

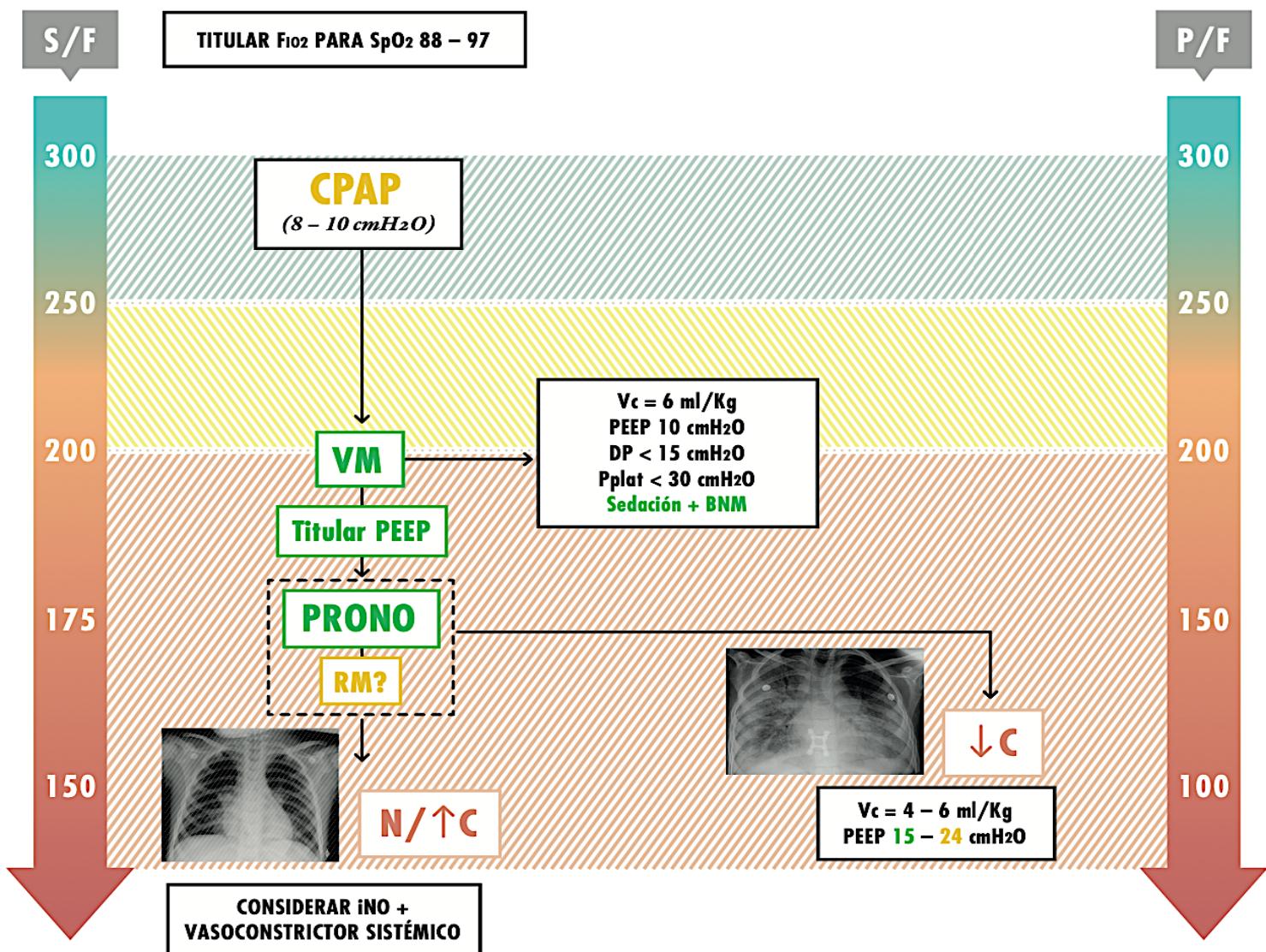


WeVent

GRUPO INTERNACIONAL
DE VENTILACIÓN MÉCANICA

PROTOCOLO RESPIRATORIO DE PACIENTE CON SARS-COV-2 (COVID-19)

WeVent
GRUPO INTERNACIONAL
DE VENTILACIÓN MÉCANICA



NIVEL DE EVIDENCIA



EXPLICACIÓN

En base a lo publicado en la actualidad por los compañeros Chinos, Italianos, del Reino Unido, EEUU y las experiencias de España, creemos necesario unificar criterios de actuación fundamentalmente para optimizar recursos y aplicar las terapias ventilatorias más efectivas para pacientes con COVID-19. Si bien existen ya varias guías consensuadas para el manejo ventilatorio de pacientes con COVID-19, incluidas las creadas por la Surviving Sepsis Collaborative y la Asociación Americana de Terapia Respiratoria (AARC), muchas de ellas son generadas a partir de la evidencia existente para el manejo de pacientes con SDRA clásico. Basados en la literatura actual publicada hasta la fecha, junto con la observación y experiencia directa que hemos tenido con este tipo de pacientes, creemos que deben considerarse ciertas modificaciones a estas recomendaciones.

