

## **INJURIA PULMONAR ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA (VALI).**

### **Historia:**

- En 1970 se introdujo el término de pulmón del respirador (Respirator Lung).
- De forma prácticamente simultánea Hash y colaboradores (1971) y Webb (1974) relacionan el edema pulmonar experimental con la presión de insuflación.
- En 1988, Gattinoni introduce el término de (Baby Lung Model) y considera que los pulmones de los pacientes con ARDS, resultan más pequeños que rígidos, resultando particularmente sensibles al daño asociado a la ventilación mecánica..
- En 1990 se comienza a difundir el término de VILI, (Ventilation Induce Lung Injury).
- 1992, Dreyfuss establece las diferencias entre Barotrauma y Volutrauma.
- 1998, Amato y colaboradores desarrollan el concepto de pulmón abierto, (Open-lung) y publican sus excelentes resultados utilizando los principios de Ventilación Protectora.
- 1999, la Conferencia de Consensus International sobre Daño Producido por la Ventilación Mecánica, establece las diferencias entre VILI, y VALI. Consensus conferences in intensive care medicine (American Thoracic Society, The European Society of Intensive Care Medicine, and The Societe de Reanimation de Languue Francaise, the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med).

### **Definición de conceptos:**

1. Ventilator Induce Lung Injury VILI: se define como el daño inducido directamente por la ventilación mecánica en modelos animales.
2. Ventilator –associated lung Injury VALI: se define como el daño pulmonar, que recuerda al ARDS y que ocurre como consecuencia de la ventilación mecánica en los pacientes que la reciben. VALI puede asociarse a otras patologías pulmonares preexistentes o presentarse simultáneamente con el ARDS.

Existen diferencias en el tipo de injuria observado en las diferentes especies animales. En animales pequeños, la ventilación mecánica produce edema rápidamente fatal, este modelo representa un aumento de la permeabilidad producido por la rápida distensión de los pulmones. En animales mayores, el edema pulmonar inducido por la ventilación mecánica se desarrolla más lentamente, y si la muerte no ocurre de forma temprana, células inflamatorias, particularmente neutrófilos, infiltran el intersticio y el espacio alveolar, presentándose proliferación de fibroblastos y pneumocitos tipo II. Existen diferencias mayores entre los modelos experimentales y el daño inducido por la ventilación en el humano. El tiempo de evolución en los modelos de injuria pulmonar es usualmente muy breve, mientras que las consecuencias de la injuria pulmonar aguda en el humano pueden demorar días o semanas en establecerse, además el estímulo nosológico puede ser muy diferente, generalmente depleción del surfactante mediante lavados en el modelo animal.

La mayoría de los modelos animales comprenden pulmones inicialmente normales, mientras que los pacientes en riesgo de desarrollar VALI, presentan una enfermedad pulmonar de base u otro proceso comórbido. Por tanto, la extrapolación de los mecanismos fisiopatológicos del VILI experimental al ARDS debe realizarse con mucho cuidado

En las publicaciones iniciales se asumía que el daño inducido por la ventilación se relacionaba únicamente con el desarrollo de las distintas formas de barotrauma. Actualmente se consideran formas más sutiles de cambios morfológicos, estructurales y fisiológicos, que pueden estar relacionados con la ventilación mecánica. El reconocimiento de que la sobredistensión alveolar más que las altas presiones proximales en la vía aérea, es el principal determinante de la injuria pulmonar (volutrauma más que barotrauma), ha constituido un cambio sustancial en el pensamiento médico en relación con la patogénesis del daño inducido por la ventilación mecánica.

La ventilación mecánica con elevadas presiones y volúmenes puede inducir cambios en la permeabilidad endotelial y epitelial, indistinguibles de otras formas de injuria pulmonar experimental. El microscopio de luz, revela daño alveolar severo, hemorragias alveolares, y membrana hialina en animales que mueren poco después de la injuria por sobreinsuflación, mientras que el colapso de los espacios alveolares y la proliferación de las células alveolares tipo II, se observan en animales que sobreviven por un mayor tiempo el insulto inicial. El microscopio electrónico, revela anomalías endoteliales, con ruptura, formación de vesículas intracapilares y lesiones epiteliales consistentes en discontinua y en ocasiones completa destrucción de las células tipo I.

