

REDACTADO	REVISADO	APROBADO
Dr. Carlos Ferrando Dr. Ricard Mellado	Dr. Carlos Ferrando	Dra. G Martínez Pallí (Cap de Servei Anestesiologia)
Fecha: Marzo de 2020	Fecha: Marzo de 2020	
Periodicidad de revisión del PNT:	Cada 3 años	
MODIFICACIÓN:	Primera edición.	

OBJETIVO

Definir el soporte respiratorio a pacientes con fallo respiratorio agudo infectados por COVID-19.

AMBITO DE APLICACIÓN

Aplicable a todos los pacientes ingresados en el área de críticos.

RESPONSABILIDADES

Es responsabilidad de los anestesiólogos y personal de enfermería que prestan asistencia a estos pacientes el conocimiento de lo expuesto en este protocolo asistencial.

DEFINICIONES

- IRA: Insuficiencia respiratoria aguda
- SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

PROTOCOLO

Introducción

El presente documento describe las recomendaciones de soporte respiratorio escalonado según el nivel de gravedad de pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a la infección por COVID-19, así como las medidas básicas de prevención del personal sanitario implicado en la asistencia de estos pacientes.

Las recomendaciones de este documento están basadas en los estudios de otras pandemias víricas (gripe, SARS, MERS), en las últimas publicaciones sobre el COVID-19 y en las evidencias de manejo respiratorio de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS).

Los resultados de un reciente análisis de cohorte seleccionada de 1.099 enfermos de COVID-19 en toda China han mostrado que hasta el 15% (173/1.099) desarrollaron enfermedad grave según los criterios clínicos de neumonía comunitaria grave de la American Thoracic Society. De estos, el 19% ingresó en las unidades de Cuidados Intensivos, requiriendo el uso de ventilación mecánica, tanto invasiva como no invasiva el 46% (81/173) y muerte el 8% (14/173). Además, el 2,9% (5/173) requirió sistemas de oxigenación extracorpórea. Otras publicaciones también procedentes de China muestran que el 3,4% de los pacientes infectados presentaron ARDS, lo que supone el 40,3% de los pacientes que presentaron una patología grave. De ahí la importancia de aplicar una estrategia escalonada y adecuada a los pacientes infectados de COVID-19.

Estrategia terapéutica de soporte respiratorio para pacientes con COVID-19

Al igual que cualquier otra patología que produzca una situación de insuficiencia respiratoria, el abordaje de soporte respiratorio debe ser escalonado en función de las necesidades clínicas de los pacientes.

Escalones terapéuticos:

1. Oxigenoterapia convencional a diferentes concentraciones.

Es el primer escalón terapéutico ante cualquier paciente que presente una situación de hipoxemia (SpO_2) < 90% respirando aire ambiente. El objetivo debe ser ajustar la FiO_2 (hasta 0.4) para mantener un nivel de oxigenación adecuado, considerado este como una SpO_2 > 91%.

La administración de oxígeno se considera un procedimiento generador de aerosoles de riesgo bajo y por lo tanto adecuado para pacientes COVID-19 positivos.

2. Soporte respiratorio

Los criterios para iniciar el soporte respiratorio (no invasivo o invasivo) en la IRA son los siguientes:

- Criterios clínicos:
 - Disnea moderada-grave con signos de trabajo respiratorio y uso de musculatura accesoria o movimiento abdominal paradójico
 - Taquipnea mayor de 30 rpm.
- Criterios gasométricos:
 - PaO_2/FiO_2 < 200 (o la necesidad de administrar una FiO_2 superior a 0.4 para conseguir una SpO_2 de al menos 92%).
 - Fallo ventilatorio agudo (pH < 7,35 con $PaCO_2$ > 45 mm Hg).

3. Soporte respiratorio no invasivo (alto flujo o ventilación no invasiva).

Inicialmente no está recomendado el uso del soporte ventilatorio no invasivo en pacientes que presenten una IRA hipoxémica de novo. Es de sobra conocido en la literatura que la incidencia de fracaso del soporte respiratorio no invasivo en pacientes con IRA. Por ejemplo, en la gripe A hubo tasas de fracaso de hasta el 77%. En pacientes con ARDS moderado-severo de cualquier causa, las tasas de fracaso también son muy elevadas superando el 40%. Cuando se produce el fracaso de esta terapia, la mortalidad aumenta exponencialmente, fundamentalmente asociada al retraso del soporte ventilatorio invasivo. Sin embargo, podría estar indicado en pacientes COVID-19 positivos con IRA hipoxémica que presenten orden de no IOT o en situaciones de reagudización de EPOC.

