

VENTILACIÓN MECÁNICA EN COVID-19

Una aproximación práctica

WILLIAM CRISTANCHO GÓMEZ

Introducción

A finales de 2019, se reportó en la República Popular China, un grupo de casos de neumonía de causa no identificada en ese momento, que posteriormente se reconocería como Síndrome Respiratorio Agudo Severo del Coronavirus 2 (SARS-CoV2) (1-3). Esta entidad conocida más comúnmente como enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) (término aplicado a pacientes que tienen casos sintomáticos confirmados por laboratorio sin manifestaciones radiológicas aparentes) suele presentarse con un cuadro clínico de fiebre, dificultad respiratoria y tos, hallazgos semiológicos relevantes para orientar el diagnóstico, los que, aparecen entre los días 2 a 14 después de la exposición al virus (4). Las náuseas, el vómito y la diarrea son poco frecuentes y en la población general, se calcula que la cuarta parte puede al menos tener una enfermedad coexistente (por ejemplo, hipertensión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (5). En cuanto a las imágenes diagnósticas, un reporte del *China Medical Treatment Expert Group for Covid-19*, encontró en 1.099 pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio, que en las tomografías computarizadas (TC) que se realizaron en el momento del ingreso, el 86,2% revelaron resultados anormales. Los patrones más comunes en la TC de tórax fueron la opacidad en vidrio esmerilado (56.4%) y el sombreado parcheado bilateral (51.8%); no se encontraron anomalías radiográficas o de TC en 157 de 877 pacientes (17,9%) con enfermedad no grave y en 5 de 173 pacientes (2,9%) con enfermedad grave (5). Los reportes de laboratorio encontraron que al ingreso, la linfocitopenia estaba presente en el 83,2% de los pacientes, la trombocitopenia en el 36,2% y la leucopenia en el 33,7%. La mayoría de los pacientes tenían niveles elevados de proteína C reactiva; menos comunes fueron los niveles elevados de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatina quinasa y dímero-d. Los pacientes con enfermedad grave tenían anomalías de laboratorio más prominentes (incluyendo linfocitopenia y leucopenia) que aquellos con enfermedad no grave.

Ventilación Mecánica en pandemia

Desde la casuística reportada al inicio del brote, hasta tan sólo un poco más de dos meses después, las cifras de casos identificados como positivos y la presencia del virus en muchos países del planeta aumentó dramáticamente, por lo que, la organización Mundial

de la Salud (OMS) declaró el COVID-19 como una pandemia el 11 de marzo de 2020 (6). Esta declaración alertó principalmente a la comunidad científica, puesto que, desde los servicios sanitarios se conocen de primera mano las limitaciones asistenciales y administrativas que podrían derivarse de una propagación rápida y múltiple de la enfermedad, particularmente para el grupo de pacientes tributarios de atención en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), puesto que, la escasez de insumos y la carencia de suficientes UCIs y ventiladores mecánicos, son factores que probablemente tendrán que ver con el incremento de la mortalidad. La situación es tan grave que no sólo afecta a los países en vía de desarrollo, sino también, a países desarrollados que gozan de servicios de atención muy buenos para condiciones de “normalidad”. Varios países, pero no Estados Unidos, ya han experimentado una escasez de ventiladores. Los hospitales de atención aguda en los Estados Unidos actualmente tienen alrededor de 62.000 ventiladores de función completa y alrededor de 98.000 ventiladores básicos, con 8.900 adicionales en la Oficina de la Subsecretaria de Preparación y Respuesta de la Reserva Estratégica Nacional (7). Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades estiman que 2.4 millones a 21 millones de estadounidenses requerirán hospitalización durante la pandemia, y la experiencia en Italia ha sido que alrededor del 10 al 25% de los pacientes hospitalizados requerirán ventilación mecánica, en algunos casos durante varias semanas (8). Sobre la base de estas estimaciones, el número de pacientes que necesitan ventilación podría oscilar entre 1,4 y 31 pacientes por ventilador. Si será necesario racionar los ventiladores dependerá del ritmo de la pandemia y de cuántos pacientes necesiten ventilación al mismo tiempo, pero muchos analistas advierten que el riesgo es alto (9).