### **Mecanismo del VALI en pacientes con ARDS.**

El daño asociado a la ventilación VALI, puede ocurrir como resultado de la distribución no homogénea del aire liberado durante la ventilación mecánica en pacientes ventilados mecánicamente, debido a los siguientes mecanismos:

1. La ventilación de las regiones del pulmón relativamente sanas y por consiguiente con una mayor compliance, puede producir injuria pulmonar al inducir un excesivo volumen alveolar al final de la inspiración (EILV: End-inspiratory lung volumen). Esta situación se conoce como sobredistensión alveolar regional.
2. La injuria también puede producirse sobre los pequeños bronquios y alvéolos como resultado de su apertura y colapso cíclico.
3. El parénquima pulmonar situado al margen de las unidades alveolares más elásticas y aereadas, puede ser dañados por la excesiva distensión de las unidades adyacentes interdependientes.

Estos dos últimos mecanismos también se conocen con el término de fuerzas de cizallamiento, y constituyen un importante mecanismo de injuria pulmonar cuando la ventilación ocurre con volúmenes alveolares relativamente bajos al final de la espiración (EELV: End-expiratory lung volumen).

Otros factores que contribuyen o agravan la injuria, son las patologías o daños pulmonares preexistentes, las altas concentraciones inspiratorias de oxígeno, el nivel de flujo sanguíneo, y la producción local o la liberación sistémica de citokinas.

### **Injuria por excesivo volumen alveolar al final de la inspiración EILV:**

Los pulmones de los pacientes con ARDS resultan particularmente susceptibles a los volúmenes alveolares regionales elevados y la sobredistensión al final de la inspiración, debido a que el volumen tidal es distribuido preferencialmente hacia las regiones relativamente sanas del pulmón, no afectadas por el proceso etiológico inicial.

Las presiones inspiratorias elevadas en la vía aérea (pico y plateau), han sido fuertemente implicadas en la etiología del VALI, aunque quizás la excesiva distensión alveolar más que las presiones, sean el factor determinante. Las presiones elevadas en la vía aérea son reconocidas como el principal marcador de sobredistensión alveolar, sin embargo, el incremento aislado de la presión en la vía aérea, en ausencia de un aumento concomitante en el volumen alveolar, no resulta injurioso para el pulmón. Esto no es más que la definición de volutrauma, la cual se utiliza para referirse a la injuria inducida por sobredistensión alveolar debido al excesivo volumen ocupado por el gas durante la inspiración.

Las altas presiones y volúmenes durante la ventilación mecánica pueden incrementar tanto la permeabilidad, como la presión transmural vascular, empeorando el edema preexistente. La disminución de la sobredistensión alveolar, mediante la limitación del volumen corriente y la presión meseta, constituye el método más eficaz de minimizar este tipo de injuria en los pacientes ventilados.

### **Injuria producida por la ventilación con bajo volumen al final de la espiración EELV:**

La ventilación mecánica convencional sin PEEP, se asocia a un mayor daño inducido por el ventilador, tanto en modelos experimentales, como en el humano. Se ha demostrado que este daño está en relación con el colapso y la reapertura cíclica de los alvéolos, (injuria biofísica) y la activación y liberación de citokinas proinflamatorias que dañan al pulmón (daño bioquímico), y pasan al torrente circulatorio produciendo disfunción en órganos distantes, siendo este el mecanismo propuesto para explicar el daño multisistémico en el curso del ARDS.

### **Alteraciones morfológicas del VALI.**

Un modelo diferente de injuria pulmonar aguda, es la elevación de la presión vascular transmural en el pulmón aislado, que induce cambios en la barrera alveolocapilar, (visibles al microscopio electrónico), estos cambios recuerdan la injuria por ventilación mecánica. En este modelo, el stress local o regional, durante la inflación, puede aumentar la presión transmural microvascular y posteriormente producir la disrupción de los capilares, esto se conoce como insuficiencia capilar por stress.

La ventilación mecánica, también puede activar la liberación local de mediadores inflamatorios, e incluso ser liberados a la circulación sistémica, contribuyendo a la repuesta inflamatoria sistémica.

Existen marcadas diferencias entre el tipo de lesión inducida por la sobredistensión alveolar, y la insuficiencia capilar por stress. La formación de vesículas endoteliales, la lesión alveolar ultraestructural más característica de la sobredistensión, no se presenta en la insuficiencia capilar por stress, mientras que la duración de la ventilación, un importante factor en la génesis del daño inducido por sobredistensión, no influye en la insuficiencia vascular por stress.

