



## ORIGINAL

# Efecto de la ventilación mecánica en posición prona en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. Una revisión sistemática y metanálisis



J.A. Mora-Arteaga<sup>a,\*</sup>, O.J. Bernal-Ramírez<sup>b</sup> y S.J. Rodríguez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad del Rosario, Fundación Santa Fe de Bogotá-Hospital Universitario, Bogotá D.C., Colombia

<sup>b</sup> Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Clínica Nueva-Hospital de Suba, Bogotá D.C., Colombia

<sup>c</sup> Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Clínica Nueva-Hospital Universitario la Samaritana, Bogotá D.C., Colombia

Recibido el 12 de septiembre de 2014; aceptado el 4 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 17 de enero de 2015

### PALABRAS CLAVE

Síndrome de dificultad respiratoria del adulto;  
Posición prona;  
Metanálisis

### Resumen

**Introducción:** La ventilación en posición prona ha demostrado mejorar la oxigenación y la mecánica pulmonar en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. Nosotros evaluamos si la posición prona disminuye el riesgo de mortalidad en pacientes adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda vs. ventilación en posición supina.

**Metodología:** Se realizó un metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados que compararon pacientes en posición prona vs. supina. Se realizó una búsqueda en Pubmed, Embase, Cochrane Library y LILACS. Se evaluó mortalidad, estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica y efectos adversos.

**Resultados:** Siete ensayos clínicos controlados aleatorizados (2.119 pacientes) fueron incluidos en el análisis. La posición prona mostró una tendencia no significativa a disminuir la mortalidad (OR: 0,76; IC 95%: 0,54-1,06;  $p=0,11$ ;  $I^2$  63%). Al estratificar por subgrupos se encontró una disminución significativa en el riesgo de mortalidad en los pacientes ventilados con volumen corriente bajo (OR: 0,58; IC 95%: 0,38-0,87;  $p=0,009$ ;  $I^2$  33%), pronación prolongada (OR: 0,6; IC 95%: 0,43-0,83;  $p=0,002$ ;  $I^2$  27%), instauración antes de 48 h de evolución de la enfermedad (OR: 0,49; IC 95%: 0,35-0,68;  $p=0,0001$ ;  $I^2$  0%) e hipoxemia severa (OR: 0,51; IC 95%: 0,36-1,25;  $p=0,0001$ ;  $I^2$  0%). Los efectos adversos relacionados con la pronación fueron el desarrollo de úlceras por presión y obstrucción del tubo orotraqueal.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [javiandrem@yahoo.com](mailto:javiandrem@yahoo.com) (J.A. Mora-Arteaga).

**Conclusiones:** La ventilación en posición prona es una estrategia segura y disminuye la mortalidad en los pacientes con compromiso severo de la oxigenación, debe ser instaurada tempranamente, durante periodos prolongados y asociada a una estrategia de ventilación protectora.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Respiratory distress syndrome, adult;  
Prone position;  
Meta-analysis

## The effects of prone position ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and metaanalysis

### Abstract

**Introduction:** Prone position ventilation has been shown to improve oxygenation and ventilatory mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome. We evaluated whether prone ventilation reduces the risk of mortality in adult patients with acute respiratory distress syndrome versus supine ventilation.

**Methodology:** A metaanalysis of randomized controlled trials comparing patients in supine versus prone position was performed. A search was conducted of the Pubmed, Embase, Cochrane Library, and LILACS databases. Mortality, hospital length of stay, days of mechanical ventilation and adverse effects were evaluated.

**Results:** Seven randomized controlled trials (2,119 patients) were included in the analysis. The prone position showed a nonsignificant tendency to reduce mortality (OR: 0.76; 95%CI: 0.54 to 1.06;  $P = .11$ ,  $I^2$  63%). When stratified by subgroups, a significant decrease was seen in the risk of mortality in patients ventilated with low tidal volume (OR: 0.58; 95%CI: 0.38 to 0.87;  $P = .009$ ,  $I^2$  33%), prolonged pronation (OR: 0.6; 95%CI: 0.43 to 0.83;  $p = .002$ ,  $I^2$  27%), start within the first 48 hours of disease evolution (OR 0.49; 95%CI 0.35 to 0.68;  $P = .0001$ ,  $I^2$  0%) and severe hypoxemia (OR: 0.51; 95%CI: 0.36 to 1.25;  $P = .0001$ ,  $I^2$  0%). Adverse effects associated with pronation were the development of pressure ulcers and endotracheal tube obstruction.

**Conclusions:** Prone position ventilation is a safe strategy and reduces mortality in patients with severely impaired oxygenation. It should be started early, for prolonged periods, and should be associated to a protective ventilation strategy.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

## Introducción

Los estudios clínicos han mostrado que los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) representan aproximadamente el 5% de todos los pacientes hospitalizados con ventilación mecánica<sup>1</sup>. La mayoría de los estudios han mostrado que los pacientes con SDRA leve ( $PaO_2/FiO_2$  200-300) son solo un 25% de los casos y el restante 75% corresponde a pacientes con SDRA moderado o severo<sup>1,2</sup>. El SDRA es asociado con una mortalidad hospitalaria de aproximadamente un 40%<sup>2,3</sup>. La mortalidad varía de acuerdo a la severidad del déficit de oxigenación. En el estudio clínico de la definición de Berlín, la mortalidad fue del 27% en pacientes con SDRA leve, del 32% en moderado y del 45% en aquellos con SDRA severo<sup>4</sup>. Aunque el deterioro en el nivel de oxigenación es un factor de riesgo de mortalidad para SDRA, los pacientes generalmente mueren por falla orgánica multisistémica y solo una minoría (13-19%) mueren por hipoxemia refractaria<sup>3,5</sup>. A pesar de que la mortalidad ha decaído en las últimas décadas, probablemente debido a la implementación de la estrategia de ventilación protectora (volumen corriente bajo, nivel óptimo de PEEP y limitación de la presión meseta), al reducir la lesión pulmonar asociada a la ventilación mecánica<sup>6,7</sup> esta ha permanecido

estable en los últimos años<sup>2,3,5</sup>, sin lograr un descenso adicional en este grupo de pacientes, por lo cual es necesario e imperativo encontrar otras estrategias o tratamientos que logren disminuir la mortalidad de forma significativa<sup>7</sup>.

La ventilación mecánica en posición prona ha sido usada desde hace varias décadas en pacientes con SDRA con el objetivo de mejorar la oxigenación<sup>8</sup>. En la actualidad, es claramente reconocido que la pronación se asocia con una mejoría importante de los índices de oxigenación al ser comparada con la posición supina; además, en diversos estudios tanto en animales como en humanos, se ha encontrado que la posición prona puede reducir la lesión pulmonar asociada a la ventilación<sup>9</sup>. Hasta el momento, han sido realizados varios ensayos clínicos con el objetivo de extrapolar al campo clínico estos resultados<sup>10-15</sup>, pero ninguno de ellos ha mostrado con claridad un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes<sup>16</sup>. De igual forma, los metanálisis y revisiones sistemáticas realizadas únicamente habían sugerido una tendencia a disminuir la mortalidad en los pacientes con compromiso severo de la oxigenación<sup>5,9,17-23</sup>. Sin embargo, desde la realización del primer ensayo clínico<sup>10</sup> hasta el más reciente<sup>16</sup>, se hicieron cambios importantes en la estrategia de ventilación y pronación, los cuales fueron plasmados en el último estudio

realizado por Guérin et al.<sup>16</sup> el cual mostró un impactante beneficio en la supervivencia de los pacientes que fueron pronados, con una reducción absoluta del riesgo de mortalidad del 37%.

