

Sindrome del distress respiratorio acuto

Introduzione



Punti chiave

- La sindrome del distress respiratorio acuto è innescata dal danno della barriera alveolo – capillare per varie cause, che determina accumulo di fluidi e insufficienza respiratoria acuta.
- Una percentuale significativa di tutti i pazienti ricoverati in terapia intensiva è affetta dalla sindrome del distress respiratorio acuto.
- La mortalità per la sindrome del distress respiratorio acuto è elevata, si pone tra circa un quarto e la metà dei pazienti.
- In mancanza di terapie farmacologiche efficaci, la ventilazione meccanica, utilizzando piccoli volumi correnti, rimane la chiave di volta della gestione della sindrome del distress respiratorio acuto.

La sindrome del distress respiratorio acuto (ARDS) è una malattia acuta grave del polmone, che di solito si manifesta in terapia intensiva (ICU). Può essere causata da numerosi fattori scatenanti, compresi la polmonite e il trauma. È caratterizzata dal danno diffuso della membrana alveolo-capillare, che determina un edema polmonare non cardiogenico ricco di proteine (accumulo di fluidi nel polmone) e insufficienza respiratoria acuta (ARF). L'ARDS provoca una grave ipossiemia, che è refrattaria all'ossigeno-terapia e necessita di ventilazione assistita. Questa sindrome condivide alcune caratteristiche con la sindrome del distress respiratorio del neonato (IRDS), causata da insufficiente produzione del surfattante; questo normalmente costituisce uno strato sulla superficie alveolare e riduce la tensione superficiale del fluido alveolare, prevenendo così il collasso degli spazi aerei. A differenza dell'ARDS, l'IRDS può essere trattata con successo utilizzando il surfattante. Il termine ARF, usato a volte come sinonimo di ARDS, descrive in realtà un quadro di insufficienza respiratoria, che è il risultato finale di tutta una serie di molte altre condizioni; per esempio la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Il termine "danno acuto del polmone" (acute lung injury, ALI) veniva in precedenza usato per descrivere le forme lievi di ARDS, ma attualmente è caduto in disuso.

Definizione e diagnosi



Il quadro di ARDS è stato descritto la prima volta nel 1967 in pazienti con cianosi refrattaria, causata da un quadro di insufficienza respiratoria che richiedeva l'impiego della ventilazione meccanica. Tuttavia i criteri per definire

Nonostante la varietà dei fattori scatenanti, la sindrome del distress respiratorio acuto che ne risulta, nella sua fase tardiva mostra un uniforme assetto clinico e patologico

la sindrome sono stati soggetti a dibattito fino alla loro definizione da parte di American-European Consensus Conference (AECC) nel 1994. Nella definizione concordata si specifica la presenza di ipossiemia refrattaria, insorta acutamente, con evidenza radiologica di infiltrati polmonari bilaterali causati dall'aumento di permeabilità delle membrane alveolo-capillari, la cui causa non è da ricondurre all'insufficienza del ventricolo sinistro (tabella 1). Una causa cardiogenica dell'edema polmonare può essere esclusa dal cateterismo dell'arteria polmonare, che mostri una pressione di occlusione in arteria polmonare (PAOP) inferiore ai 18 mmHg, o dalla mancata evidenza clinica di ipertensione atriale sinistra, che è un segno dello scompenso cardiaco sinistro. La gravità della condizione patologica è stata definita mediante il rapporto tra la tensione arteriosa dell'ossigeno (PaO_2 , misurata in termini di mmHg) e la frazione di ossigeno nell'aria inspirata (FiO_2); quest'ultimo valore respirando in aria ambiente è 0.21, mentre respirando ossigeno puro è 1.0).

Questa definizione è stata sostituita dalla definizione di Berlino del 2012, che ha revisionato i criteri AECC. Il limite iniziale dell'ARDS è ora stabilito nei 7 giorni dall'evento patogeno o dall'insorgenza o peggioramento dei sintomi respiratori. Rimane indispensabile la presenza di "opacità" bilaterali radiologiche, mentre altre cause, come versamenti, noduli e il collasso completo o parziale di un lobo polmonare o di un intero polmone dovrebbero essere escluse. Il fatto che l'insufficienza cardiaca o il sovraccarico di fluidi siano criteri di esclusione viene affermato con decisione; in ogni caso, coerentemente con la pratica clinica attuale, viene enfatizzato il ruolo dell'ecocardiogramma, nel rimpiazzare la cateterizzazione dell'arteria polmonare. Per una migliore definizione è stato introdotto un valore minimo di pressione positiva di fine espirazione (PEEP). La definizione di ALI è stata eliminata e sostituita assegnando all'ARDS una scala di gravità: 1) lieve (rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ superiore a 200 mmHg, ma inferiore a 300 mmHg); 2) moderata (rapporto di $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ superiore a 100 mmHg, ma inferiore a 200 mmHg); 3) grave (rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ non superiore a 100 mmHg).