Pero, ¿Por qué la urgencia de contar con un número suficiente de ventiladores mecánicos? La respuesta es sencilla: El tratamiento actual del COVID-19 es básicamente de apoyo, y la insuficiencia respiratoria del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la principal causa de mortalidad (10). Los pacientes con enfermedad grave pueden desarrollar disnea e hipoxemia dentro de 1 semana después del inicio de la enfermedad, que puede progresar rápidamente a SDRA o falla orgánica terminal (11). Ahora bien, si se contara con suficiente cantidad de ventiladores, surge otra pregunta: ¿Quién manejará los ventiladores de manera óptima?, cuestionamiento que tiene una respuesta aparentemente sencilla: médicos intensivistas, fisioterapeutas y terapeutas respiratorios, junto con el apoyo del personal profesional y auxiliar de enfermería. Pero ¿Qué ocurriría si el número de profesionales es insuficiente?, sería como tener un automóvil costoso, pero sin gasolina. Entonces, las tareas son, fortalecer los conocimientos y habilidades del personal que actualmente labora en las UCIs, entrenar nuevos profesionales en el manejo ventilatorio y, tal vez lo más importante: Proteger al personal que diariamente se juega la vida realizando sus actividades, lo cual, en principio podría alcanzarse con el suministro de elementos de bioseguridad eficientes y probados,

porque, el autocuidado ya existe desde hace muchos años, es inherente al personal de salud.

Factores de riesgo entre SDRA, COVID 19 y muerte

La patogénesis del coronavirus aún no se comprende completamente. Se cree que la tormenta de citoquinas y la evasión viral de las respuestas inmunes celulares juegan un papel importante en la gravedad de la enfermedad (12). Los pacientes con neumonía por COVID-19 que desarrollan SDRA tienen neutrofilia significativamente más alta que los que no tienen SDRA, lo que quizás conduzca a la activación de neutrófilos para ejecutar una respuesta inmune contra el virus, y probablemente este hecho también contribuye a la tormenta de citoquinas. Esto puede explicar en parte la asociación positiva de fiebre alta y SDRA que se encuentra en las primeras etapas de COVID-19. Teniendo en cuenta que la edad avanzada está asociada con una disminución de la competencia inmune (13), se ha encontrado una asociación entre la edad avanzada con SDRA y muerte (14).

Wu C., y colaboradores (14) encontraron otros factores de riesgo relacionados con el desarrollo de SDRA y la progresión de SDRA a la muerte que incluyen además de la edad avanzada: hipertensión, diabetes, neutrofilia, disfunción orgánica múltiple y, trastornos de la coagulación. La fiebre alta (≥ 39 ° C) se asoció también con una mayor probabilidad de desarrollo de SDRA, pero se relacionó negativamente con la muerte, igual a lo descrito previamente por Schell-Chaple y colaboradores (15).

El virus es potencial productor de neumonía, la cual cursa con manifestaciones clínicas que incluyen fiebre, tos no productiva, disnea, mialgia, fatiga, recuentos leucocitarios normales o disminuidos y evidencia radiográfica de neumonía. La disfunción orgánica (Shock, SDRA, lesión cardíaca aguda y lesión renal aguda) y la muerte pueden ocurrir en casos severos (16).

Ventilación mecánica en COVID-19

Es muy probable que hace 53 años, en 1967, cuando Ashbaugh y colaboradores describieron por primera vez el SDRA (17) no imaginaron que estaban poniendo la primera piedra para la construcción de la Ventilación Mecánica (VM) moderna, puesto que, los avances conseguidos en este medio siglo han sido motivados –en gran parte- por la lucha contra el SDRA, síndrome que, acompaña al COVID-19 como una de las máximas manifestaciones de complicación, gravedad y muerte.