Parece que en muchos pacientes, el tipo de insuficiencia respiratoria hipoxémica resultante de COVID-19 puede diferir de las formas mas clásicas de SDRA(1). Si bien muchos pacientes tienen una pérdida significativa del volumen pulmonar espiratorio final, la compliance a menudo está relativamente conservada pero con altos grados de espacio muerto alveolar , lo que sugiere una posible alteración del reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH)(2) u otros mecanismos aún por encontrar.

En relación con lo anterior, en pacientes con falla respiratoria por COVID-19 recomendamos:

1. El grado de deterioro del oxígeno debe medirse de manera rutinaria utilizando el **Cociente saturación de oxígeno por pulsioximetría/fracción inspirada de oxígeno (S/F)**.(3)(4)(5). S/F se recomienda para evaluar la evolución del paciente y es no invasivo, por lo que está disponible para todos los pacientes. Teniendo en cuenta el gran número de pacientes que se deberán atender, el S/F resultará muy útil al ser no invasivo. El cociente **PaO₂/FiO₂ (P/F)** es el **gold standard** (3) (6) para medir el deterioro de la oxigenación, pero podría reservarse para pacientes mas graves, inestabilidad hemodinámica (que necesiten monitoreo invasivo de la presión arterial) o para confirmación del S/F. Es importante instruir al personal sanitario en la medición adecuada del S/F, que incluye la titulación de FiO₂ para lograr una saturación periférica entre 88 – 97%. [Figura 1].

- En pacientes pediátricos, el índice de oxígeno (OI) y el índice de saturación de oxígeno (OSI) se pueden utilizar para guiar el enfoque del tratamiento. (7)

2. **Oxígeno de Alto Flujo (OAF).** La terapia de oxígeno de alto flujo (OAF) podría ser considerada para pacientes que no tienen hipoxemia severa, particularmente si la disponibilidad de ventiladores es limitada. Sin embargo, OAF puede tener mayores riesgos de aerosolización del virus. La respuesta a OAF debe evaluarse dentro de los 30 a 60 minutos posteriores a su inicio, y los pacientes que no mejoran significativamente no deben mantenerse con esta terapia. Es importante recordar que la terapia OAF no produce un reclutamiento pulmonar significativo. (8)(9)(10). Si un paciente con terapia OAF tiene deterioro gasométrico con hipoxemia moderada / severa (S/F < 220; FiO₂ > 0,4 para SpO₂ >92%) escalar otra forma de soporte respiratorio (VNI o **intubación**) debe considerarse seriamente, dependiendo de la disponibilidad de recursos.

En caso de usar **OAF (HFNC)**, es importante recordar el alto riesgo de generación de aerosoles que esto implica y como consecuencia además, el potencial riesgo de infección al personal sanitario. En este sentido, si se decide el uso de HFNC, idealmente debiese ser en sala con presión negativa cuando se cuente con el recurso.

- **Oxigenoterapia con mascarilla con reservorio.** Debido a las características de esta particular patología, este tipo de dispositivo no debe usarse ya que no genera reclutamiento pulmonar. Además, la administración de oxígeno al 100% causará un aumento en la PaO₂ y SpO₂ sin ninguna mejora en la relación P/F (shunt / reclutamiento), lo que puede conducir a un retraso en el uso de una terapia de reclutamiento adecuada,

como el uso de ventilación con presión positiva (CPAP/BLPAP, VMI).

3. **CPAP PRECOZ.** Debe considerarse si el paciente tiene importante necesidad de oxígeno o aumento del trabajo respiratorio. La respuesta a CPAP / BLPAP debe evaluarse dentro de los 30 minutos posteriores al inicio de la terapia, y aquellos que no mejoren significativamente deben ser **intubados**. Si el paciente en VNI sufre empeoramiento de la hipoxemia a moderada / severa ($S/F < 200$; $FiO_2 > 0.4$) la intubación debe seriamente ser considerada, dependiendo de la disponibilidad de recursos. Se recomienda usar el **helmet** (11) como interfaz de primera línea, si está disponible.

