la ΔP (presión $P_{\text{plat}} - \text{PEEP}$) (53-55). Esta presión relaciona un volumen corriente normalizado con el tamaño pulmonar actual del paciente y la distensibilidad del sistema respiratorio ($\Delta P = P_{\text{plat}} - \text{PEEP}$), en donde aumentos mayores de 15 cm de H_2O se relacionan de forma estadísticamente significativa con un incremento en la mortalidad.

Acurasys y Proseva encontraron que la presión de conducción era un factor de riesgo para la mortalidad (56, 57). En su metaanálisis de 9 estudios prospectivos que involucró más de 3500 pacientes, Amato demostró que la presión de conducción era la variable que mejor se correlacionaba con la sobrevida en pacientes con SDRA. Esta asociación existía con presiones mesetas por debajo de 30 cm de H_2O .

En la actualidad se están desarrollando estudios clínicos que nos permitirán definir el papel de la ΔP en la protección pulmonar y su impacto en el desenlace clínico del paciente. Un metaanálisis sugiere que el objetivo sea por debajo de 13-15 cm de H_2O (58). Actualmente, no existe una recomendación clínica definitiva en el uso rutinario de ΔP en pacientes con SDRA; sin embargo, se sugiere no usar ΔP elevadas (mayores de 15 cm de H_2O) para prevenir mayor daño pulmonar (59).

CONCLUSIONES

El manejo ventilatorio en pacientes críticos ha evolucionado e impactado en resultados clínicos positivos con el uso de V_t bajos, presión meseta menores de 30 cm de H_2O , PEEP individualizado, FiO_2 bajas, ΔP menor de 15 cm de H_2O y con un menor impacto positivo e incluso negativo con el uso indiscriminado de las maniobras de reclutamiento. Como se ha referenciado en los párrafos anteriores, la ventilación protectora ha sufrido un proceso dinámico en busca de disminuir al máximo las lesiones pulmonares inducidas por el ventilador y sus efectos sistémicos. El uso de un V_t bajo (5-7 mL/kg) y presiones meseta menores de 30 cm de H_2O disminuyen el riesgo de volutrauma, barotrauma y biotrauma.



El uso de una PEEP individualizada mejora la oxigenación y disminuye el atelectrauma. El uso de ΔP no elevadas reduce el *strain* dinámico alveolar y, por ende, la lesión alveolar. La combinación de estas variables disminuye sustancialmente las complicaciones pulmonares en el paciente crítico. En resumen, el uso de estrategias de ventilación protectora previene la lesión pulmonar asociada con la ventilación mecánica e impacta positivamente en la duración del soporte ventilatorio, estancia en cuidados intensivos, estancia hospitalaria, morbilidad y mortalidad del paciente crítico.

REFERENCIAS

1. Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis. *N Engl J Med.* 1963;269:991-6.
2. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury - Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:294-323.
3. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:170-7.
4. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Crit Care.* 2017;21:183.
5. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2126-36.
6. Tusman G, Böhm SH, Warner DO, et al. Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high-risk patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(1):1-10.
7. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.
8. Kalleth RH, Campbell AR, Dicker RA, et al. Effects of tidal volume on work of breathing during lung protective ventilation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006;34(1):8-14.
9. Ferrer LE, Ortiz G, Celis E, et al. Tratado de ventilación mecánica: un enfoque multidisciplinario. Bogotá: Distribuna. 2016.
10. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology.* 2015;123(3):692-713.

11. Serpa Neto A, Nagtzaam L, Schultz MJ. Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: a systematic translational review and meta-analysis. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:25-32.
12. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD003844.
13. Reis Miranda D, Gommer D, Srujij A, et al. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(6):889-95.
14. Maron-Gutierrez T, Pelosi P, Rocco PRM. Ventilator induced lung injury. *Eur Resp Mon*. 2012;55:1-18.
15. Lellouche F, Dionne S, Simard S, et al. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2012;116(5):1072-82.
16. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1721-5.
17. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest*. 1997;99:944-52.
18. Hegeman MA, Hemmes SN, Kuipers MT, et al. The extent of ventilator induced lung injury in mice partly depends on duration of mechanical ventilation. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:435236.
19. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med*. 2009;151:566-76.
20. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6:e14623.
21. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14:R1.
22. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of intensive care medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253-63.
23. Ghadiali SN, Huang Y. Role of airway recruitment and derecruitment in lung injury. *Crit Rev Biomed Eng*. 2011;39(4):297-318.
24. Wetterslev J, Hansen EG, Roikjaer O, et al. Optimizing peroperative compliance with PEEP during upper abdominal surgery: effects on perioperative oxygenation and complications in patients without preoperative cardiopulmonary dysfunction. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18(6):358-65.
25. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:865-73.