En ausencia de estudios específicos sobre el SDRA inducido por COVID-19, el manejo ventilatorio debe ser coherente con las pautas establecidas para el SDRA (18). La OMS ha publicado pautas similares para infecciones respiratorias graves por COVID-19 (19).

Una vez el paciente esté intubado, la VM debe aplicarse ventilación con protección pulmonar utilizando bajos volúmenes corrientes (4 a 6 mL/Kg de peso) ejerciendo monitoreo y control de la presión *plateau* manteniéndola por debajo de 30 cm de H₂O. El valor de *driving pressure* (Presión *plateau*-PEEP) debería situarse por debajo de 15 cm de H₂O, lo que, se ha asociado a una menor mortalidad (20). La titulación de la PEEP debe hacerse en función de la distensibilidad, oxigenación, espacio muerto y estado hemodinámico. También puede titularse la PEEP mediante la estimación de la presión transpulmonar con catéter esofágico o tomografía de impedancia eléctrica (21). Podría también titularse a partir de la fórmula ($DP=P_{plateau}-PEEP$) teniendo en cuenta que sea lógico el acoplamiento matemático fisiológico (lo que resultaría en una PEEP de 15 cm de H₂O si la Presión *plateau* es de 30 cm de H₂O). La titulación de PEEP requiere la consideración de los beneficios (reducción de atelectrauma y mejora del reclutamiento alveolar) frente a los riesgos (sobredistensión inspiratoria final que conduce a lesión pulmonar y mayor resistencia vascular pulmonar) (19).

Debe considerarse el bloqueo neuromuscular cuando se presente una significativa disincronía del ventilador a pesar de la sedación (18); también cuando a pesar de la sedación no se puede lograr de manera confiable la limitación del volumen corriente; o cuando se presenten hipoxemia o hipercapnia refractarias (19). Un ensayo encontró que esta estrategia mejoró la supervivencia en pacientes adultos con SDRA grave ($PaO_2/FiO_2 < 150$) sin causar debilidad significativa (22), pero los resultados de un ensayo reciente más grande encontraron que el uso del bloqueo neuromuscular con una estrategia de PEEP alta no se asoció con un beneficio de supervivencia en comparación con una estrategia de sedación ligera sin bloqueo neuromuscular (23).

Las maniobras de reclutamiento tienen poco valor (24), pero se pueden aplicar presiones moderadas de aproximadamente 30 cm H₂O durante 20-30 segundos en presencia de un médico para controlar la hemodinámica. Si no hay mejoría en la oxigenación o la presión de conducción, o si el paciente desarrolla hipotensión o barotrauma, las maniobras de reclutamiento deben interrumpirse.

Cuando la PaO_2/FiO_2 , a pesar de administrar altas concentraciones de O₂, es inferior a 150 es necesario colocar al paciente en decúbito prono lo antes posible y ventilar al paciente en esta posición al menos 16 horas. Los balances hídricos deberán ser negativos para evitar un exceso de líquidos en el pulmón (21)

La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) es limitada. En el ensayo EOLIA, el uso temprano de ECMO no mejoró significativamente la mortalidad a los 60 días en

pacientes con SDRA grave (26), pero cuando se usa como modalidad de rescate, ECMO podría ayudar a mejorar la supervivencia (27). Como antecedente, en pacientes con infección por Síndrome respiratorio de Oriente Medio, un tipo de coronavirus (MERS-CoV), la ECMO versus el tratamiento convencional se asoció con una reducción de la mortalidad en un estudio de cohorte (28). ECMO solo debe ofrecerse en centros expertos con un volumen de casos suficiente para mantener la experiencia y que puedan aplicar las medidas de prevención y control de infecciones requeridas para pacientes adultos y pediátricos con COVID-19 (29,30).