Sin embargo, para el primer caso (IRA de novo) la situación de pandemia puede generar que no se dispongan de medios suficientes para cubrir de manera adecuada el soporte ventilatorio de todos los pacientes en situación de fracaso respiratorio. De ahí que en los casos menos graves, muy seleccionados, tratados por equipos asistenciales muy preparados y en un ambiente protegido (habitación con presión negativa o habitación individual con recambio de aire) se pueda plantear su uso. Para que esta situación se de los pacientes deberán cumplir además todos los siguientes criterios:

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100$.
- Ausencia de fallo multiorgánico (APACHE < 20).
- Es necesario de un equipo multidisciplinar experto con monitorización estrecha, por lo que se recomienda realizarlo en una unidad de críticos o semicríticos.
- Intubación oro-traqueal (IOT) precoz en la siguiente hora si no existen criterios de mejoría. A parte de los criterios tradicionales de intubación, se debe considerar la IOT en aquellos pacientes tratados con alto flujo que presenten un índice de ROX ($(\text{SpO}_2/\text{FiO}_2) / \text{Frecuencia respiratoria}$) < 3 , $< 3,5$ y < 4 a las 2, 6 y 12h del inicio del tratamiento. Para la VMNI se debe considerar la intubación en aquellos pacientes que presenten un índice HACOR > 5 después de 1, 12 o 24 horas de iniciar el tratamiento.

Variables	Category (j)	Reference values W_{ij} (midpoint)	Assigned points
Heart rate, bpm	≤ 120	98	0
	≥ 121	135	1
pH	≥ 7.35	7.46	0
	7.30–7.34	7.32	2
	7.25–7.29	7.27	3
	< 7.25	7.18	4
GCS	15	15	0

	13-14	14	2
	11-12	12	5
	≤10	9	10
PaO ₂ /FiO ₂	≥201	255	0
	176-200	190	2
	151-175	163	3
	126-150	136	4
	101-125	113	5
	≤100	76	6
Respiratory rate, bpm	≤30	24	0
	31-35	33	1
	36-40	38	2
	41-45	44	3
	≥46	50	4

En general, se recomienda iniciar el tratamiento con alto flujo antes que con VMNI. Recomendamos seguir las siguientes consideraciones:

- Titular la FiO₂ para conseguir una SpO₂ objetivo entorno al 92%.
- En caso de usar alto flujo deben ajustarse flujos superiores a 50 lpm.
- En caso de usar VMNI utilizar PEEP altas (8-12 cmH₂) y presiones de soporte bajas (con el objetivo de obtener un VT_e < 9 ml/kg de peso ideal).
- En caso de usar VMNI y se dispone de ventiladores Philips V60 o V680, preferiblemente utilizar el modo ventilatorio AVAPS ajustando un VT objetivo de 6 ml/kg.