26. Guo L, Wang W, Zhao N, et al. Mechanical ventilation strategies for intensive care unit patients without acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care*. 2016;20(1):226.
27. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low peep on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(14):1335-45.
28. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327-36.
29. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-45.
30. Mercat A, Richard JM, Vielle B. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646-55.
31. Hager DN. Recent advances in the management of the acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2015;36(3):481-96.
32. Hess DR. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. *Respir Care*. 2014;59(11):1773-94.
33. Baikunje N, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Titration of ideal positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: comparison between lower inflection point and esophageal pressure method using volumetric capnography. *Indian J Crit Care Med*. 2017;21(5):322-5.
34. Couture MA. Dead space fraction: one of many choices to assess PEEP titration. *Respir Care*. 2013;58(7):e84-5.
35. Zhao Z, Chang MY, Chang MY, et al. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure-volume curve in severe acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):7.
36. Wang B, Wu B, Ran YN. A clinical study on mechanical ventilation PEEP setting for traumatic ARDS patients guided by esophageal pressure. *Technol Health Care*. 2019;27(1):37-47.
37. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM et al. Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-FiO₂ strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019.
38. Kallet RH. Should PEEP titration be based on chest mechanics in patients with ARDS? *Respir Care*. 2016;61(6):876-90.
39. Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty years of research in ARDS. Setting positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(11):1429-38.

40. Pelosi P, Gama de Abreu M, Rocco PRM. New and conventional strategies for lung recruitment in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(2):210.
41. Dyhr T, Laursen N Larsson A. Effects of lung recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on lung volume, respiratory mechanics and alveolar gas mixing in patients ventilated after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scan.* 2002;46(6):717-25.
42. Keenan JC, Formenti P, Marini JJ. Lung recruitment in acute respiratory distress syndrome: what is the best strategy? *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(1).
43. Bhattacharjee S, Soni K, Maitra S. Recruitment maneuver does not provide any mortality benefit over lung protective strategy ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis and systematic review of the randomized controlled trials. *J Intensive Care.* 2018;6:35.
44. Del Sorbo L, Goligher EC, McAuley DF, et al. Mechanical ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. Summary of the experimental evidence for the clinical practice guideline. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:S261-70.
45. Hodgson C, Goligher EC, Young ME, et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD006667.
46. Greif R, Laciny S, Rapf B, et al. Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology.* 1999;91(5):1246-52.
47. Aboab J, Jonson B, Kouatchet A, et al. Effect of inspired oxygen fraction on alveolar derecruitment in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):1979-86.
48. Bhandari V. Molecular mechanisms of hyperoxia-induced acute lung injury. *Front Biosci.* 2008;13:6653-61.
49. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation.* 2011;123(23):2717-22.
50. Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):444-7.
51. Ochiai R. Mechanical ventilation of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care.* 2015;3(1):25.
52. Petrucci N, De FC. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD003844.
53. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372(8):747-55.
54. Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, et al. Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1002-8.
55. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med.* 2005;31(6):776-84.



56. Guérin C. Prone positioning acute respiratory distress syndrome patients. *Ann Transl Med.* 2017;5(14):289.
57. Guérin C, Papazian L, Reignier J, et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016;20(1):384.
58. Aoyama H, Pettenuzzo T, Aoyama K, et al. Association of driving pressure with mortality among ventilated patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2017;46:1.
59. Aoyama H, Yamada Y, Fan E. The future of driving pressure: a primary goal for mechanical ventilation? *J Intensive Care.* 2018;6:64.