En vista de que existen pocas estrategias que han impactado en la supervivencia de los pacientes con SDRA, es importante el hecho de que la ventilación en posición prona haya reaparecido con resultados contundentes. Sin embargo, dados los cambios en la estrategia de pronación y los criterios de inclusión de los pacientes en los últimos estudios, planteamos la necesidad de determinar cuál es el impacto real de la pronación y cuál o cuáles son los grupos de pacientes que se benefician de la misma. Por lo tanto, se realizó un metanálisis cuyo objetivo primario fue evaluar si la ventilación en prono reduce la mortalidad en pacientes con SDRA en comparación con la ventilación tradicional en posición supina. El objetivo secundario fue describir los grupos de pacientes con un impacto positivo en la supervivencia y las características de esta estrategia ventilatoria que deben ser implementadas durante su ejecución (momento de inicio, duración diaria, estrategias de manejo asociadas, entre otros). Finalmente, con los resultados obtenidos, es posible dar unas recomendaciones basadas en la evidencia sobre el uso de la ventilación en prono en los pacientes con SDRA.

## Materiales y métodos

### Tipo de estudios

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados que compararon la ventilación mecánica en posición prona vs. ventilación mecánica convencional en posición supina en pacientes adultos que cumplieran con los criterios de la definición de Berlín para SDRA<sup>4</sup>. También se incluyeron los pacientes que eran clasificados en el grupo de lesión pulmonar aguda ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 200-300 mmHg) según la Conferencia del Consenso Americano-Europeo de SDRA de 1994<sup>24</sup>.

### Tipo de pacientes

Se incluyeron estudios que evaluaron a pacientes mayores de 16 años, que cumplan con los criterios diagnósticos de SDRA, que comparen resultados entre ventilación en posición prona vs. ventilación en posición supina y evalúen mortalidad.

Se excluyeron estudios que evaluaron población pediátrica (< 16 años) o fueron realizados en animales o utilizaron ventilación en APRV, VAFO y óxido nítrico inhalado.

### Intervenciones y desenlaces

Las intervenciones evaluadas fueron ventilación en posición prona y ventilación convencional en posición supina.

1. Los desenlaces evaluados fueron:
  1. Mortalidad al tiempo máximo de seguimiento.
  2. Estancia en cuidado intensivo (días).
  3. Días de ventilación mecánica
  4. Efectos adversos y complicaciones

- Neumonía asociada a la ventilación mecánica
- Extubación accidental o no planeada
- Desplazamiento del tubo o intubación selectiva
- Obstrucción del tubo
- Aparición de úlceras de presión
- Neumotórax durante la pronación
- Pérdida de acceso venoso

Los desenlaces se estratificaron por subgrupos de pacientes y fueron predefinidos teniendo en cuenta el grado de hipoxemia<sup>4</sup>, el uso de ventilación protectora<sup>6</sup>, el tiempo de evolución del SDRA y el tiempo diario de pronación<sup>10,20,25</sup>. Estos factores probablemente son determinantes en los resultados de la ventilación en prono<sup>9,17,18,21,22,26-32</sup>. Los subgrupos fueron estratificados así:

- 1 Grado de severidad del SDRA (clasificación de Berlín)
  - SDRA leve ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 200-300 mmHg)
  - Moderado ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 100-200 mmHg)
  - Severo ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mmHg)
- 2 Duración diaria de pronación
  - Inferior a 12 h/día
  - Superior a 12 h/día
- 3 Inicio de pronación y tiempo de evolución del SDRA
- 4 Volumen corriente usado
  - Menor de 8 cc/kg de peso ideal
  - Mayor de 8 cc/kg de peso ideal

### Estrategia de búsqueda de la literatura

Se realizó una búsqueda electrónica de la literatura en Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library y LILACS. Se combinaron términos Mesh y palabras clave: «Prone Position»[Mesh], «Prone Positioning», «Respiratory Distress Syndrome, Adult»[Mesh], «Acute Respiratory Distress Syndrome», «ARDS», «Acute Respiratory Failure», «Acute Lung Injury», «Clinical Trial» [Publication Type], «Controlled Clinical Trial» [Publication Type], «Randomized Controlled Trial» [Publication Type], «Clinical Trials as Topic»[Mesh], «Comparative Study» [Publication Type], «Multicenter Study» [Publication Type], «Multicenter Studies as Topic»[Mesh]. La búsqueda se limitó al periodo comprendido entre el 1 de enero de 1974 hasta el 31 de diciembre de 2013, sin restricciones de idioma.

### Extracción y análisis de datos

#### Identificación de ensayos y extracción de datos

Dos autores (J. Mora y O. Bernal) independientemente tamizaron los títulos y *abstracts* identificados con la búsqueda, seleccionando los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión descritos. Se extrajo la información relacionada con el diseño del estudio, el método de aleatorización, el cegamiento de la asignación, las características de los participantes, los criterios de inclusión y exclusión, intervenciones y resultados. Cualquier desacuerdo fue resuelto con la revisión de la información por un tercer revisor (S. Rodríguez).

### Evaluación de la calidad

Utilizamos el instrumento de evaluación recomendada por *The Cochrane Collaboration*<sup>33</sup> para evaluar el riesgo de sesgo respecto a:

1. Generación aleatoria de la secuencia.
2. Ocultación de la asignación.
3. Cegamiento de los participantes y evaluadores.
4. Resultados incompletos
5. Notificación selectiva de los resultados
6. Otras fuentes de sesgo.

### Análisis estadístico

Los datos de los estudios incluidos se analizaron cualitativa y cuantitativamente por población, intervención y resultado. Se utilizó el software estadístico *RevMan 5.2* de distribución gratuita en «*Cochrane Informatics and Knowledge Management Department*» (<http://tech.cochrane.org/>). Los resultados se cuantificaron y analizaron por intención de tratar; la heterogeneidad relativa se midió mediante el  $I^2$ ; su significación estadística se examinó mediante un test ji al cuadrado. Para los resultados dicotómicos se calculó el odds ratio (OR) con el método de Mantel-Haenszel y un modelo de efectos aleatorios. Para las variables continuas se calculó la diferencia de medias mediante el método de varianza inversa con un modelo de efectos aleatorios. El sesgo de publicación fue evaluado mediante el análisis gráfico de *funnel plot* y se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la certidumbre de los resultados.

El protocolo del estudio no fue registrado.

### Resultados

En total se encontraron 371 referencias bibliográficas: en Pubmed 134, EMBASE 160, Cochrane Library 62 y LILACS 15. Se descartaron 124 por duplicidad. Se revisaron completamente 22 referencias, 7 de las cuales cumplieron con los criterios de inclusión del estudio (fig. 1).

### Características de los estudios

El número total de pacientes fue 2.119, de los cuales 1.088 fueron ventilados en posición prona y 1.031 en posición supina. El periodo de reclutamiento de 4 estudios<sup>10,12,13,15</sup> precedió a la publicación de los resultados del trabajo del *ARDS network*<sup>6</sup> (el cual mostró una reducción en el riesgo de mortalidad en pacientes ventilados con un volumen corriente bajo). En general, estos estudios utilizaron volúmenes corrientes mayores que los recomendados actualmente.

La severidad de la enfermedad y el riesgo de mortalidad predicha por SAPS II fueron similares en los 7 estudios. En los 4 estudios más recientes se incluyeron únicamente pacientes con  $PaO_2/FiO_2 < 200$ , es decir, con un compromiso más severo en la oxigenación<sup>11,12,14,16</sup>. Igualmente, el número de horas al día de pronación se incrementó (de 7-11 h a 17-20 h/día). Los cambios en el protocolo de la ventilación mecánica también se relacionaron con una línea de tiempo, observándose que los 3 estudios que iniciaron el periodo de reclutamiento después de publicado el trabajo del grupo *ARDS network*<sup>6</sup> utilizaron un volumen corriente entre 6-8 cc/kg<sup>11,14-16</sup>. La

PEEP administrada en general fue baja. No se encontró un protocolo único para decidir el momento para suspender la pronación. En la tabla 1 se muestran las características generales de los estudios.