Las observaciones realizadas en pacientes con ARDS han permitido afirmar que los mismos se encuentran en especial riesgo de sufrir VALI, los estudios tomográficos (TC) han demostrado una disminución del volumen pulmonar aereado en pacientes con ARDS, lo cual soporta el concepto de "baby lung", estos hallazgos han sido utilizados para demostrar el aumento particularmente sensible al daño por sobredistensión alveolar, que ocurre en los pulmones de los pacientes con ARDS, aún cuando se utilicen volúmenes pulmonares modestos durante la ventilación mecánica.

## **Fisiopatología del daño inducido por la ventilación mecánica:**

1. **Efectos sobre el surfactante:** El surfactante producido por las células alveolares tipo II, es una lipoproteína compleja que recubre los alvéolos, e incrementa su estabilidad al reducir la tensión superficial. Existen evidencias que demuestran de forma significativa, que la ventilación mecánica altera las propiedades del surfactante y que esta alteración resulta fundamental en el VALI.

El surfactante contenido en el líquido de lavado bronquial de pacientes y animales, puede ser separado mediante centrifugación en dos componentes: Agregado grandes (AG) y agregados pequeños, (AP). Los agregados grandes (AG), resultan funcionalmente activos y son probablemente los precursores de las láminas de surfactante que recubren los alvéolos, en contraste, los agregados pequeños (AP), son menos activos funcionalmente, y contienen menos proteínas. Se ha demostrado, que los AG, resultan convertidos en AP por la acción del cizallamiento alveolar y la acción de las proteasas séricas.

La relación de AP de surfactante obtenido de pacientes con ARDS, resulta superior a la de AG, y esta relación se incrementa al ventilar con mayores volúmenes y no con mayores frecuencias, incrementándose de igual forma la degradación de AG a AP. En conejos en los cuales se ha inducido injuria pulmonar con sustancias químicas, la ventilación con bajo volumen tidal, de 5 ml/Kg, se asocia con un nivel mayor de AG en el surfactante obtenido del lavado bronquial, que a ventilación con volumen tidal de 10 ml/Kg.

2. **Citokinas y VALI:** Existen evidencias de que la ventilación mecánica puede aumentar la producción de citokinas proinflamatorias en los pulmones, las cuales pueden pasar a la circulación y actuar sobre órganos distalmente. Esta teoría se conoce como “teoría del biotrauma” y resulta particularmente relevante en pacientes con ARDS fallecidos en insuficiencia multiorgánica.

En modelos animales, las estrategias ventilatorias que utilizan altos volúmenes tidálicos y bajos niveles de PEEP, se asocian con un mayor incremento de los niveles de citokinas en el líquido de lavado alveolar y en la circulación general, se desconoce si estas citokinas, poseen efecto directo sobre los órganos distales o si las mismas resultan meros marcadores en el proceso general del biotrauma.

Dos estudios clínicos recientes, soportan la teoría del biotrauma. Ranieri y colaboradores han demostrado que los niveles séricos de citokinas, resultaron significativamente menores en pacientes ventilados con estrategias protectoras, que en aquellos pacientes ventilados de forma convencional. En el estudio norteamericano cooperativo, (ARDS net trial), los pacientes del grupo ventilado con bajo volumen tidal presentaron una menor mortalidad, y una disminución mucho más rápida de sus niveles séricos de interleukina 6, (IL-6).

3. **Role de la circulación pulmonar en el ALI:** Es posible que la circulación pulmonar desempeñe un role mucho más importante en la producción del VALI, que la simple transportación a través del torrente circulatorio de citokinas proinflamatorias, sin embargo, esto no ha sido estudiado de forma tan extensiva como otros factores causantes de injuria pulmonar. Desde hace años, Marini, ha estudiando el efecto de diferentes patrones de flujo vascular en pulmones dañados de conejo, perfundidos de forma aislada. Las hemorragias perivasculares y otros indicadores histológicos de daño pulmonar, se incrementan con las presiones elevadas en las arterias pulmonares y no con el

flujo elevado en dichas arterias. Marini ha propuesto un modelo teórico de fatiga por stress en el cual la combinación de altas presiones en las arterias pulmonares y el cizallamiento alveolar, provocan un aumento repetitivo de sobredistensión de las estructuras pulmonares que conduce a su daño.