Cuando se decida el uso de CPAP mediante ventiladores tipo homecare, es importante recordar la limitación que tienen respecto del suministro de FiO_2 (debido a la pieza en T). En este caso, el paciente debe ser monitorizado estrictamente con S/F .

Es importante tener en cuenta que se recomiendan los **circuitos de doble rama**. Sin embargo, si no se tiene disponible, es aceptable el uso de **circuitos monorama**; en este caso es importante insertar un **filtro** entre el paciente y el puerto espiratorio o directamente en el puerto espiratorio, dependiendo del tipo de interface que se use (no se recomiendan las interfaces ventiladas ni las interfaces con válvulas anti-asfixia).

Como resumen, el uso de ventilación no invasiva debe adaptarse a las circunstancias locales (equipo disponible, personal, etc).

- Al igual que con el **OAF (HFNC)**, existe alto riesgo de aerosolización del virus con CPAP/BLPAP. Este riesgo puede disminuirse con el uso del **helmet**. En caso de que no esté disponible, la segunda mejor opción será la **interface fullface**. Recomendamos el uso de precauciones de contacto e idealmente salas con presión negativa, si estuviese disponible, siempre que se decida usar CPAP/BLPAP.

4. **INTUBACIÓN.** Si se dispone del recurso, el paciente debe ser intubado si mantiene una P/F o $S/F \leq 200$ ($FiO_2 > 0.4$) después de haberse iniciado la terapia no invasiva. Si el paciente es tratado con VNI o con OAF y presenta aumento del trabajo respiratorio (WOB) incluso si P/F o S/F es > 200 ($FiO_2 < 0.4$ para $SpO_2 > 92\%$), debe ser intubado. Un marcador sustituto que podría ser usado como guía para evaluar el trabajo respiratorio es el **índice ROX $[(S/F)/Fr]$** (12). Si el paciente tiene un índice ROX ≤ 5 , tiene indicación absoluta de intubación. Se debe realizar una radiografía de tórax o una ecografía pulmonar o un TAC de tórax para evaluar las opacidades

en vidrio esmerilado y la distribución de éstas en los campos pulmonares. La **distensibilidad pulmonar estática (C)** (13) debe ser evaluada después de la intubación, siempre en ausencia de ventilación espontánea (flujo cero).

5. VENTILACIÓN MECÁNICA INICIAL. **Ventilación Protectora.** Dado que muchos de estos pacientes presentan una complianza (C) normal o alta, se recomienda (14):

- a. Sedación estándar (controlada por escala SAS/RASS) + **BNM** (15). El bloqueo neuromuscular continuo debe considerarse durante las primeras 24 a 48 h posteriores a la intubación(15). El bloqueo neuromuscular intermitente también es razonable ante la limitada disponibilidad en algunos países.
- b. PEEP inicial: 10 cmH₂O.(16) (17)
- c. Vt: 6 ml/kg de peso ideal.(18)(19)
- d. Driving Pressure: menor de 15 cmH₂O.(20) (21)
- e. Pplat: menor de 30 cmH₂O(22)(23)
- f. FiO₂ para lograr saturación de oxígeno entre 88 – 97%

6. EMPEORAMIENTO. Si la relación P/F persiste < 200, considerar lo siguiente:

A. Si P/F está entre 151 y 200 o S/F 176 y 200 (FiO₂ 0.4 – 0.5), realice una titulación de **PEEP Express** (24)(25)(26)(27) [Figura 2]:

- a. PEEP inicial de 10 cmsH₂O (28)
- b. Aumentar la PEEP 2 cmsH₂O, cada 2 minutos. Medir Presión Plateau y monitorizar la respuesta en oxigenación (S/F).
- c. Colocar la PEEP mas alta que mantenga o mejore la relación S/F y permita una Presión Plateau ≤ 30 cms H₂O.

B. Si P/F ≤ a 150 o S/F ≤ 175 (FiO₂ > 0.5) posterior a titulación express de PEEP. Se recomendaría el uso de dos opciones terapéuticas:

- a. **PRONO.** (29) (30) (31) (32) Debe ser considerada como la primera línea de tratamiento si hay recursos disponibles en la UCI. La evidencia sugiere que es mas útil para pacientes con P/F ≤ 150, y no se recomienda si la P/F es mayor. Se sugieren dos opciones:

- Pronar y evaluar respuesta: si mejora la relación P/F – S/F, mantener en dicha posición por al menos 16 horas y hasta

que la relación P/F o S/F > 200 durante al menos 4 horas. Volver a supinar. Si el paciente mantiene P/F > 150 o S/F > 175 durante al menos 4 horas, mantener en supino. De lo contrario, pronar nuevamente durante al menos 16 horas y volver a evaluar.