### Evaluación del riesgo de sesgo

Todos los estudios incluidos fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados. La asignación de la aleatorización fue central mediante teléfono o sobres sellados y opacos. Dada la naturaleza de la intervención que se evaluó, no fue posible cegar a los pacientes ni al equipo médico tratante, sin embargo, no se consideró que esto haya influido en los resultados. Además, a excepción de un estudio<sup>13</sup>, el grupo que manejaba la información de los pacientes y los resultados del análisis fue independiente y estuvo cegado de los grupos de tratamiento. No se reportaron pérdidas significativas en los estudios; las exclusiones después de la aleatorización también fueron escasas (principalmente por rechazo secundario del consentimiento y error en la inclusión). Tres estudios fueron terminados prematuramente<sup>10-12</sup>, por lo que no se logró obtener una muestra adecuada para determinar probables diferencias con un poder estadístico óptimo.

### Posición prona y mortalidad

#### Mortalidad global

En el grupo prono se presentaron 456 eventos (41,9%) y en el grupo supino 483 (46,8%), con un OR de 0,76 (IC 95%: 0,54-1,06;  $p=0,11$ ;  $I^2$  63%), mostrando una tendencia en favor del grupo prono, pero sin significación estadística (fig. 2). Dado que los estudios tienen periodos de seguimiento diferentes y para el resultado global se tomó el reporte final de los eventos al finalizar este periodo, se estratificaron y evaluaron los resultados en diferentes periodos de tiempo: a 28 días (OR: 0,73; IC 95%: 0,41-1,32;  $p=0,3$ ;  $I^2$  85%), a 90 días (OR: 0,64; IC 95%: 0,29-1,40;  $p=0,26$ ;  $I^2$  84%), a 180 días (OR: 0,97; IC 95%: 0,67-1,40;  $p=0,26$ ;  $I^2$  28%) y mortalidad en cuidado intensivo (OR: 0,86; IC 95%: 0,61-1,22;  $p=0,4$ ;  $I^2$  31%), sin encontrar diferencias significativas en cada uno de los grupos.

#### Mortalidad y ventilación protectora

Al evaluar la asociación entre mortalidad y el volumen corriente administrado, se estratificó en 2 grupos en relación con la utilización de volumen corriente bajo como parte de una estrategia de ventilación protectora y los que utilizaron un volumen corriente alto el cual parece estar relacionado con el desarrollo de lesión pulmonar asociada a la ventilación. Cuatro estudios<sup>11,14-16</sup> utilizaron un volumen corriente  $\leq 8$  cc/kg de peso ideal, mostrando una disminución del riesgo de mortalidad del 36% (OR: 0,58; IC 95%: 0,38-0,87;  $p=0,009$ ;  $I^2$  33%), hallazgo que no fue observado al utilizar un volumen corriente  $> 8$  cc/kg de peso ideal (OR: 1,01; IC 95%: 0,77-1,32;  $p=0,94$ ;  $I^2$  18%) (fig. 3).

#### Mortalidad y número de horas al día de pronación

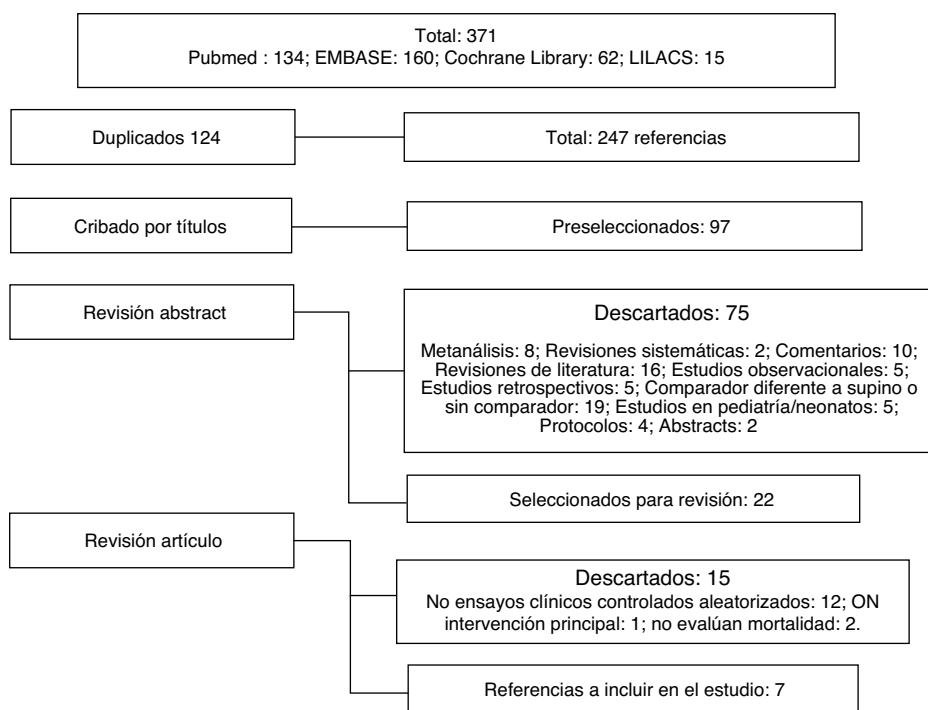
Todos los estudios reportaron y analizaron los datos respecto a la duración de la pronación. En los 4 estudios más recientes<sup>11,12,14,16</sup> se incrementó el número de horas al día (18 h en promedio), lo que se tradujo en una disminución

**Tabla 1** Resumen de las características de los estudios

Estudio/Características	Gatinoni et al., 2001	Guerin et al., 2004	Voggenreiter et al., 2005	Mancebo et al., 2006	Fernández et al., 2008	Taccone et al., 2009	Guérin et al., 2013
<i>Total pacientes (N.o)</i>	304	791	40	136	40	342	466
<i>Periodo reclutamiento</i>	Diciembre 1996-Octubre 1999	Diciembre 1998-Diciembre 2002	Septiembre 1999-Septiembre 2001	Diciembre 1998-Septiembre 2002	Septiembre 2003-2004	Febrero 2004-Octubre 2008	Enero 2008-Julio 2011
<i>Periodo de seguimiento</i>	180 días	90 días	90 días	Hasta egreso hospitalario	60 días	180 días	90 días
<i>Criterios inclusión</i>	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 con PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 con PEEP ≥ 10 cmH <sub>2</sub> O, PAOP ≤ 18 mmHg	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300, tiempo esperado de ventilación mecánica > 48 h	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 con PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 con PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O, PAOP ≤ 18 mmHg	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 con PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O, PAOP ≤ 18 mmHg	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 con PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O, PAOP ≤ 18 mmHg	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 con PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O, PAOP ≤ 18 mmHg	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 150 con PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O, VT 6 cc/kg
<i>Edad promedio (años)</i>	58	62,2	41,5	54	54,6	60	59
<i>Severidad (medias)</i>							
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	127,4	152,5	221,5	146,5	155,5	113	100
APACHE II	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
SAPS II	40	45,6	NR	40,5	38,3	41	46
SOFA	NR	NR	11,5	NR	9,3	6,8	10
<i>Ajustes ventilador</i>							
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	9,65	7,7	11,5	12,4	13,2	10	10
Volumen corriente (cc/kg)	10,3	8,1	8	8,5	7,3	8	6,1
<i>Posición prona</i>							
Tiempo previo a pronación (horas)	NR	50,8	< 96	21,3	< 48	< 72	33
Horas al día pronación	7	8,6	11	17	20	18	17
Días totales de pronación	10	4,1	7	10,1	NR	8,4	4