- 4. VALI en neonatos:** Los pulmones de neonatos prematuros, difieren en muchos aspectos de los pulmones de neonatos a término, y resultan particularmente sensibles al VALI. El volumen, relativo al peso corporal, del pulmón del neonato, resulta mucho menor que el adulto y esta diferencia se incrementa con la prematuridad. Esto hace al volumen tidal calculado sobre la base del peso corporal del neonato, mucho más injurioso. Los alvéolos de los pulmones del neonato contienen mucho más líquido y menos surfactante, además de presentar un desarrollo incompleto de las vías aéreas y los alvéolos, resultando, por tales razones, muy sensibles al daño producido por la ventilación mecánica, sensibilidad que aumenta con la prematuridad.

Alan Jobe, del Children's Hospital Medical Center en Cincinnati, Ohio, ha demostrado, en estudios experimentales sobre corderos pretérminos, que tan sólo se necesitan 6 ventilaciones mecánicas con altos volúmenes por minuto, para producir daño pulmonar e inactivar la efectividad del surfactante administrado. Estas observaciones pudieran ser relevantes en la ventilación de prematuros humanos ventilados con altos volúmenes y sin PEEP. Además, aun cuando se utilicen estrategias ventilatorias protectoras, ( volumen tidal menor de 10 ml/Kg y PEEP de 4 cm de H<sub>2</sub>O), de forma simultánea a la administración de surfactante, la ventilación mecánica se asocia con aumento de la expresión de citokinas inflamatorias y la acumulación de granulocitos en los pulmones de modelos animales prematuros ventilados mecánicamente.

#### **Factores de riesgo, incidencia y efectos sobre el pronóstico del VALI:**

Los pacientes sin injuria pulmonar aparente (como por ejemplo pacientes ventilados por enfermedades neuromusculares), pueden ser sometidos durante prolongados periodos de tiempo a ventilación mecánica, sin que se produzcan manifestaciones que puedan ser atribuidas al VALI. Por otro lado, los pacientes con ALI/ARDS, poseen un gran número de condiciones que potencialmente los predisponen al daño producido por la ventilación. El pulmón de los pacientes con ALI/ARDS, presenta lesiones no homogéneas, y como consecuencia del edema se produce una disminución del área de parénquima pulmonar aireada, (baby lung), encontrándose en alto riesgo de recibir sobredistensión aún cuando se utilicen volúmenes ventilatorios convencionales. El fenómeno de reclutamiento-desreclutamiento, que ocurre en las aéreas de las unidades alveolares edematosas y colapsadas, constituye el factor de riesgo más importante para desarrollar daño asociado a la ventilación

En los pacientes con ARDS, la TAC revela en más del 85% de los casos, quistes, dilatación bronquial o sobredistensión alveolar. Las lesiones más severas se han observado en pacientes ventilados con altas presiones, volúmenes y concentraciones de oxígeno.

#### **¿Cuál es el mejor enfoque para detectar y monitorizar el VALI dentro del entorno clínico?**

No existe ningún síntoma clínico, signo, variación en las variables fisiológicas o investigación a la cabecera del paciente, que permita detectar de forma específica la presencia de VALI. Las manifestaciones microscópicas del VALI no pueden ser detectadas clínicamente, mientras que el diagnóstico de neumotórax, puede deberse o no, al daño producido por la ventilación mecánica. El

costo y los problemas lógicos asociados con la transportación de los pacientes, hacen de la TAC un método no recomendado de forma rutinaria para el diagnóstico y monitoreo del VALI. No obstante, en casos seleccionados, la tomografía axial resulta muy útil para el diagnóstico de pequeños neumotórax, bulas y áreas de hiperinsuflación no detectados en el examen radiológico simple, al mismo tiempo que permite evaluar, el reclutamiento alveolar producido por niveles crecientes de PEEP.

El VALI siempre debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de los pacientes sometidos a ventilación mecánica cuyo estado se deteriora. Otras causas serían el deterioro de la función pulmonar al no poderse controlar la enfermedad causal, las infecciones pulmonares o extrapulmonares sobreañadidas, la sobrehidratación y las atelectasias por reabsorción.