- Si se dispone de recursos suficientes, se debe considerar rotación entre posición prono y supino, siguiendo las recomendaciones anteriores, con una duración en prono que varía entre 16 a 20 horas al día.
- Es importante recalcar que la mayoría de los pacientes en prono, pueden sufrir un deterioro de la P/F cuando son resupinados.

b. **MANIOBRAS DE RECLUTAMIENTO.** (33) (34) (35) (36) Podrían ser consideradas antes del prono si los recursos son limitados. También pueden considerarse en pacientes que están en prono y persisten con P/F < 150 o S/F < 175. Se debe tener especial cuidado con la estabilidad hemodinámica del paciente antes y durante las maniobras de reclutamiento. Las maniobras de reclutamiento deben realizarse siempre bajo un estrecho monitoreo.

- Sugerimos aumentar la PEEP inicialmente a 10, luego a 15 y finalmente hasta 20 cmH₂O, usando de 0-30 segundos en cada paso, en modo PCV. Limite el Delta de Presión (Presión inspiratoria máxima – PEEP) a no más de 15 cmH₂O durante esta maniobra. Luego, cambie a Ventilación Controlada por Volumen (VCV) y titule la PEEP decrementalmente para lograr la **driving preassure** mas baja. Una opción sería seguir el algoritmo modificado de Amato [Figura 3].
- Se pueden utilizar diferentes métodos de maniobras de reclutamiento según la práctica local habitual, por lo que no se puede recomendar un método único según la evidencia actual. La **seguridad del paciente** debe siempre garantizarse durante las maniobras de reclutamiento (33). Las MR deben usarse con extrema precaución en pacientes con cardiopatías o inestabilidad hemodinámica.
- Además de la **ecografía pulmonar**, es recomendable realizar una **ecografía cardíaca** durante el ajuste de la PEEP e incluso durante las maniobras de reclutamiento.

Los pacientes con una distensibilidad pulmonar mas conservada tendrán mas probabilidad de sufrir un aumento de la Presión de Arteria Pulmonar (PAP) o un deterioro en el retorno venoso a medida que se aumenta la PEEP, particularmente si las áreas de consolidación pulmonar no son reclutables.

7. **Si la hipoxemia es refractaria (P/F < 150 o S/F < 175) a pesar de prono y MR, se deben plantear dos opciones:**

1. SDRA con predominio de alteración del reflejo VPH. (37) (38) Esta posibilidad debe ser considerada ante un paciente con pocos infiltrados alveolo-intersticiales (radiografía "negra") y una pobre respuesta a las técnicas de reclutamiento (incrementos de la PEEP, prono, MR). En este caso se debe considerar el uso de **INO + vasoconstrictores sistémicos** (39) (40) particularmente si hay signos de hipertensión pulmonar en la ecografía. La radiografía de tórax a menudo no revela la extensión del problema. En muchos casos, la radiografía es relativamente normal, pero la TAC está muy alterada. Se recomienda realizar **ecografía pulmonar** para el diagnóstico y para guiar el enfoque del tratamiento (41). No se recomienda el uso de **ECMO** como estrategia inicial de tratamiento; esto debe dejarse a evaluación médica caso a caso.

2. SDRA clásico. Radiografía de tórax con claro patrón de infiltrados alveolo-intersticiales bilateral y baja C (42)(43). Se debe considerar una estrategia de PEEP mas alta y de Volumen tidal mas bajo:

- i. - PEEP = 12 – 24 cmH₂O (44)
- ii. - V_t = 4 – 6 ml/kg de peso ideal
- iii. - Driving Pressure: < 15 cmH₂O
- iv. - Pplat: < 30 cmH₂O

- En estas circunstancias, se debe iniciar con titulación express de PEEP o maniobras de reclutamiento seguidas de titulación de PEEP, como se describió anteriormente.
- Algunos pacientes con SDRA típico pueden necesitar niveles de PEEP por encima de 15 – 18 cmH₂O. Es importante asegurarse de si el paciente es o no respondedor a PEEP. Se deben considerar los

siguientes criterios para evaluar si efectivamente el paciente se beneficia de niveles mas altos de PEEP:

1. Mejora de la oxigenación, medida por el aumento de la relación P/F en al menos 25 puntos. Si la relación P/F no mejora después del aumento de la PEEP, es recomendable mantener el nivel de PEEP previo (45).
2. Mejora de la Complicance estática, medido por una reducción en la Driving Pressure si se usa VCV, o mejora en el Vt para el mismo delta de presión si se usa PCV.
3. No hay empeoramiento significativo en la hemodinamia.