Criterios de suspensión de pronación	Completar 10 días	Mejoría de $PaO_2/FiO_2 > 30\%$ con $FiO_2 < 60\%$ y $PEEP < 8\text{cmH}_2\text{O}$ ; no sepsis o resolución de causa de falla ventilatoria	$PaO_2/FiO_2 > 300$ durante más de 48 h	Inicio de <i>weaning</i> ventilatorio	$PaO_2/FiO_2 > 250$ con $PEEP < 8\text{cmH}_2\text{O}$ durante más de 12 h	Resolución de falla ventilatoria y/o 28 días desde ingreso al estudio	$PaO_2/FiO_2 > 150$ , $PEEP < 10\text{cmH}_2\text{O}$ y $FiO_2 < 0,6$
<i>Metodología</i>							
Ocultamiento de asignación	Sí, asignación central por teléfono	Sí, asignación mediante sobres sellados y opacos	Sí, asignación central por teléfono	Sí, asignación mediante sobres sellados y opacos	Sí, asignación central por <i>call center</i>	Sí, asignación central por teléfono	Sí, asignación central con sistema basado en la web
Exclusiones después de aleatorización	Sí, un paciente en cada grupo	Sí, 7 pacientes grupo supino y 4 en grupo prono	No	Sí, 2 pacientes grupo supino y 4 pacientes grupo prono	No	Sí, un paciente en cada grupo	Sí, 5 pacientes grupo supino y 3 pacientes grupo prono
Pérdidas	No	Sí, un paciente en cada grupo	No	Sí, 2 pacientes grupo prono y uno en grupo supino	Sí, un paciente en cada grupo	Sí, 2 pacientes en cada grupo	No
«Crossover» supino a prono	Sí, 12 pacientes	Sí, 81 pacientes	No	Sí, 5 pacientes	Sí, 2 pacientes	Sí, 20 pacientes	No
Terminación prematura	Sí	No	No	Sí	Sí	No	No

NR: no reportado; PAOP: presión de oclusión de la arteria pulmonar;  $PaO_2/FiO_2$ : relación entre presión arterial de oxígeno sobre fracción inspiratoria de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración; VT: volumen tidal o corriente.



**Figura 1** Proceso de selección de estudios. ON: óxido nítrico.

significativa del riesgo del evento en favor del grupo de pacientes que fueron pronados durante más de 12 h (OR: 0,6; IC 95%: 0,43-0,83;  $p = 0,002$ ;  $I^2$  27%) (fig. 4).

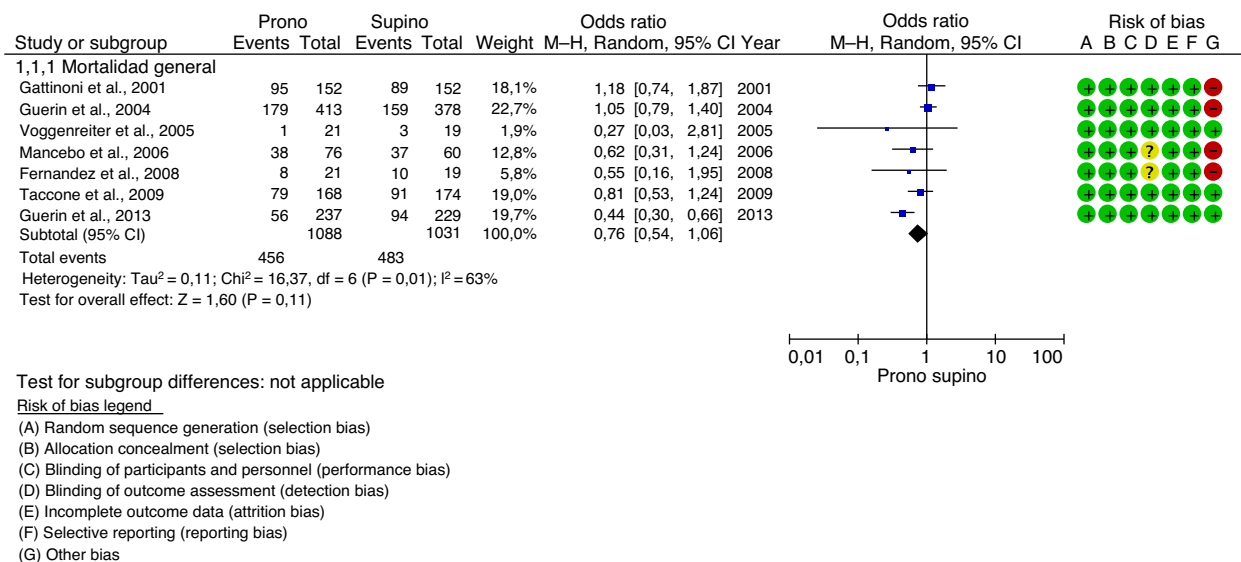
ventilación mecánica, con una OR de 0,49 (IC 95%: 0,35-0,68,  $p = 0,0001$ ;  $I^2$  0%) (fig. 5).

**Mortalidad e inicio de pronación**

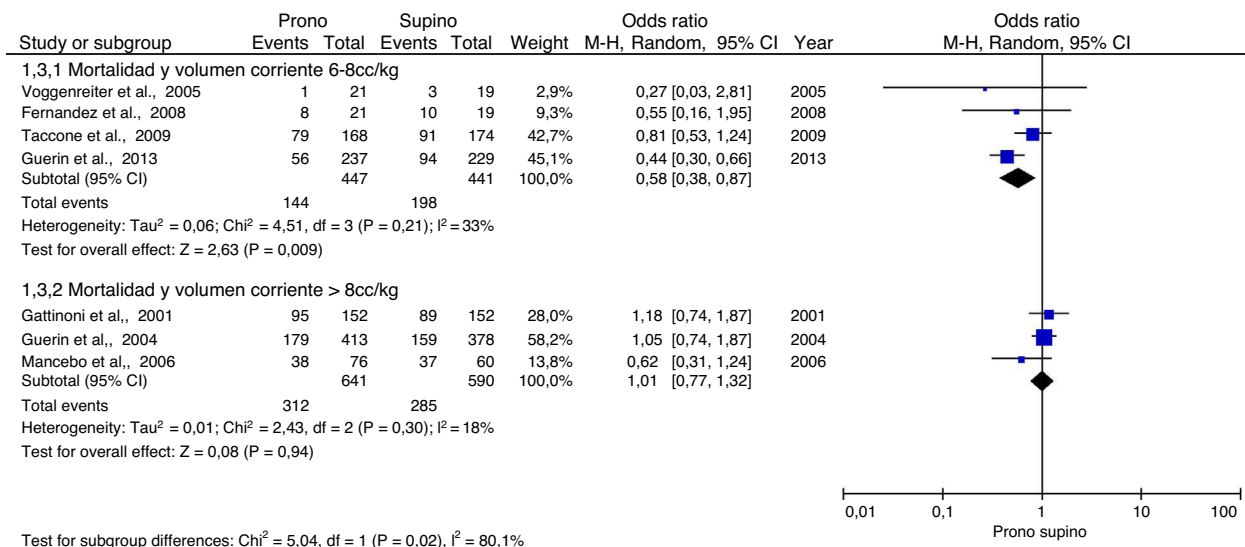
Así como el número de horas al día de pronación es importante, también parece serlo el momento en que se prona a los pacientes, encontrando un mayor beneficio si estos son pronados en las primeras 48h después de iniciada la

**Mortalidad y severidad de la hipoxemia**

Los estudios fueron estratificados según la severidad de la hipoxemia en moderada ( $PaO_2/FiO_2$ : 100-200) y severa ( $PaO_2/FiO_2 < 100$ ). Taccone et al. estratificaron la población en estos 2 grupos, por lo cual sus datos fueron tomados separadamente para el análisis. El estudio de Voggenreiter et al. reportó pacientes con una  $PaO_2/FiO_2 > 200$ . Cinco



**Figura 2** Mortalidad global y riesgo de sesgo. Se evaluó la mortalidad hasta finalizar el periodo de seguimiento de cada estudio. El riesgo de sesgo de cada estudio fue valorado como alto (-), intermedio (?) y bajo (+).