Otras medidas de soporte como el oxígeno nasal con cánula de alto flujo (CNAF) y la ventilación no invasiva (VNI) solo deben usarse en pacientes seleccionados con insuficiencia respiratoria hipoxémica y deben ser monitorizados estrechamente. En comparación con la oxigenoterapia estándar, la CNAF reduce discretamente la necesidad de intubación (31) pero podría retardarla al igual que la VNI, lo que agrega una variable en contra del paciente. Los pacientes con hipercapnia (exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva, edema pulmonar cardiogénico), inestabilidad hemodinámica, falla multiorgánica o estado mental anormal generalmente no deben recibir CNAF. Las pautas basadas en evidencia sobre CNAF no existen, y los informes sobre su uso en otros pacientes infectados con coronavirus son limitados (32). Todos los pacientes que reciben CNAF o VNI deben estar en un entorno monitorizado y atendidos por personal experimentado capaz de intubación endotraqueal en caso de que el paciente se deteriore agudamente o no mejore después de un breve ensayo (no más de 1 hora). Las guías de VNI no recomiendan el uso en la insuficiencia respiratoria hipoxémica (aparte del edema pulmonar cardiogénico e insuficiencia respiratoria postoperatoria) o enfermedad viral pandémica (en referencia a estudios de SARS e influenza pandémica) (33). Los riesgos incluyen además de la intubación tardía, la administración de grandes volúmenes corrientes y presiones transpulmonares perjudiciales. Los datos limitados sugieren una alta tasa de fracaso en pacientes con otras infecciones virales como MERS-CoV que reciben VNI (34).

Uso de un ventilador para varios pacientes

El interés en ventilar a múltiples pacientes con un ventilador ha sido propuesto por aquellos que desean ampliar el acceso a los ventiladores mecánicos durante la pandemia de COVID-19. Si bien, la propuesta es bien intencionada, no debería utilizarse, debido a múltiples razones en las que coinciden la *Society of Critical Care Medicine (SCCM)*, *American Association for Respiratory Care (AARC)*, *American Society of Anesthesiologists (ASA)*, *Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF)*, *American Association of Critical-Care*

Nurses (AACN), and American College of Chest Physicians (CHEST) (35) las que se transcriben a continuación por ser consideradas de interés para todos los cuidadores de la función respiratoria:

- Los volúmenes irían a los segmentos pulmonares más distensibles.
- La presión positiva al final de la espiración (PEEP), que es de importancia crítica en estos pacientes, sería imposible de manejar.
- Monitorear pacientes y medir la mecánica pulmonar sería desafiante, si no imposible.
- El monitoreo y manejo de alarmas no serían factibles.
- El manejo individualizado para la mejoría clínica o el deterioro sería imposible.
- En el caso de un paro cardíaco, sería necesario detener la ventilación de todos los pacientes para permitir el cambio a la ventilación con bolsa sin aerosolizar el virus y, se expondría a los trabajadores de la salud. Esta circunstancia también alteraría la dinámica de entrega de la respiración a los otros pacientes.
- El volumen agregado del circuito derrota la autocomprobación operacional (la prueba falla). Se requeriría que el clínico opere el ventilador sin una prueba exitosa, lo que aumentaría los errores en la medición.
- Se requeriría monitoreo externo adicional. El ventilador monitorea las presiones y volúmenes promedio.
- Incluso si todos los pacientes conectados a un solo ventilador tienen las mismas características clínicas al inicio, podrían deteriorarse y recuperarse a diferentes velocidades, y la distribución de gas a cada paciente sería desigual y sin supervisión. El paciente más enfermo obtendría el volumen corriente más pequeño y el paciente que mejora obtendría el volumen corriente más grande.
- Los mayores riesgos ocurren con el deterioro repentino de un solo paciente (p. Ej., Neumotórax, tubo endotraqueal acodado), lo que afectaría el resto de la ventilación distribuida a los otros pacientes.
- Finalmente, hay problemas éticos. Si el respirador puede salvar la vida de una sola persona, usándolo en más de un paciente a la vez se corre el riesgo de que el tratamiento falle para todos.

REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33
2. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause — China. January 5, 2020 (<https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>).