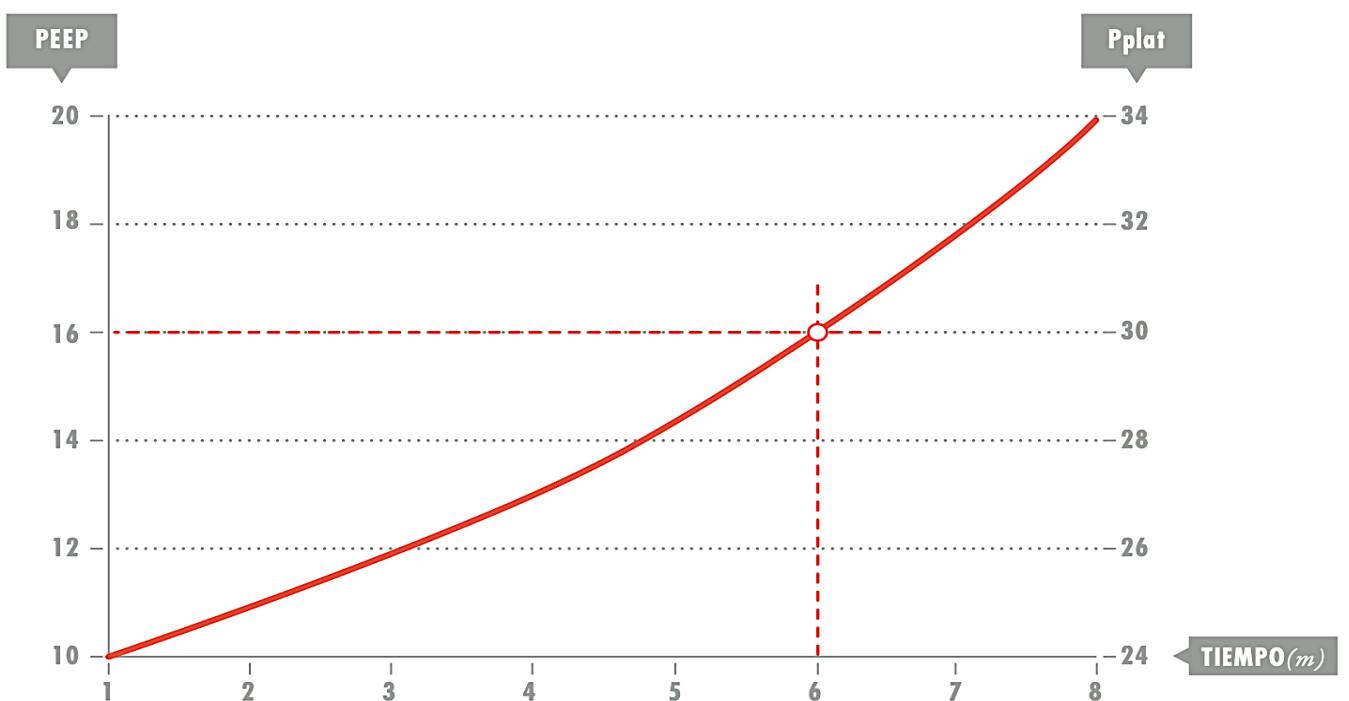
Concepto S/F

(Figura 1)

Titular FiO₂ para SpO₂ = 95% \Rightarrow PaO₂ = 80 mmHg

FiO ₂	S/F	P/F	SHUNT	PELIGRO
0,3	300	270	20%	
0,4	250	200	30%	
0,5	200	160	40%	
0,6	160	130		
0,7	135	120		
0,8	120	100		
0,9	100	90		
1	< 100	80		