**Figura 3** Mortalidad y ventilación protectora. La pronación muestra un efecto protector en pacientes que son ventilados con un volumen corriente < 8cc/kg de peso ideal.

estudios<sup>10-14</sup> informaron de pacientes con hipoxemia moderada y 2 estudios<sup>14,16</sup> hipoxemia severa. Al realizar el metanálisis, el grupo con un compromiso severo de la oxigenación mostró un claro beneficio con la pronación (OR: 0,51; IC 95%: 0,36-1,25; p = 0,0001; I<sup>2</sup> 0%) (fig. 6).

**Posición prona, estancia en cuidado intensivo y días de ventilación mecánica**

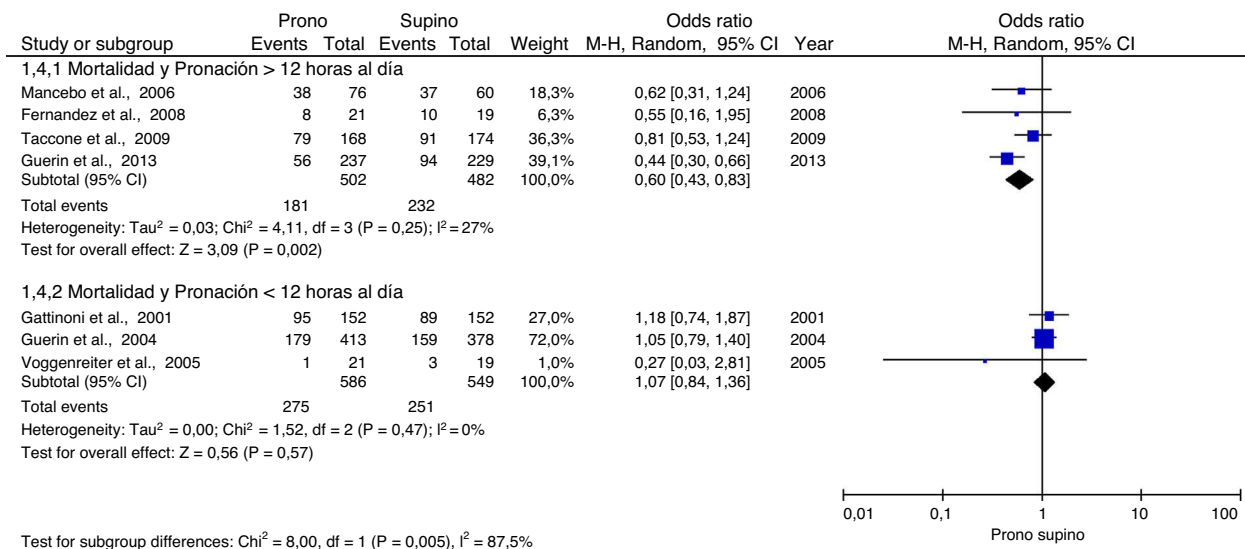
Cuatro estudios reportaron estancia en cuidado intensivo<sup>11,12,14,16</sup> y 5 estudios<sup>11,13-16</sup> registraron días de ventilación mecánica. En ambos casos se excluyó un estudio del análisis<sup>14</sup> por utilizar unidades de medida diferentes. El estudio de Guérin et al.<sup>16</sup> reportó los resultados en subgrupos de supervivientes y no supervivientes. No se encontraron diferencias en los resultados entre los 2 grupos estudiados

(estancia en unidad de cuidado intensivo: diferencia de medias -0,05; IC 95%: -2,98-2,89; p = 0,00001; I<sup>2</sup> 95% y días de ventilación mecánica: diferencia de medias -1,19; IC 95%: -2,74-0,35; p = 0,00001; I<sup>2</sup> 91%) (fig. 7).

**Posición prona y efectos adversos**

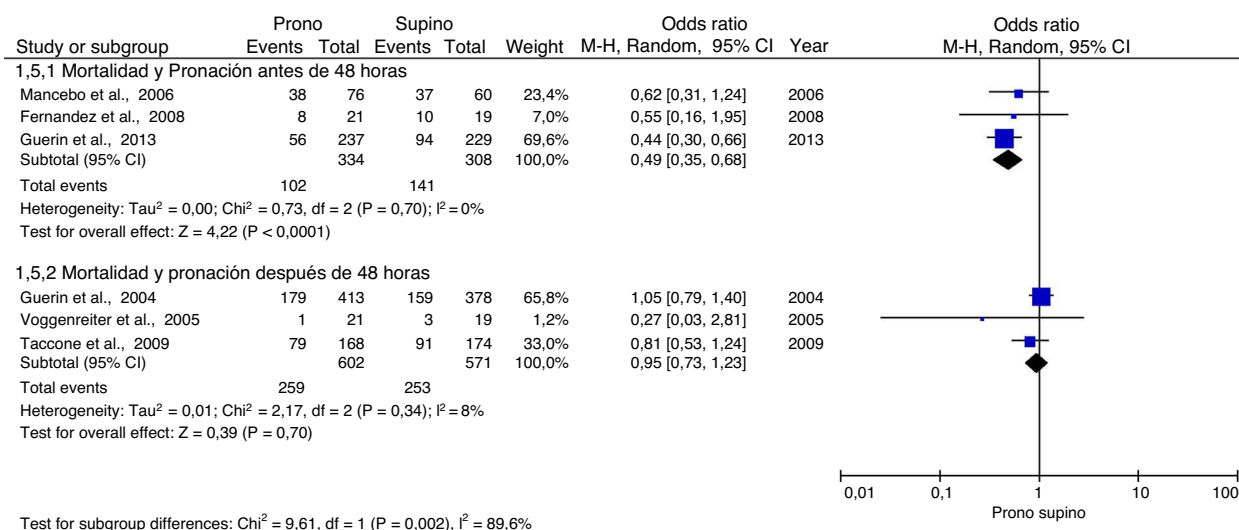
Las úlceras por presión (34%) fue el evento adverso más frecuentemente encontrado, seguido por la neumonía asociada a la ventilación mecánica (21,4%), obstrucción del tubo orotraqueal (14,6%), extubación accidental (10,9%), pérdida del acceso venoso (10,9%), neumotórax (5,8%) y desplazamiento del tubo orotraqueal (3,7%).

La posición prona se relacionó con un riesgo mayor y estadísticamente significativo de presentar obstrucción del tubo orotraqueal (OR: 2,19; IC 95%: 1,55-3,09; p < 0,0001; I<sup>2</sup> 0%) y



**Figura 4** Mortalidad y horas diarias de pronación. Se encontraron diferencias significativas que favorecen al grupo que se pronó durante mas de 12 h al día.





**Figura 5** Mortalidad y tiempo de inicio de pronación. La pronación dentro de las primeras 48 h se asocia a disminución del riesgo de muerte.

el desarrollo de úlceras por presión (OR: 1,53; IC 95%: 1,21-1,94; p=0,0003; I<sup>2</sup> 0%). En los demás eventos descritos no se encontraron diferencias (fig. 8).