3. World Health Organization. Novel Coronavirus — China. January 12, 2020 (<https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>).
4. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>).
5. W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, L. Liu, H. et al., for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 Clinical. Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
6. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). 2020 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>).
7. Ventilator stockpiling and availability in the US. Baltimore: Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Center for Health Security, February 14, 2020 (<http://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/200214-VentilatorAvailability-factsheet.pdf>).
8. Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care (Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva [SIAARTI]). Clinical ethics recommendations for the allocation of intensive care treatments, in exceptional, resource-limited circumstances (<http://bit.ly/2x5mZ6Q>).
9. Kliff S, Satariano A, Silver-Greenberg J, Kulish N. There aren't enough ventilators to cope with the coronavirus. *New York Times*. March 18, 2020 (<https://www.nytimes.com/2020/03/18/business/coronavirus-ventilator-shortage.html>)
10. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; published online March 3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x.
11. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
12. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x
13. Goronzy JJ, Fang F, Cavanagh MM, Qi Q, Weyand CM. Naive T cell maintenance and function in human aging. *J Immunol*. 2015;194(9):4073-4080. doi:10.4049/jimmunol.1500046
14. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
15. Schell-Chaple HM, Puntillo KA, Matthay MA, Liu KD; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Body temperature and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Crit Care*. 2015;24(1):15-23. doi:10.4037/ajcc2015320

16. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published January 24, 2020]. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
17. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12;2(7511):319-23.
18. Goh K, Choong MC, Cheong EH, Kalimuddin S, Duu Wen S, Phua GC, Chan KS, Haja Mohideen S. Rapid Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome: Review of Current Understanding of Critical Illness from COVID-19 Infection. *Ann Acad Med Singapore*. 2020 Jan;49(1):1-9.
19. World Health Organisation. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Available at: [https://www.who.int/internalpublications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/internalpublications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed on 20 February 2020.
20. Amato M, Meade M, Slutsky A, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:747-55.
21. Gobierno de España, Ministerio de sanidad. Documento técnico Manejo clínico del COVID-19: unidades de cuidados intensivos. 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_uci_COVID-19.pdf
22. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16. Epub 2010/09/17. doi: 10.1056/NEJMoa1005372. PubMed PMID: 20843245.
23. National Heart, Lung, and Blood Institute PCTN, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(21):1997-2008. Epub 2019/05/22. doi: 10.1056/NEJMoa1901686. PubMed PMID: 31112383; PMCID: PMC6741345
24. Sahetya SK, Brower RG. Lung recruitment and titrated PEEP in moderate to severe ARDS: is the door closing on the open lung? *JAMA* 2017; 318: 1327–2
25. www.thelancet.com/respiratory. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30121-1).
26. Combes A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1965–1975.
27. Sameed M, Meng Z, Marciniak ET. EOLIA trial: the future of extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome therapy? *Breathe* 2019; 15: 244–246.
28. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):3. Epub 2018/01/14. doi: 10.1186/s13613-017-0350-x. PubMed PMID: 29330690; PMCID: PMC5768582.
29. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory

failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(5):488-96. Epub 2014/07/26. doi: 10.1164/rccm.201404-0630CP. PubMed PMID: 25062496.

30. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):163-72. Epub 2019/01/16. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30452-1. PubMed PMID: 30642776.
31. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50(2). Epub 2017/09/02. doi: 10.1183/13993003.02426-2016. PubMed PMID: 28860265.
32. Luo Y, Ou R, Ling Y, Qin T. [The therapeutic effect of high flow nasal cannula oxygen therapy for the first imported case of Middle East respiratory syndrome to China]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015;27(10):841-4. Epub 2016/05/03. PubMed PMID: 27132449.
33. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77. Epub 2017/01/20. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. PubMed PMID: 28101605.
34. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):389-97. Epub 2014/01/30. doi: 10.7326/M13-2486. PubMed PMID: 24474051.
35. Joint Statement on Multiple Patients Per Ventilator SCCM, AARC, ASA, APSF, AACN, and CHEST Share Unified Message. Disponible: <https://www.aarc.org/wp-content/uploads/2020/03/032620-COVID-19-press-release.pdf>