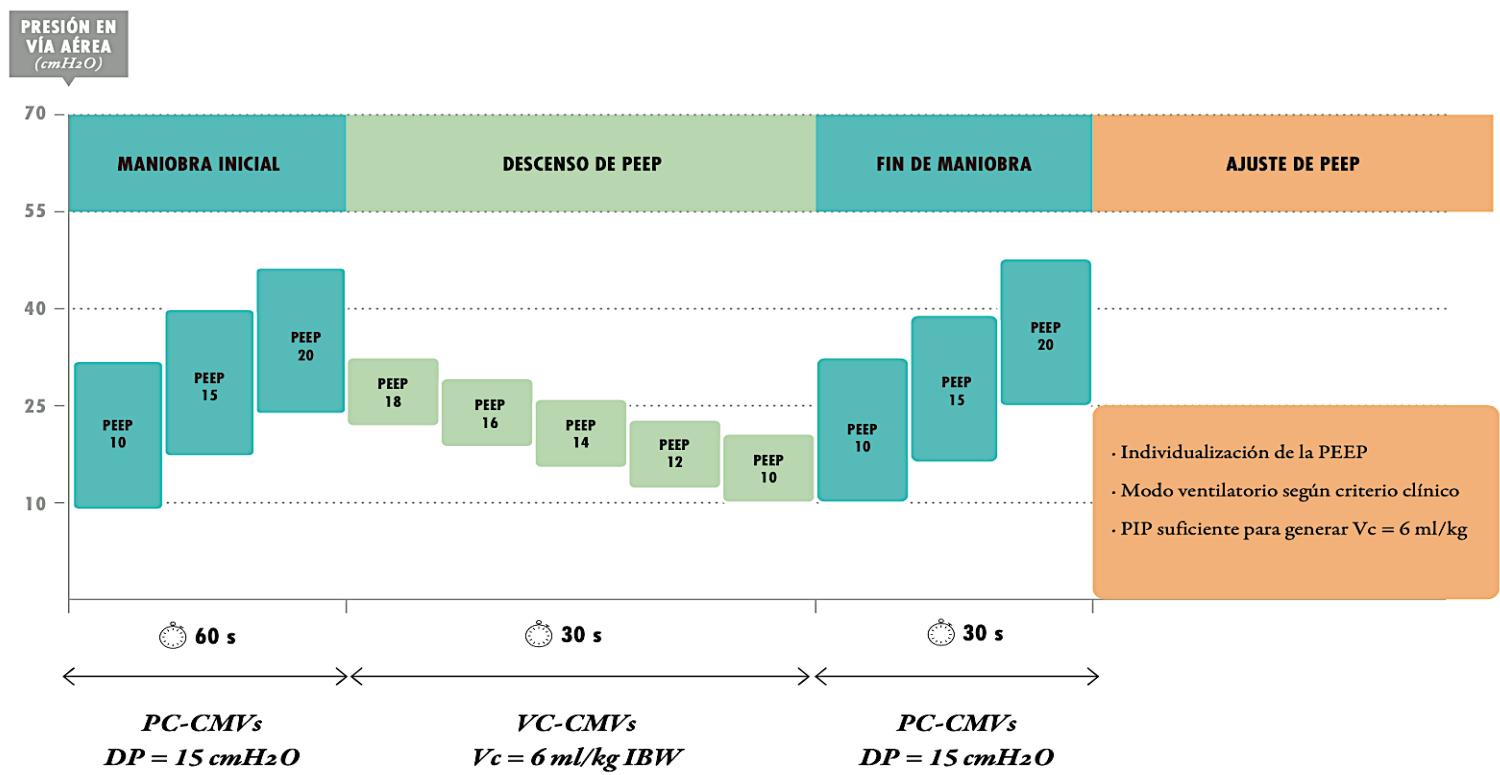
Estrategia recomendada de PEEP alto Express (Figura 2)



Protocolo de titulación decremental de PEEP

Prof. Amato (modificado)

(Figura 3)



Autores:

- **Aurio Fajardo C**
MD. Medicina Interna. Unidad de Paciente Crítico. MsC en Medicina Intensiva. MsC en Ventilación Mecánica, Universitat de València. Grupo Ventilación Mecánica Chile - Drive Flow Org. Viña del Mar. Chile.
- **Alberto Medina V**
PhD. MD. UCIP. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España
- **Angelo Roncalli**
PT. MsC. Hospital Escola Helvio Auto Maceió. Brasil
- **Enrique Monares Zepeda**
Médico Intensivista. Ciudad de México.
- **Vicent Modesto A**
MD. Jefe Clínico UCIP Hospital Universitari I Politècnic La Fe. València, España.
- **Rodrigo Adasme J**
MsC, Pt, CRT. Terapia Respiratoria Hospital Clínico Red de Salud UC-Christus. UNAB. Santiago, Chile.
- **Robinder Khemani**
MD, MsCI. Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California; United States Of America
- **Paolo Pelosi**
MD. FERS. Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics, University of Genoa, Genoa, Italy
MD.FERS. Anesthesiology and Intensive Care Medicine, San Martino Policlinico Hospital, IRCCS for Oncology and Neurosciences, Genoa, Italy

Fecha: 22/03/2020

Presentado a Dr. Gattinoni: 27/03/2020

Co-Autores:

- **DR. DANIELE DE LUCA**

Service de Pédiatrie et Réanimation Néonatale, Hospital Antoine Béclère. Paris, France

- **DR. MARTÍ PONS**

Pediatric Intensive Care and Intermediate Care Department, Sant Joan de Déu University Hospital, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Spain.