3.1 Recomendaciones específicas durante el uso de terapia de alto flujo.

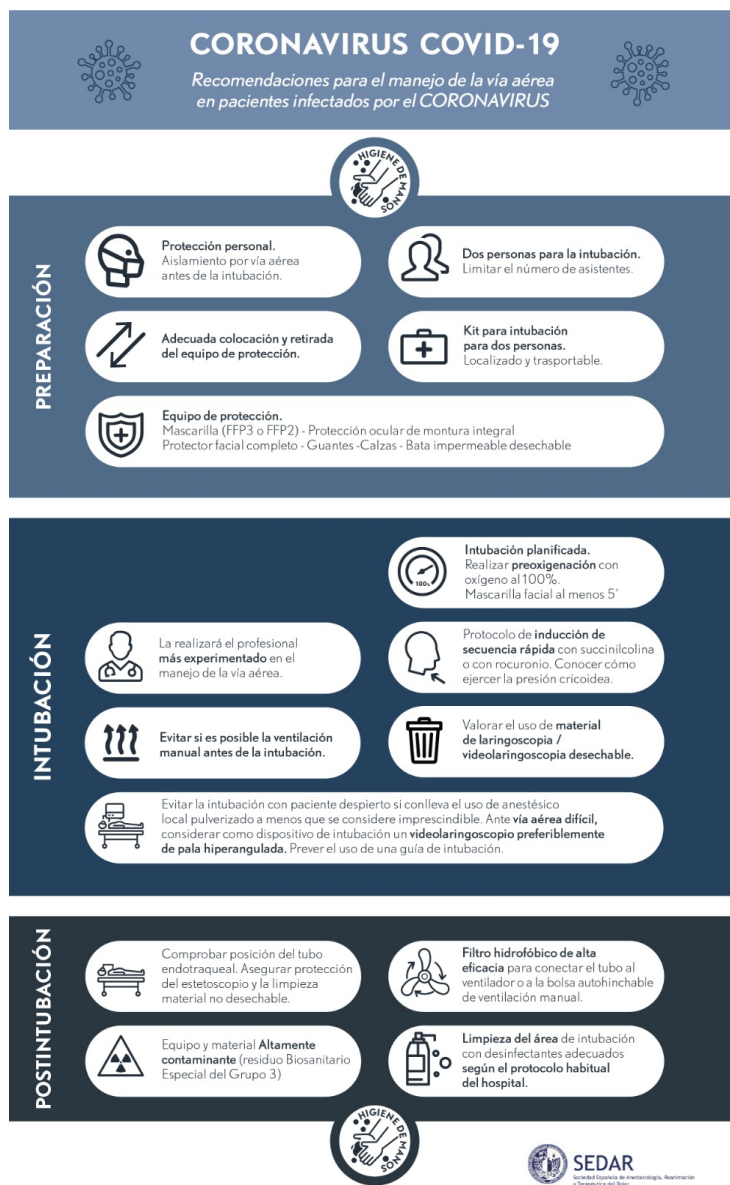
- a) El personal sanitario debe seguir las recomendaciones actuales de protección (EPI con gorro, gafas, mascarilla FFP2 o 3, bata impermeable, guantes... según las recomendaciones del Ministerio de Sanidad y la SEDAR).
- b) Idealmente el paciente llevará una mascarilla FFP2 o 3 por encima de las lentes de alto flujo.
- c) Se recomienda mantener una distancia mínima de 2 metros con otros pacientes y con el personal sanitario no adecuadamente protegido.

3.2 Recomendaciones específicas durante el uso de VMNI.

- a) El personal sanitario debe seguir las recomendaciones actuales de protección (EPI con gorro, gafas, mascarilla FFP2 o 3, bata impermeable, guantes...).
- b) Utilizar preferiblemente configuraciones de doble rama ya que favorecen que el sistema (circuito respiratorio tanto inspiratorio como espiratorio) sea hermético. Se deberán colocar filtros antimicrobianos de alta eficiencia en la rama espiratoria para evitar la contaminación desde el paciente al respirador.
- c) En caso de no disponer de sistemas de doble rama deberemos colocar en el orificio espiratorio un filtro antimicrobiano de alta eficiencia.
- d) En caso de no poder acoplar un filtro antimicrobiano de alta eficiencia en el orificio espiratorio, se deberá colocar un filtro antimicrobiano de alta eficiencia entre la interfase paciente/ventilador (sin orificios espiratorios) y el circuito.
- e) Intefases:
 - a. La interfase recomendada es aquella sin orificio espiratorio, no utilizando puertos accesorios si los hubiera.
 - b. En orden de preferencia: *Helmet*, máscara facial total, oronasal.
- f) Codos:
 - a. Recomendamos el uso de codo sin válvula anti-asfixia (por lo general el de color azul).
FUNDAMENAL incrementar la vigilancia por riesgo de asfixia ante fallo del ventilador.

4. Soporte respiratorio invasivo.

Se procederá a la IOT e inicio de la ventilación invasiva siempre que no se cumplan las condiciones de oxigenoterapia o soporte respiratorio no invasivo, o esta fracase según las recomendaciones arriba descritas. Lo habitual es que estos pacientes puedan ser ya considerados como pacientes con ARDS moderado-severo. El procedimiento de IOT se realizará según las recomendaciones de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) descritas en figura 1.