El incremento de la presión inspiratoria pico y la presión pulmonar media durante la ventilación controlada por volumen, o la disminución del volumen tidal durante la ventilación controlada por presiones, pueden ser indicadores del deterioro de la función pulmonar relacionados con la ventilación mecánica. Asimismo, la disminución en la presión alveolar de oxígeno y el aumento de la presión de CO<sub>2</sub> de forma aislada o en combinación con los cambios ventilatorios ya descritos, puede ser el resultado del daño asociado a la ventilación mecánica. Desafortunadamente estos cambios no resultan patognomónicos de VALI y pueden asociarse a otras enfermedades pulmonares.

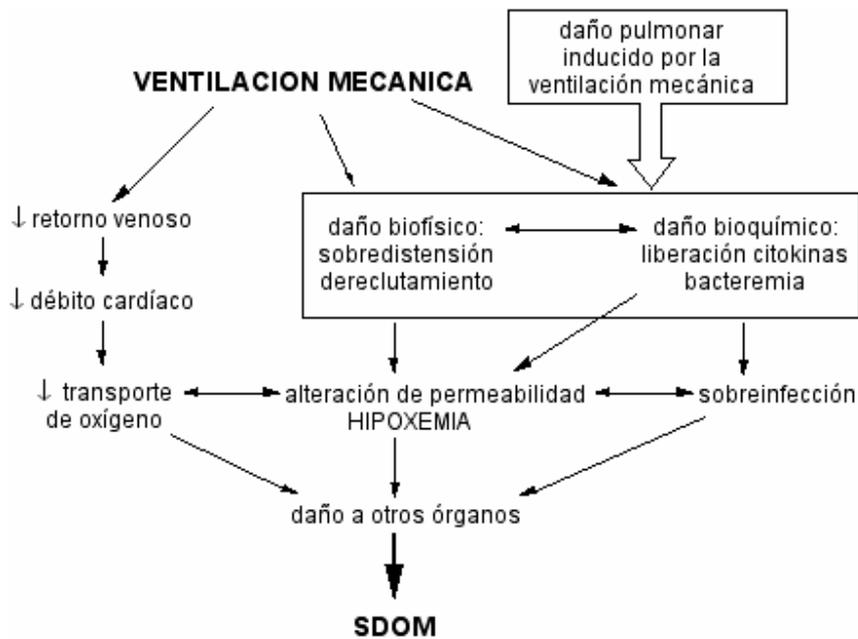


Figura # 1: Diagrama que resume la contribución de la ventilación mecánica al daño inducido por ventilación, señalando los mecanismos postulados para explicar la injuria pulmonar biofísica y bioquímica

**Estrategias de ventilación protectora:**

Tomando como base las alteraciones fisiopatológicas inducidas por la ventilación mecánica, se han diseñado o vuelto a retomar diferentes estrategias o modalidades ventilatorias, tratando de minimizar el daño asociado a la ventilación mecánica.

1. Estrategias encaminadas a disminuir la sobredistensión alveolar:
  - Disminución del volumen tidal.
  - Hipercapnia permisiva.
  - Ventilación con oscilación de alta frecuencia HFO.
  
2. Estrategias encaminadas a garantizar un reclutamiento alveolar máximo y disminuir el cizallamiento alveolar:
  - PEEP extrínseca óptima.
  - Relación I/E inversa.
  - Ventilación en posición prona.
  - Ventilación líquida.

Las estrategias anteriormente señaladas se han propuesto sobre la base de los siguientes parámetros, que resultan muy aconsejables si se desea minimizar el daño directamente inducido por la ventilación mecánica.

Parámetro	Recomendación	Comentario
Volumen tidal $V_T$	6-8 ml/kg.	Por debajo del punto de inflexión superior de la curva P/V.
Hipercapnia permisiva	PCO <sub>2</sub> entre 60 – 100 mmHg. PH > 7.25	No aplicar si hipertensión endocraneana o acidosis metabólica.
Presión meseta P <sub>2</sub>	< 30 cm de H <sub>2</sub> O	
PEEP	5 – 25 cm de H <sub>2</sub> O	
Relación I:E	< 1:1 (máximo 1.5:1)	Monitorizar PEEP intrínseca
Frecuencia respiratoria.	< 30 resp/min	
Oxígeno	FiO <sub>2</sub> < 60% SO <sub>2</sub> > 88% PO <sub>2</sub> > 50 mmHg	
Modalidad ventilatoria	Uso preferencial de ventilación interactiva con soporte de presiones.	
Ventilación prona	En hipoxia refractaria	Se desconoce el tiempo seguro de ventilación prona. Se propone de 12 a 24 horas de ventilación prona por cada 30 a 60 minutos de ventilación supina.