Critical Care Research Group, Institut de Recerca San Joan de Déu, Santa Rosa 39-57, 08950 Esplugues de Llobregat, Spain.

- **DRA. MIREIA GARCIA CUSCÓ**

MD, FRCPCH, FFICM.

PICU. Bristol Royal Hospital for Children. UK

- **DR. GUILLERMO CHIAPPERO RICARDO**

Especialista en Terapia Intensiva, Neumología y Medicina Interna

Director del Departamento de Docencia, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)

Jefe de la Unidad de Ventilación Prolongada. Clínica AlterGarten. Buenos Aires

Editor Libro SATI: "Ventilación Mecánica"

- **DR. MARTIN C.J KNEYBER**

MD. PhD. FCCM

Chief, Division of Critical Care Medicine

Chair Scientific Affairs, European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care

Department of Paediatrics, division of Paediatric Critical Care Medicine

Beatrix Children's Hospital

University Medical Center, Groningen. Holland

- **DR. RAUL CARRILLO SPEARE**

Academia Nacional de Medicina

Director de Areas Críticas Instituto Nacional de Rehabilitación. México

- **DR. VINKO TOMICIC FLORES**

MD. Medicina Interna – Terapia Intensiva

Jefe Técnico Unidad De Cuidados Intensivos Hospital Regional de Antofagasta. Chile.

- **WILLIAM CRISTANCHO GÓMEZ**

Fisioterapeuta Universidad Nacional de Colombia

Especialista en Docencia Universitaria Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

- **T.R.C JUAN CARLOS PÉREZ**

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Fundador Asociación Federal de Terapeutas Respiratorios A.C (AFTR)

Presidente Federación Latinoamericana de Terapia Respiratoria (FELATERE)

TRC The Latin American Board for Professional Certification in Respiratory Therapy

- **DR. KEVIN K. CHUNG**

MD, FCCM, FACP, COL, MC, USA

Profesor of Medicine and Surgery

Chair, Department of Medicine (MED)

F. Edward Hebert School of Medicine- "America's Medical School"
Uniformed Services University
Bethesda, Maryland

- **DRA. YOLANDA M. LOPEZ FERNANDEZ**

MD. UCIP.
Cruces University Hospital, Bar-akaldo, Spain.

- **DRA. CRISTINA CAMILO**

MD
Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, Hospital Santa Maria (CHLN)
Lisbon Academic Medical Center, Lisbon, Portugal.

- **DR. CARLOS FERRANDO**

Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Clínic, Institut d'Investigació August Pi
i Sunyer, Barcelona, Spain.
CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Referencias.

1. Gattinoni L. Preliminary Observations on the Respiratory Behavior. 2020;02(March):0–4.
2. Ryan D, Frohlich S, McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann Intensive Care*. 2014;4(1):1–11.
3. Bilan N, Dastranji A, Ghalehgolab Behbahani A. Comparison of the $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ Ratio and the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Ratio in Patients With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2015;7(1):28–31.
4. Khemani RG, Thomas NJ, Venkatachalam V, Scimeme JP, Berutti T, Schneider JB, et al. Comparison of SpO_2 to PaO_2 based markers of lung disease severity for children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1309–16.
5. Khemani RG, Patel NR, Bart RD, et al. Comparision of the Pulse Oximetric Saturation/Fraction of Inspired Oxygen Ratio and the $\text{PaO}_2/\text{Fraction of Inspired Oxygen}$ Ratio in Children. . Original research. *Chest* 2009; 135: 662-668.
6. Brown SM, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Schoenfeld D, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ From $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$ Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest*. 2016;150(2):307–13.
7. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, Jarreau PH, Javouhey E, Lopez-Herce J, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med*. 2017;43(12):1764–80.
8. Modesto I Alapont V, Khemani RG, Medina A, Del Villar Guerra P, Molina Cambra A. Bayes to the Rescue: Continuous Positive Airway Pressure Has Less Mortality Than High-Flow Oxygen. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(2):e92–9.
9. Correspondence Respiratory support for. 2020;2600(20):30110.
10. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients with COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;1–2.
11. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(22):2435–41.
12. Rodriguez M, Thille AW, Boissier F, Veinstein A, Chatellier D, Robert R, et al. Predictors of successful separation from high-flow nasal oxygen therapy in patients with acute respiratory failure: a retrospective monocenter study. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1).
13. Beitzler JR. Lung protection in acute respiratory distress syndrome: What should we target? *Curr Opin Crit Care*. 2020;26(1):26–34.
14. Tusman G, Gogniat E, Madorno M, Otero P, Dianti J, Ceballos IF, et al.