La estrategia ventilatoria será una estrategia protectora que intente minimizar el daño asociado a la ventilación mecánica. Dicha estrategia está basada en una recomendaciones de obligado cumplimiento y otras que serán opcionales y secuenciales en función de la evolución del paciente, para que se encuentre dentro de los objetivos requeridos.

Objetivos del paciente bajo ventilación mecánica invasiva:

1. Protección pulmonar: Presión meseta < 28 cmH₂O y driving pressure [(presión meseta – PEEP) < 15 cmH₂O]
2. Oxigenación: SpO₂ 88-92% -- PaO₂ 55 - 85 mmHg
3. Ventilación: PaCO₂ < 60 mmHg y pH > 7.20

Ajustes ventilatorios y estrategias complementarias:

1. **Volumen corriente (VT):** Es preceptivo el ajuste de un VT máximo de 6 ml/kg de peso corporal ideal.

Hombre: $50 + 0.91 (\text{altura} - 52,4)$ Mujer: $45.5 + 0.91 (\text{altura} - 52,4)$

En casos en donde, a pesar de usar un VT adecuado, la *driving pressure persista elevada* ($\geq 15 \text{ cm H}_2\text{O}$) tras una maniobra de reclutamiento (MR; ver más abajo), *reduciremos el VT de manera apropiada*.

En la fase inicial del fracaso respiratorio agudo, no permitiremos el uso de ventilación espontánea y garantizaremos el adecuado acoplamiento del paciente con el respirador.

2. **Frecuencia respiratoria (FR):** Se ajustará la FR necesaria para mantener el pH del paciente dentro del objetivo. Al ser pulmones restrictivos toleran muy bien FR elevadas al no generar autoPEEP. Sin embargo, FR > 25-27 rpm dejan de ser efectivas.
3. **Presión positiva al final de la espiración (PEEP):** Se ajustará inicialmente una PEEP de entre 8 y 12 cmH₂O con el objetivo de mantener un adecuado volumen pulmonar funcional.
4. **Relación inspiración:espiración (I:E):** Se ajustará inicialmente una relación I:E de 1:2.
5. **Fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂):** Tras iniciar con una FiO₂ del 1.0 durante la IOT se descenderá progresivamente para mantener el objetivo de oxigenación.
6. **Maniobra de reclutamiento (MR) y PEEP individualizada:** Dentro de la 1ª hora tras la IOT se realizará una MR (ver más abajo) con el objetivo de conseguir una condición pulmonar lo más óptima posible (aumento del volumen pulmonar funcional o CRF). Esta nueva condición favorecerá una mejora en la oxigenación (reducción de shunt), ventilación (reducción de espacio muerto) y ventilación (menores presión meseta y driving pressure).

Previo a la maniobra de reclutamiento y ajuste de PEEP óptima deberá asegurarse:

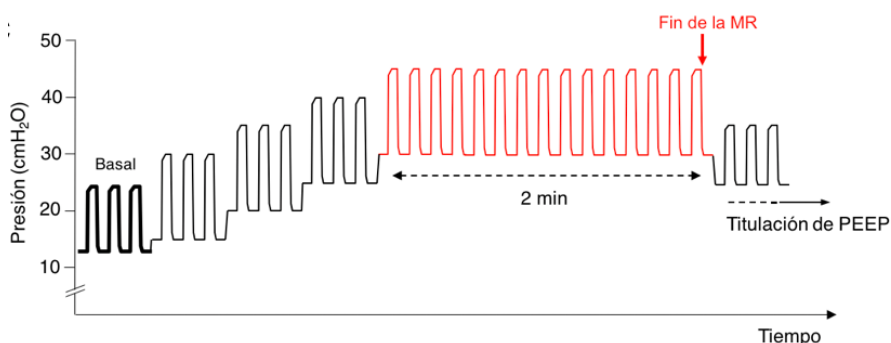
1. Adecuada estabilidad HDN. La maniobra se finalizará por seguridad si se produce una caída de la PAM o GC > 30-40% del basal.
2. Adecuado nivel de hipnosis (BIS 40-50) y RASS -4, -5.
3. Adecuada relajación neuromuscular. Se recomienda la administración de un bolo de relajante previo a la maniobra.