La aplicación de modalidades ventilatorias interactivas de forma indirecta ayudan a disminuir el daño inducido por la ventilación, ya que las mismas aumentan el sincronismo del ventilador al paciente, mantienen la actividad del centro respiratorio y no obligan al uso de neuromusculares, que han sido implicados de forma directa con la etiología de la polineuropatía de los pacientes críticos. Estas modalidades interactivas aceleran el proceso de deshabitación del ventilador y minimizan los días de ventilación mecánica, evitando de esta forma, los riesgos derivados de su aplicación.

El concepto de ventilación protectora, comprende además aquellas estrategias ventilatorias que en independencia de su mecanismo, impliquen una reducción en la fracción de oxígeno del aire inspirado, evitando los riesgos relacionados con su toxicidad.

### **Estrategias ventilatorias consideradas en fase de ensayo clínico.**

#### **Ventilación líquida parcial.**

La idea básica de ventilar los pulmones inundados de perfluorocarbonos PFC; hasta completar un volumen igual a su capacidad residual funcional es hoy una realidad. Dentro de su mecanismo beneficioso básico se señala, el reclutamiento alveolar por distensión mecánica de alvéolos congestivos y colapsados; mejorando de esta forma la relación ventilación-perfusión y la oxigenación arterial. Esta acción de reclutamiento ofrece un efecto beneficioso sobre los alvéolos semejante a la PEEP y se opone al cizallamiento alveolar.

Otros efectos beneficiosos de la ventilación líquida que aumentan sus posibilidades de aplicación dentro de las estrategias ventilatorias propuestas para evitar la injuria asociada a la ventilación mecánica en el ALI-ARDS incluyen:

1. Crecimiento y maduración pulmonar:
  - El perfil histológico de pulmones tratados con VL mejora cuando se compara con otras técnicas de ventilación.
2. Efecto sobre las células alveolares:
  - Los perfluorocarbonos disminuyen la infiltración pulmonar de neutrófilos, la reactividad de los macrófagos y la producción de citocinas (FNT alfa, IL-1, IL-6, IL-8). Reducen además la interacción y adhesión de los neutrófilos a las células epiteliales.
  - Pueden brindar una barrera mecánica al daño y la inflamación pulmonar mediado por neutrófilos, o poseen un efecto citoprotector directo que bloquea la infiltración pulmonar de leucocitos y los efectos locales o sistémicos de mediadores proinflamatorios.
  - Se ha demostrado además que la exposición de las células alveolares al PFC acelera el crecimiento y maduración pulmonar en prematuros.
  - Aumenta la síntesis y secreción de surfactante.
3. Prevención de las hemorragias intracraneales.

Estos efectos físicos e histoquímicos beneficiosos de la ventilación líquida con PFC, hacen de esta modalidad ventilatoria una alternativa altamente prometedora, como modo de minimizar el daño inducido por la ventilación mecánica convencional.

### **Ventilación con alta frecuencia (High-frequency ventilation HFV).**

La ventilación con alta frecuencia, ha retomado su interés inicial en el contexto de la ventilación protectora, siendo un atractivo modo de ventilación en pacientes con ARDS, debido a las siguientes ventajas teóricas sobre la ventilación convencional.

1. La ventilación con alta frecuencia utiliza volúmenes tidálicos muy pequeños. Esto permite el uso de elevados volúmenes alveolares al final de la espiración EELV, hasta alcanzar niveles mayores de reclutamiento alveolar sin producir injuria por excesivos volúmenes alveolares al final de la inspiración EILV.
2. La frecuencia respiratoria cuando utilizamos HFV es mucho mayor que cuando utilizamos ventilación convencional. Esto permite el mantenimiento de una presión alveolar de CO<sub>2</sub> normal o casi normal, aun cuando se utilicen volúmenes tidálicos extraordinariamente pequeños.