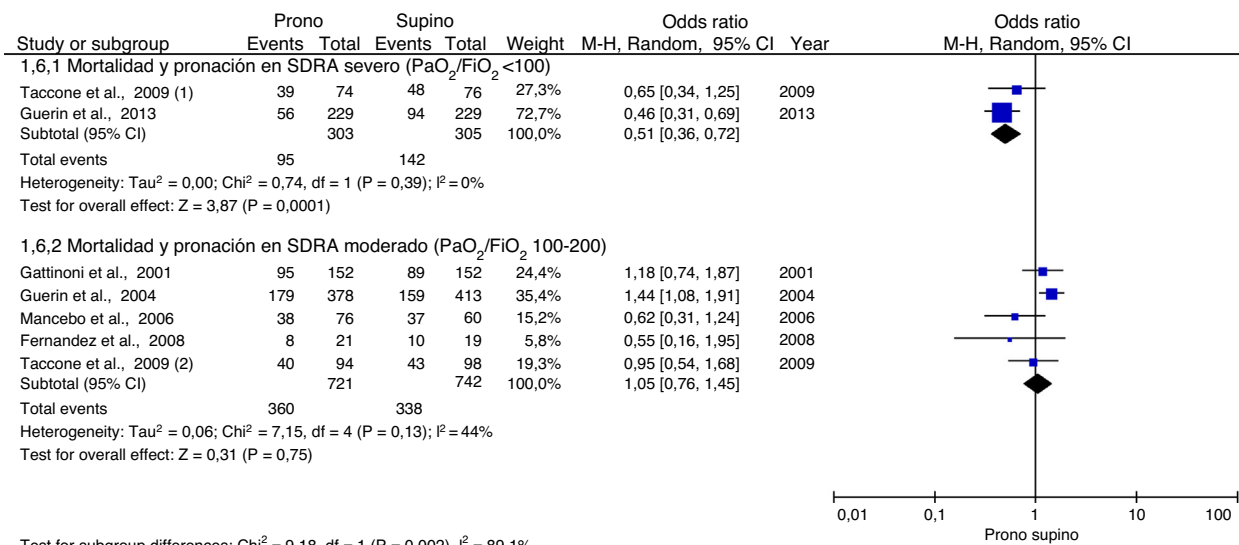
**Evaluación sesgo de publicación**

En la inspección visual del grafico de *funnel plot* no hay evidencia de sesgo de publicación (fig. 9)

**Discusión**

El objetivo primario de nuestro estudio fue evaluar el impacto de la ventilación mecánica en posición prona sobre la mortalidad en pacientes con SDRA. Al evaluar los

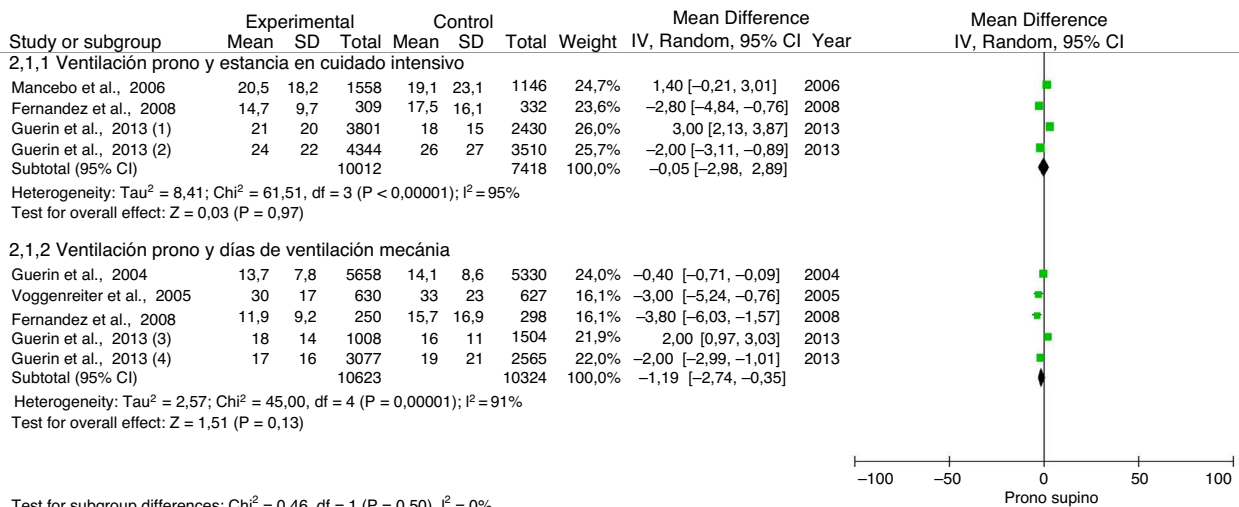
resultados de forma global, encontramos una tendencia no significativa a disminuir el riesgo de mortalidad en favor del grupo prono. Pero al analizar individualmente los estudios, encontramos que los ensayos clínicos más recientes<sup>11,12,14,16</sup> incorporaron algunos cambios tanto en los criterios de inclusión como en el protocolo de pronación basados en el análisis de las probables causas de los resultados desfavorables en los primeros estudios<sup>10,13,15</sup>: primero, la inclusión de pacientes más severamente comprometidos con un nivel de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200; segundo, la prolongación del tiempo de pronación durante un periodo > 16 h seguidas al día; tercero, la utilización de estrategias de ventilación protectora con un volumen corriente < 8 cc/kg de peso ideal, mantener una presión meseta < 30 cmH<sub>2</sub>O y la titulación de un nivel



**Footnotes**

- (1) Subgrupo hipoxemia severa
- (2) Subgrupo hipoxemia moderada

**Figura 6** Mortalidad y severidad de hipoxemia. Taccone et al. estratificaron a los pacientes en hipoxemia moderada y severa. Se tomaron los datos de cada grupo por separado para el análisis.



## Footnotes

- (1) No sobrevivientes  
 (2) Sobrevivientes  
 (3) Sobrevivientes  
 (4) No sobrevivientes

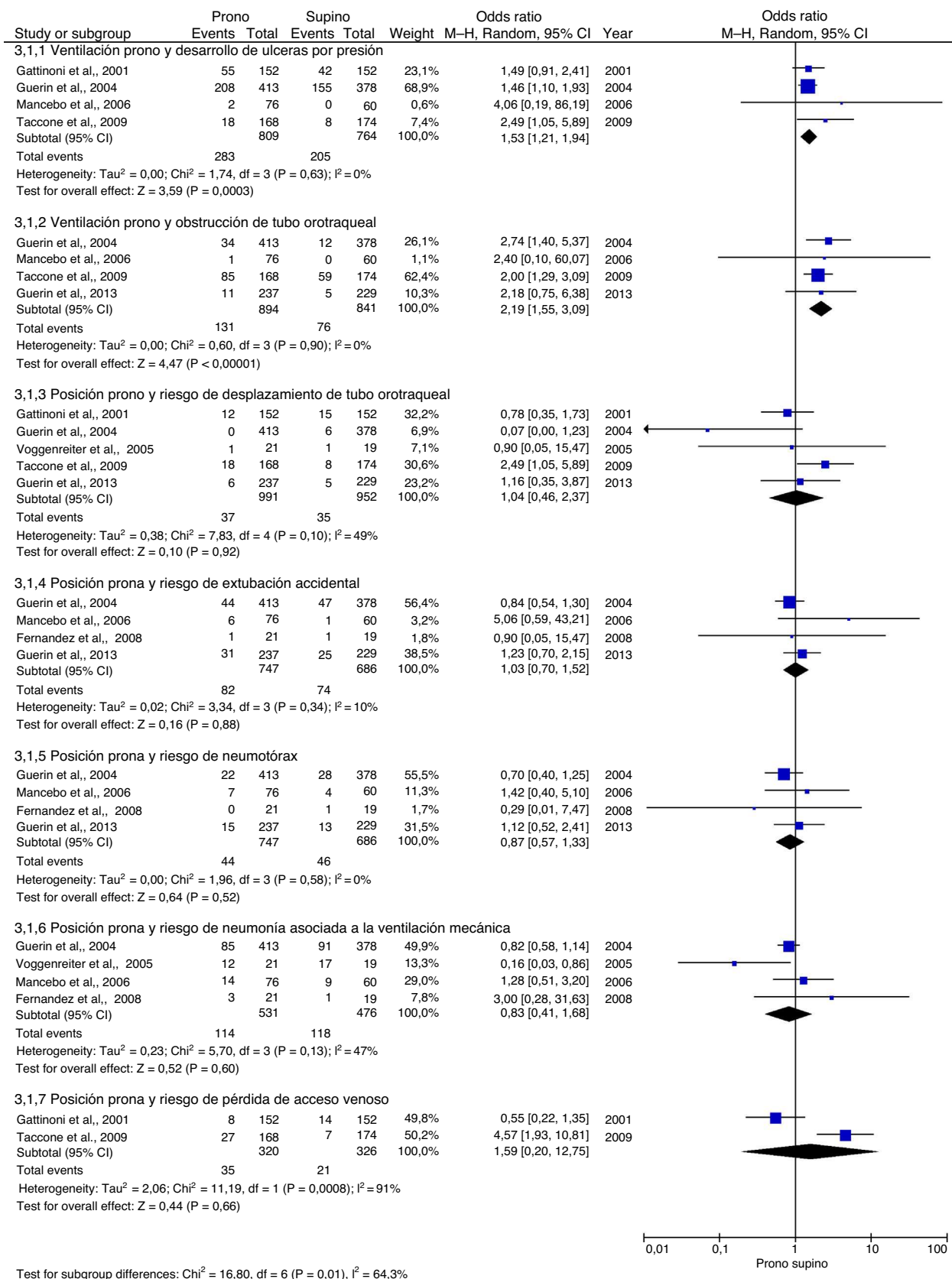
**Figura 7** Ventilación prona, estancia en unidad de cuidado intensivo y días de ventilación mecánica. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes.