Descripción secuencial de la maniobra de reclutamiento y cálculo de PEEP óptima:

Maniobra de reclutamiento 1:

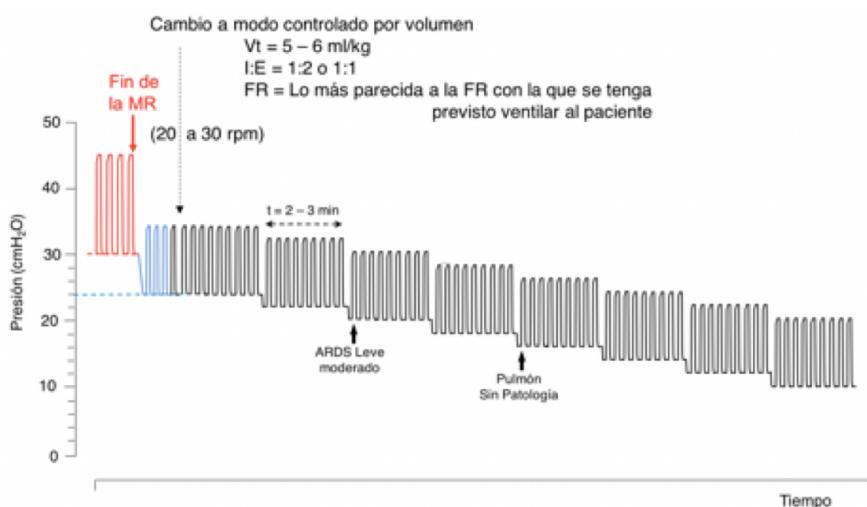
1. Cambio a modo presión control con una presión control de 15 cmH₂O.
2. FR de 15 rpm

- Relación I:E de 1:2
- PEEP inicial = PEEP previa.
- FIO₂ de 1.0
- Incremento progresivo del nivel de PEEP de 5 en 5 cmH₂O cada 30 segundos hasta alcanzar un nivel de PEEP de 25-30 cmH₂O (según tolerancia HDN). En el último paso se mantendrá 2 minutos. Con esto se alcanzará una presión de apertura de 40-45 cmH₂O.



Cálculo de PEEP:

- Se ajustarán los parámetros ventilatorios que el paciente tenía antes de comenzar la maniobra de reclutamiento excepto por el nivel de PEEP que se ajustará en 18 cmH₂O.
- Descenso progresivo del nivel de PEEP de 2 en 2 cmH₂O mientras se produzca una mejora la compliancia del sistema respiratorio (Crs).
- El nivel de PEEP óptimo es el de mejor Crs + 2 cmH₂O



Tras esta primera maniobra, llevaremos a cabo un segundo reclutamiento inmediatamente después.

Maniobra de reclutamiento 2:

- Cambio a modo presión control con una presión control de 15 cmH₂O.

2. FR de 15 rpm
3. Relación I:E de 1:2
4. PEEP de 20 cmH₂O durante 30 segundos.
5. FIO₂ de 1.0

Una vez realizada la segunda MR se ajustarán los parámetros previos a la MR 1 junto con el nivel de PEEP óptima. Se debe valorar optimizar parámetros como la FiO₂.

7. **Ventilación de decúbito prono:** Si a las 4-6 horas de haber iniciado la ventilación mecánica no somos capaces de conseguir los objetivos de protección pulmonar y oxigenación (PaFi <120-150 mmHg), se pronará al paciente, en tandas de 16h diarias. El número de días de pronación dependerá de la evolución del enfermo y de que seamos capaces de mantener los objetivos que serán evaluados durante las horas de supino.

La técnica de pronación adecuada viene descrita en el siguiente link:
https://www.youtube.com/watch?v=E_6jT9R7WJs

8. **Relajación neuromuscular:** Según las últimas evidencias se ha cuestionado los beneficios del uso sistemático de la relajación neuromuscular en pacientes con ARDS moderado-severo, por lo tanto, NO está indicado el uso sistemático a todos los pacientes y su utilización debe ser ajustada a las necesidades. Nuestra recomendación es valorar su utilización en pacientes con ARDS moderado severo con un drive respiratorio elevado (que presenten respiración espontánea o desacoplamiento con el respirador) donde no es posible reducirlo a pesar de un nivel de sedación adecuado con unos ajustes ventilatorios de protección pulmonar. En el caso de que se inicie la perfusión endovenosa de relajante neuromuscular se recomienda reevaluar su necesidad cada 24h. En caso de fracaso renal agudo concomitante, recomendamos el uso de cisatracurio.