- Effect of PEEP on dead space in an experimental model of ARDS. *Respir Care*. 2020;65(1):11–20.
15. Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(21):1997–2008.
 16. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1).
 17. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1311–8.
 18. Pelosi P, Rocco PRM, Gama de Abreu M. Close down the lungs and keep them resting to minimize ventilator-induced lung injury. *Crit Care*. 2018;22(1).
 19. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung.” *Intensive Care Med*. 2005;31(6):776–84.
 20. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2014;372(8):747–55.
 21. Samary CS, Santos RS, Santos CL, Felix NS, Bentes M, Barboza T, et al. Biological impact of transpulmonary driving pressure in experimental acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2015;123(2):423–33.
 22. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E. The LUNG SAFE study: A presentation of the prevalence of ARDS according to the Berlin Definition! *Crit Care*. 2016;20(1):268.
 23. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, 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 - J Am Med Assoc*. 2010;303(9):865–73.
 24. Mercat A, Richard JCM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2008;299(6):646–55.
 25. Bergez M, Fritsch N, Tran-Van D, Saghi T, Bounkim T, Gentile A, et al. PEEP titration in moderate to severe ARDS: plateau versus transpulmonary pressure. *Ann Intensive Care [Internet]*. 2019;9(1):81. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0554-3>
 26. Sahetya SK, Hager DN, Stephens RS, Needham DM, Brower RG. PEEP Titration to Minimize Driving Pressure in Subjects With ARDS: A Prospective Physiological Study. *Respir Care*. 2019;(C):respcare.07102.
 27. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, De Moraes Paisani D, Damiani LP, Guimarães HP, 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 - J Am Med Assoc.* 2017;318(14):1335–45.
- 28. Chu EK, Whitehead T, Slutsky AS. Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. *Crit Care Med.* 2004;32(1):168–74.
 - 29. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(October):S280–8.
 - 30. Pugliese F, Babetto C, Alessandri F, Ranieri VM. Prone Positioning for ARDS: Still misunderstood and misused. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 17):S2079–82.
 - 31. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159–68.
 - 32. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NKJ, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: Systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010;36(4):585–99.
 - 33. Hodgson CL, Tuxen D V., Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2011;15(3):1–9.
 - 34. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. 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 - J Am Med Assoc.* 2008;299(6):637–45.
 - 35. Medoff BD, Harris RS, Kesselman H, Venegas J, Amato MBP, Hess D. Use of recruitment maneuvers and high positive end-expiratory pressure in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2000;28(4):1210–6.
 - 36. Walkey AJ, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO, et al. Higher PEEP versus lower PEEP strategies for patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:S297–303.
 - 37. Nanchal RS, Truwit JD. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2019; 8(F1000 Faculty Rev):1959 Last updated: 22 NOV 2019
 - 38. Guérin C, Matthay MA. Acute cor pulmonale and the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):934–6.
 - 39. Papazian L, Bregeon F, Gaillat F, Thirion X, Roch A, Cortes E, et al. Inhaled NO and almitrine bismesylate in patients with acute respiratory distress syndrome: Effect of noradrenalin. *Eur Respir J.* 1999;14(6):1283–

9.

40. Bazin JE, Mansoor O, Thierry GiUart MD, Jean E. Bazin. Combined nitric oxide inhalation, prone positioning and almitrine infusion improve oxygenation in severe ARDS. Canadian Journal of Anaesthesia 1998; 45(5): 402-409.
41. Singh Y, Tissot C, Fraga M V., Yousef N, Cortes RG, Lopez J, et al. International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). Crit Care. 2020;24(1):1–16.
42. Pintado M-C, de Pablo R, Trascasa M, Milicua J-M, Sánchez-García M. Compliance-guided versus FiO₂ -driven positive-end expiratory pressure in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome according to the Berlin definition. Med Intensiva (English Ed. 2017;41(5):277–84.
43. Griffiths M, Fan E, Baudouin S V. New UK guidelines for the management of adult patients with ARDS. Thorax 2019; 74(10):931-933.
44. Brochard L, Hedenstierna G. Ten physiologic advances that improved treatment for ARDS. Intensive Care Med. 2016;42(5):814–6.