óptimo de PEEP según la recomendación del grupo *ARDS network*. Al evaluar los estudios en una línea de tiempo, se observa una tendencia a favorecer progresivamente al grupo prono, encontrando al final el estudio realizado por Guérin et al.<sup>16</sup> el cual mostró una contundente reducción en el riesgo de mortalidad en favor de la pronación (HR 0,44; IC 95%: 0,29-0,67; p = 0,001 a los 90 días). Estos hallazgos son similares a los resultados de 2 metanálisis recientemente publicados. El primero de ellos fue llevado a cabo por Beitler et al.<sup>34</sup>, quienes realizaron un metanálisis con datos individuales de pacientes, incluyendo el estudio PROSEVA<sup>16</sup>, evaluaron la mortalidad a 60 días y encontraron una tendencia no significativa en favor de la pronación (RR: 0,83; IC 95%: 0,68-1,02; p = 0,073). El segundo trabajo fue el publicado por Lee et al.<sup>35</sup>, quienes con criterios de inclusión más amplios y un mayor número de estudios, encontraron una disminución global en el riesgo de mortalidad, aunque con un intervalo de confianza muy cercano a la unidad (OR: 0,77; IC 95%: 0,59-0,99; p = 0,039).

Sin embargo, al estratificar los resultados por subgrupos, encontramos resultados interesantes, los cuales soportan nuestra teoría sobre la evolución y el perfeccionamiento de la estrategia de ventilación en posición prona con base en una plausibilidad fisiológica y clínica clara. En primer lugar, la utilización de un volumen corriente bajo (< 8 cc/kg de peso ideal) en pacientes con SDRA se generalizó después de la publicación del estudio del grupo *ARDS network*<sup>6</sup>, intervención que mostró una reducción en el riesgo de mortalidad, probablemente relacionado con la generación de un menor estrés mecánico sobre la membrana alveolar al prevenir la sobredistensión y mejorar la estabilidad alveolar<sup>36</sup>, que al asociarse con la capacidad de reclutamiento y a la homogenización de la distribución de la ventilación, el flujo y las presiones de la vía aérea atribuidos a la pronación<sup>37</sup>, es probable que también logre un efecto aditivo en la prevención y disminución de la lesión pulmonar asociada a la

ventilación. Por tanto, al evaluar el subgrupo de pacientes en quienes se utilizó un volumen corriente < 8 cc/kg de peso ideal<sup>11,14-16</sup> se encontró una disminución significativa en el riesgo de mortalidad, en comparación con el grupo que utilizó un volumen corriente mayor<sup>10,13,15</sup>, resultados que podrían ser atribuidos a la disminución de la lesión pulmonar asociada a la ventilación. Beitler et al.<sup>34</sup> y Lee et al.<sup>35</sup>, también encontraron un descenso significativo en el riesgo de muerte para los estudios que usaron volúmenes corrientes bajos (RR: 0,66; IC 95%: 0,5-0,86; p = 0,002 y OR: 0,62; IC 95%: 0,48-0,69; p = 0,015 respectivamente). Beitler et al.<sup>34</sup> realizaron una metarregresión que mostró una relación dosis respuesta entre el volumen corriente medio basal y el riesgo relativo de muerte a 60 días durante la pronación, encontrando que un descenso en el volumen corriente medio basal de 1 cc/kg de peso ideal fue asociado con el descenso en el riesgo de muerte del 16,7%<sup>34</sup>.

Segundo, el grado de reclutamiento alveolar en posición prona es otro elemento a analizar. El SDRA se caracteriza por la disrupción de la barrera alvéolo-capilar, con un incremento en su permeabilidad, inundación y edema alveolar, asociado además a la depleción de surfactante pulmonar lo que lleva a la inestabilidad y al colapso alveolar<sup>38</sup>. El compromiso pulmonar es heterogéneo, con regiones pulmonares bien aireadas, las cuales participan en el intercambio gaseoso, y otras zonas que se encuentran colapsadas por la presión sobreimpuesta por el edema intersticial y la inundación alveolar<sup>39,40</sup>, mecanismos que explican la disminución del volumen pulmonar en estos pacientes<sup>40</sup>. La pronación permite reclutar estas zonas alveolares<sup>37</sup>, redistribuyendo y homogeneizando la ventilación<sup>30</sup>, disminuyendo el shunt intrapulmonar y mejorando la oxigenación, la ventilación y la mecánica pulmonar<sup>41</sup>. Sin embargo, el grado de reclutamiento depende de factores como la severidad del compromiso pulmonar<sup>25</sup>, el tiempo de pronación<sup>39</sup>



**Figura 8** Ventilación prona y efectos adversos. Se encontró una relación directa entre la pronación y el riesgo de desarrollar úlceras por presión y de obstrucción del tubo orotraqueal.

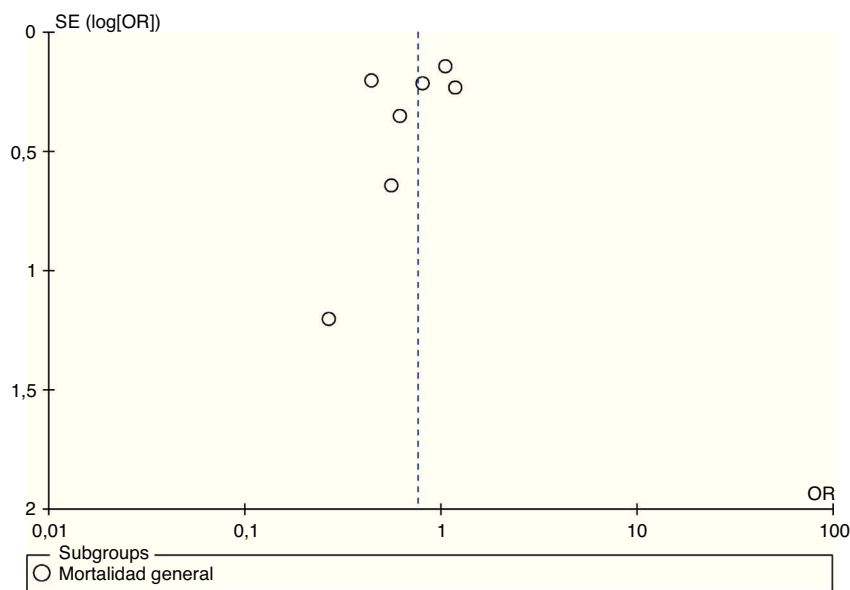


Figura 9 Funnel plot. La evaluación visual no indica presencia de sesgo de selección.

y el tiempo transcurrido desde la lesión pulmonar hasta la pronación del paciente<sup>19</sup>.