9. **Sistemas de oxigenación extracorpórea (ECMO):** El inicio precoz de ECMO en pacientes donde a pesar de aplicar las medidas previamente expuestas no son conseguidos los objetivos ha demostrado reducir la mortalidad.

Indicaciones:

Pacientes con ARDS < 7d evolución y VT 6ml/kg PBW, PEEP > 10 cmH₂O con FIO₂ > 0.8 que mantienen:

1. PaO₂/FIO₂ < 50 mmHg > 3h a pesar de optimización (NMB, prono, RM)
2. PaO₂/FIO₂ < 80 mmHg > 6h igual que 1.
3. pH < 7.25 con PaCO₂ > 60 mmHg secundario a VPP (Pplat máx 32 cmH₂O y PEEP mínima de 8 cmH₂O)

En el caso de que el paciente cumpla los criterios se contactará con el Servicio de Cirugía Cardiovascular.

Proceso de retirada de la ventilación mecánica (weaning)

Este proceso se considera fundamental en pacientes infectados por COVID-19. En la literatura se describe que este tipo de pacientes tiene un alto riesgo de fracaso de extubación, definida por un requerimiento de soporte ventilatorio dentro de las primeras 72h tras la extubación. Sin embargo, en los últimos años el uso del alto flujo o VMNI ha reducido significativamente la necesidad de reintubación. Sin embargo, el riesgo incrementado de infección del personal sanitario hace que no sea recomendable el uso de estas estrategias. Por lo tanto, un weaning reglado con una prueba de ventilación espontánea se hace preceptivo para asegurar en la medida de lo posible el éxito de la extubación.

Para conseguir la discontinuación de la ventilación mecánica, lo primero que consideraremos es si existe estabilidad clínica, que definiremos como:

- 1.- La ausencia de progresión de las lesiones radiológicas, en especial, la ausencia de aparición de consolidaciones, que hagan pensar en sobreinfección, y neumotórax.
- 2.- $\text{PaO}_2 > 55\text{-}60$ mmHg con FiO_2 0.4 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$) con PEEP < 10 cmH₂O.
- 3.- Estabilidad hemodinámica; definida por una frecuencia cardíaca menor a 120 lpm y la ausencia de requerimiento vasopresor a dosis altas (p.e: noradrenalina >0.2 mcg/kg/min).
- 4.- Ausencia de fiebre alta ($>38.5\text{-}39^\circ\text{C}$) o de procesos que puedan comprometer la eficacia de la ventilación (p. e: acidosis metabólica importante).
- 5.- Ausencia de otros procesos activos no controlados.

Una vez considerada la estabilidad comenzaremos con el proceso de destete o weaning propiamente dicho. Este proceso se iniciará con la reducción de la sedación con el objetivo de conseguir una sedación ligera (RASS 0 a -2). En caso de agitación psicomotriz importante y dificultad para mantener el objetivo de sedación, recomendamos introducir la sedación con dexmedetomidina (ver PNT de sedación). Tras ello, cambiaremos la ventilación a un modo de soporte (p. e: presión soporte).

Iniciaremos presión soporte con:

- 1.- La PEEP y FiO_2 establecida previamente.
- 2.- Presión soporte (PS) entre 8-12 cm H₂O. Ante la ausencia de signos de hagan sugerir dificultad respiratoria creciente, tales como taquipnea $> 30\text{-}35$ rpm, incoordinación tóraco-abdominal, diaforesis, caída de la $\text{SpO}_2 < 90\%$, hipertensión o hipotensión marcadas:

3.- Reduciremos la PS a 5 cm H₂O de manera rápida (en los primeros 15-30 minutos tras el cambio a presión soporte).

4.- Reduciremos la PEEP a 5 cm H₂O de manera concomitante a la reducción de la PS.