### **Conclusiones:**

1. Desde su inicio, la ventilación mecánica se relacionó con la injuria pulmonar, atribuyéndose su causa a la toxicidad del oxígeno y al aumento de las presiones en las vías aéreas.
2. En la actualidad se considera el daño inducido por la ventilación como parte del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica SIRS (injuria biofísica más injuria bioquímica).
3. El concepto de VALI es actualmente aceptado como una enfermedad sistémica que semeja los síntomas y las características macro y microscópicas del ARDS.
4. La sobredistensión alveolar junto con el colapso y reapertura repetitivos de los alvéolos es capaz de activar la cascada de las citokinas proinflamatorias, iniciando el daño asociado a la ventilación mecánica.
5. El conjunto de estrategias y acciones destinados a disminuir el daño inducido por la ventilación se conoce como ventilación protectora.

### **BIBLIOGRAFIA:**

1. Dreyfuss, D; G. Basset; P.S. Soler; and G. Saumon:. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Rev. Respir. Dis* 1985; 132: 311-315.
2. Dreyfuss; D; P. Soler; G. Basset and G. Saumon:. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end expiratory pressure. *Am. Rev. Respir DIS.* 1988; 137:1159-1164.
3. Dreyfuss D, Saumon G:. What is the mechanism of pulmonary edema during high volume ventilation?. *Am Rev Respir Dis* 1991 May;143(5 Pt 1):1198-200. Dreyfuss D, Saumon G.. Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible?. *Intensive Care Med.* 1992, 18: 139-141.
4. Dreyfuss D, Saumon G: Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993 Nov;148(5):1194-203.

5. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G: Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. *Am J Respir Crit Care Med* 1995. May;151(5):1568-75.
6. VII. Dreyfuss D, Saumon G: Deleterious effects of mechanical ventilation on the lower lung. *Rev Mal Respir* 1995;12(6):551-7.
7. Dreyfuss D, Saumon G: Experimental changes in the alveolo-capillary barrier induced by artificial ventilation. *Schweiz Med Wochenschr* 1997 Jun 14;127(24):1023-9.
8. Dreyfuss D, Saumon G: From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction?. *Intensive Care Med* 1998 Feb;24(2):102-4.
9. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L: The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med* 1998 Apr;24(4):378-98.
10. Bezzant, T. B., and J. D. Mortensen. 1994. Risks and hazards of mechanical ventilation: a collective review of published literature. *Disease-a-Month* 40: 581-640.
11. Parker, J. C., L. A. Hernandez, and K. J. Peevy. 1993. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit. Care Med.* 21: 131-143.
12. Gammon, R. B., M. S. Shin, R. H. Groves Jr., M. J. Hardin, C. Hsu, and S. E. Buchalter. 1995. Clinical risk factors for pulmonary barotrauma: a multivariate analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152: 1235-1240.
13. Gattinoni, L., A. Pesenti, A. Torresin, S. Baglioni, M. Rivolta, F. Rossi, F. Scarani, R. Marcolin, and G. Cappelletti. 1986. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J. Thorac. Imag.* 1: 25-30.
14. Tsuno, K., K. Miura, M. Takeya, T. Kolobow, and T. Morioka. 1991. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am. Rev. Respir. Dis.* 143: 1115-1120.
15. Greenfield, L. J., P. A. Ebert, and D. W. Benson. 1964. Effect of positive pressure ventilation on surface tension properties of lung extracts. *Anesthesiology* 25: 312-316.
16. Faridy, E. E., S. Permutt, and R. L. Riley. 1966. Effect of ventilation on surface forces in excised dogs' lungs. *J. Appl. Physiol.* 21: 1453-1462.
17. Ito, Y., R. A. W. Veldhuizen, L. Yao, L. A. McCaig, A. J. Bartlett, and J. F. Lewis. 1997. Ventilation strategies affect surfactant aggregate conversion in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155: 493-499.

18. Taskar, V., J. John, E. Evander, B. Robertson, and B. Jonson. 1997. Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155: 313-320.
19. Kawano, T., S. Mori, M. Cybulsky, R. Burger, A. Ballin, E. Cutz, and A. C. Bryan. 1987. Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. *J. Appl. Physiol.* 62: 27-33.
20. Sugiura, M., P. R. McCulloch, S. Wren, R. H. Dawson, and A. B. Froese. 1994. Ventilator pattern influences neutrophil influx and activation in atelectasis-prone rabbit lung. *J. Appl. Physiol.* 77: 1355-1365.
21. Matsuoka, T., T. Kawano, and K. Miyasaka. 1994. Role of high-frequency ventilation in surfactant-depleted lung injury as measured by granulocytes. *J. Appl. Physiol.* 76: 539-544.