Aunque la posición prona puede efectivamente incrementar la oxigenación varios días después del inicio de la enfermedad<sup>10</sup>, su utilización durante la fase temprana mostró mejores resultados. Durante esta fase, todas las condiciones que favorecen la efectividad de la pronación están presentes, como el edema alveolar, el colapso reversible y la ausencia de alteraciones estructurales pulmonares<sup>37</sup>. En esta fase, la reducción del riesgo de lesión pulmonar asociada a la ventilación probablemente excede al obtenido en las fases tardías del SDRA, en las cuales el daño ya ha sido infligido<sup>42</sup>. Esto ha sido claramente demostrado en nuestro estudio, en el cual los pacientes que fueron pronados durante las primeras 48 h de evolución de la enfermedad tuvieron un efecto claramente protector sobre el riesgo de mortalidad.

En la práctica clínica, la severidad del SDRA ha sido graduada según el nivel de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ <sup>4</sup>, aunque en un estado patológico tan complejo como este el nivel de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  depende del nivel de PEEP y  $\text{FiO}_2$  administrados, así como el tratamiento y/o intervenciones realizados, las comorbilidades y los mecanismos innatos compensatorios de la enfermedad<sup>43</sup>. A pesar de la presencia de estas variables, con los resultados obtenidos es posible establecer con claridad que la posición prona está indicada en pacientes con compromiso severo de la oxigenación, como ya había sido mostrado en estudios previos<sup>5,17-19,21-23</sup>. Además, utilizar periodos prolongados de pronación > 12 h continuas al día (18 h en promedio) en pacientes con SDRA severo es una estrategia altamente recomendada<sup>11,12,14,16</sup>. Es importante destacar que en pacientes con SDRA leve, la pronación no ha mostrado ninguna ventaja clínica y por ende no está indicada<sup>15</sup>. En SDRA moderado, la recomendación clínica es poco clara, sin embargo, los resultados del análisis *post hoc* de un metanálisis<sup>9</sup> mostraron cierta tendencia a beneficiar a pacientes con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 140$ , por lo que asociados a los

resultados del estudio PROSEVA<sup>16</sup> hacen posible considerar esta estrategia en este grupo de pacientes<sup>37,44</sup>.

### Eventos adversos

En general, la ventilación en posición prona es un procedimiento seguro y sus complicaciones son poco frecuentes. Los efectos adversos que aparecen más a menudo se relacionan con el desarrollo de úlceras por presión y la obstrucción del tubo orotraqueal. La extubación accidental, el desplazamiento del tubo orotraqueal, el riesgo de neumotórax y la pérdida de accesos venosos se distribuyeron de forma similar entre los 2 grupos. El desarrollo de neumonía asociada a la ventilación no tuvo relación con la pronación y su frecuencia es similar a la reportada en revisiones previas<sup>45</sup>. Aunque la presencia de eventos adversos es baja, creemos que esto depende principalmente de la experiencia del equipo tratante con la pronación y de la existencia de guías y protocolos con las indicaciones, contraindicaciones y medidas de seguridad durante el procedimiento.

### Conclusiones

La posición prona trae consigo beneficios fisiológicos, como la mejoría del nivel de oxigenación al optimizar el reclutamiento pulmonar y la relación ventilación-perfusión, a la vez que probablemente previene y reduce la lesión pulmonar asociada a la ventilación al homogeneizar el *stress* y *strain* sobre el parénquima pulmonar, que se traduciría en la reducción del riesgo de mortalidad.

Basándonos en los resultados obtenidos podemos recomendar su utilización en pacientes con hipoxemia severa ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ ), asociada a un volumen corriente bajo (< 8 cc/kg de peso ideal), durante un tiempo superior a 16 h al día e inicio temprano durante la evolución de la enfermedad (< 48 h). Por lo tanto, estas serían las indicaciones y

estrategias asociadas que deberían incluirse en los protocolos de pronación.

La pronación no requiere de un equipo especial, pero debería ser realizada por personal entrenado y bajo las normas de seguridad respectivas para evitar las complicaciones asociadas durante el procedimiento.

## Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación de ninguna entidad gubernamental o privada.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Esteban A, Ferguson N, Meade M, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:170–7.
- Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005;353:1685–93.
- Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: Incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.* 2011;37:1932–41.
- Ranieri VM, Rubinfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA.* 2012;307:2526–33.
- Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:220–7.
- ARDS-Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–8.
- Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata C, Kor D, Peters SG, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:59–66.
- Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: The prone position. *Am Rev Respir Dis.* 1977;115:559–66.
- 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;36:585–99.
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;345:568–73.
- Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, Castedo J, Serrano JM, Besso G, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: A multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2008;34:1487–91.
- Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1233–9.
- Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2379–87.
- Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302:1977–84.
- Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, Baacke MG, Waydhas C, Ose C, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury—a prospective randomized trial. *J Trauma.* 2005;59:333–41.
- Guérin C, Reignier J, Richard J, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2159–68.
- Tiruvoipati R, Bangash M, Manktelow B, Peek GJ. Efficacy of prone ventilation in adult patients with acute respiratory failure: A meta-analysis. *J Crit Care.* 2008;23:101–10.
- Sud S, Sud M, Friedrich JO, Adhikari NKJ. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178:1153–61.
- Abroug F, Ouanes-Besbes L, Dachraoui F, Ouanes I, Brochard L. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care.* 2011;15:R6.
- Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guérin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: A pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anestesiol.* 2010;76:448–54.
- Abroug F, Ouanes-Besbes L, Elatrous S, Brochard L. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: A meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Med.* 2008;34:1002–11.
- Alsaghir A, Martin C. Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008;36:603–9.
- Kopterides P, Siempos I, Armaganidis A. Prone positioning in hypoxemic respiratory failure: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2009;24:89–100.
- Bernard G, Artigas A, Brigham K, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149 3 Pt 1:818–24.
- Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:1775–86.
- Fessler HE, Talmor DS. Should prone positioning be routinely used for lung protection during mechanical ventilation? *Respir Care.* 2010;55:88–99.
- Pipelting M, Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2010;304:2521–7.
- Barbas C, Matos G, Amato M, Carvalho C. Goal-oriented respiratory management for critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pr.* 2012;2012:952168.
- Gattinoni L, Protti A. Ventilation in the prone position: For some but not for all? *CMAJ.* 2008;178:1174–6.
- Cornejo RA, Diaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, Gonzalez RA, et al. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:440–8.
- Roche-Campo F, Aguirre-Bermeo H, Mancebo J. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome (ARDS): When and how? *Press Med.* 2011;40 12 Pt 2:e585–94.
- Dickinson S, Park PK, Napolitano LM. Prone-Positioning Therapy in ARDS. *Critical Care Clinics.* 2011;27:511–23.
- Higgins JPT, Green S, editores). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0 [actualizado

- Mar 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
34. Beitler J, Shaefi S, Montesi S, Devlin A, Loring S, Talmor D, et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: A meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40:332–41.
  35. Lee J, Bae W, Lee Y, Cho Y. The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2014;42:1252–62.
  36. Serpa Neto A, Nagtzaam L, Schultz MJ. Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: A systematic translational review and meta-analysis. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:25–32.
  37. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini J. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:1286–93.
  38. Ware LB, Matthay M. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1334–48.
  39. Reutershan J, Schmitt A, Dietz K, Unertl K, Fretschner R. Alveolar recruitment during prone position: Time matters. *Clin Sci (Lond).* 2006;110:655–63.
  40. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of baby lung. *Intensive Care Med.* 2005;31:776–84.
  41. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:387–93.
  42. Piantadosi C, Schwartz D, Ware L. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med.* 2004;141:460–70.
  43. Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med.* 1999;25:930–5.
  44. Villar J, Kacmarek RM. What is new in refractory hypoxemia? *Intensive Care Med.* 2013;39:1207–10.
  45. Bassetti M, Taramasso L, Giacobbe D, Pelosi P. Management of ventilator-associated pneumonia: epidemiology, diagnosis and antimicrobial therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10:585–96.