En este punto llevaremos a cabo una prueba de ventilación espontánea (con estos ajustes del respirador durante 30-45 min). Valoraremos:

1.- La ausencia de inestabilidad respiratoria (SpO₂ <90%, taquipnea > 30-35 rpm, incoordinación tóraco-abdominal).

2.- La ausencia de inestabilidad hemodinámica (hipotensión o hipertensión marcadas).

3.- La ausencia de agitación psicomotriz (RASS >0).

4.- La ausencia de aparición de acidosis respiratoria.

En caso de que no se presenten estas disfunciones, procederemos a la extubación. En caso de que el paciente presente alguna de las disfunciones mencionadas previamente, consideraremos la prueba de ventilación espontánea como fallida. En este escenario, intentaremos mantener la ventilación en presión soporte con:

1.- PEEP 5-10 cm H₂O.

2.- PS 8-12 cm H₂O. Adaptaremos la PS al nivel de trabajo respiratorio del paciente. Si:

- a) La frecuencia respiratoria es menor a 15 rpm, reduciremos la PS
- b) La frecuencia respiratoria es mayor a 30 rpm, incrementaremos la PS.
- c) Entre 15-30 rpm, mediremos la P 0.1. Si esta es menor (más negativa) a -3.5 cm H₂O, incrementaremos la PS. Si es mayor (menos negativa) a -1.5 cm H₂O, reduciremos la PS.
- d) En caso de no conseguir P 0.1 < -3.5 cm H₂O y NIF < 15 cm H₂O, reiniciaremos un modo ventilatorio controlado, incrementando la sedación si fuera necesario.

Es importante tener en cuenta que muchos respiradores de cuidados intensivos permiten calcular la presión meseta en ventilación espontánea. Si observamos VT > 8 mL/kg y/o *driving pressure* > 15 cm H₂O, reiniciaremos un modo ventilatorio controlado, incrementando la sedación si fuera necesario.

Cada 24 horas, se revalorará la posibilidad de realizar una nueva prueba de ventilación espontánea. Seguiremos el mismo circuito descrito previamente.

Tras >10 días sin poder conseguir la extubación, plantearemos la necesidad de traqueostomía.

Bibliografía de interés

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2002032.
2. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200:e45-67.
3. Ministerio de Sanidad. Prevención y control de la infección en el manejo de pacientes con COVID-19. Disponible: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Documento_Control_Infeccion.pdf
4. WHO. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPE_use-2020.1-eng.pdf
5. Pisani L, Nava S. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35:501-6.
6. Belenguer-Muncharaz A, Reig-Valero R, Altaba-Tena S, Casero-Roig P, Ferrándiz-Sellés A. [Noninvasive mechanical ventilation in severe pneumonia due to H1N1 virus]. Med Intensiva. 2011;35:470-7.
7. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:41-8.
8. Masclans JR, Pérez M, Almirall J, Lorente L, Marqués A, Socias L, et al. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2013;19:249-56.
9. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jan 1;195(1):67-77. doi: 10.1164/rccm.201606-1306OC.
10. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med. 2015;372:2185-96.
11. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;S2213260020300795.
12. Scala R. Challenges on non-invasive ventilation to treat acute respiratory failure in the elderly. BMC Pulm Med [Internet]. 2016 [citado 1 de diciembre de 2018];16.
13. Wright BJ. Lung-protective Ventilation Strategies and Adjunctive Treatments for the Emergency Medicine Patient with Acute Respiratory Failure. Emergency Medicine Clinics of North America. 2014;32:871-87.
14. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, Maiolo G, Collino F, Romitti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. Ann Transl Med. 2017;5:286-286.
15. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1904-1905. doi: 10.1056/NEJMc1711824.

16. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H. Low Tidal Volume versus Non-Volume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2017 Oct;14(Supplement_4):S271-S279.
17. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators. 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 Oct 10;318(14):1335-1345.
18. Walkey AJ, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO. Higher PEEP versus Lower PEEP Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2017 Oct;14(Supplement_4):S297-S303.
19. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. Crit Care Med. 2016 Jan;44(1):32-42.
20. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):747-55.
21. Papazian L¹, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1107-16.
22. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2019 May 23;380(21):1997-2008.
23. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013 Jun 6;368(23):2159-68. doi: 10.1056/NEJMoa1214103. Epub 2013 May 20.