Patogenesi

L'ARDS può essere innescata da varie condizioni, distinte tra di loro, che portano a un percorso fisiopatologico comune. Gli eventi scatenanti possono essere raggruppati in due classi: condizioni dirette, "polmonari", e indirette, "extrapolmonari". Le cause dirette comprendono numerose condizioni che provocano danni al parenchima polmonare, come la polmonite, la contusione polmonare da trauma, l'aspirazione e l'inalazione, o l'ingestione di agenti tossici (tabella 2). Il danno indiretto più frequente è costituito dalla sepsi (che è una causa comune e altamente letale di ARDS), ma questo gruppo comprende anche la pancreatite acuta, l'overdose di certe sostanze (oppioidi e tiazidici), la coagulazione intravascolare disseminata e molteplici

Definizione AECC 1994

Inizio acuto

Infiltrati bilaterali alla radiografia del torace

PAOP inferiore a 18 mmHg (se misurata) o non evidenza clinica di incremento della pressione atriale sinistra

ALI: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg

ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg

Fattori di rischio non inclusi

Definizione di Berlino 2012

Inizio entro una settimana dall'insulto clinico acuto o sintomi respiratori nuovi o in peggioramento

Opacità bilaterali, non spiegabili completamente con versamento, atelettasia lobare/polmonare o noduli

Insufficienza respiratoria non spiegabile completamente con insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi. È richiesta una valutazione obiettiva (per es, ecocardiogramma) per escludere l'edema idrostatico, se non sono presenti fattori di rischio.

Tutti i gradi con una PEEP o CPAP ≥ 5 cmH₂O

ARDS lieve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg

ARDS Moderata: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg

ARDS grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg

Se non sono presenti fattori di rischio si deve escludere obiettivamente l'edema idrostatico

Tabella 1 – Comparazione tra American-European Consensus Conference (AECC) e la definizione di Berlino di sindrome del distress respiratorio acuto (ARDS). PAOP: pressione di occlusione dell'arteria polmonare; ALI: danno polmonare acuto; PaO_2 : pressione parziale di ossigeno; FiO_2 : frazione inspiratoria di ossigeno; PEEP: pressione positiva di fine espirazione; CPAP: pressione positiva continua alle vie aeree.



trasfusioni di derivati del sangue (ipertrasfusioni). Nonostante la varietà dei fattori scatenanti, l'ARDS che ne risulta mostra nei suoi stadi più tradivi un aspetto clinico e anatomopatologico uniforme, anche se modi di esplicarsi e meccanismi possono essere variabili, in base alle caratteristiche degli eventi nocivi per i polmoni.

La fase acuta dell'ARDS è caratterizzata dal danno della barriera alveolo-capillare, la cui distruzione aumenta la permeabilità ("fessurazione"). I leucociti si accumulano nei capillari polmonari e invadono gli spazi aerei. Le conseguenze comprendono la vasocostrizione infiammatoria (all'opposto della vasodilatazione indotta dall'infiammazione, che si verifica nella circolazione sistemica), riduzione della distensibilità polmonare (maggiore "rigidità") e atelettasia (collasso degli alveoli che li rende privi di aria), a causa della perdita dello strato di surfattante che in condizioni di normalità riduce la tensione superficiale dei fluidi che rivestono gli alveoli, e in questo modo li stabilizza. L'insufficienza respiratoria che ne consegue è peggiorata da gravi alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione, che comprendono sia zone polmonari ove gli alveoli sono perfusi ma non ventilati ("shunt"), sia zone ove gli alveoli sono ventilati, ma non perfusi ("spazio morto").

Secondo i reperti istopatologici vengono evidenziate tre fasi durante l'evoluzione dell'ARDS: 1) essudativa, precoce, nella quale si evidenziano danni alveolari diffusi e lesione endoteliali; 2) proliferativa, che inizia circa 7 – 14 giorni dopo la lesione, caratterizzata dalla riparazione del danno alveolare e dal ripristino della funzione di barriera, insieme con la proliferazione di fibroblasti; 3) in alcuni pazienti segue la fase fibrotica, caratterizzata dall'infiammazione cronica e dalla fibrosi degli alveoli.

Danno diretto (polmonare)

Polmonite (batterica, virale, fungina)
 Aspirazione gastrica
 Annegamento
 Trauma toracico grave/contusione polmonare
 Edema da riperfusione (per es. dopo trapianto del polmone)
 Embolia grassosa
 Inalazione di fumi e gas tossici
 Paraquat

Danno indiretto (extrapolmonare)

Sepsi grave
 Shock
 Trasfusioni multiple (compresa TRALI)
 Trauma grave extra toracico
 Pancreatite
 Coagulazione intravascolare disseminata
 Overdose (come oppioidi, paraldeide)

Tabella 2 – Cause principali che innescano la sindrome del distress respiratorio acuto (ARDS). TRALI: danno polmonare acuto correlato alle trasfusioni.

Incidenza ed esiti

L'incidenza dell'ARDS e delle sue gradazioni secondo la scala di gravità, quale si ricava nelle diverse segnalazioni, è variabile; questo fatto dipende in qualche modo dalla mancanza di precisione insita nella precedente definizione AECC. L'incidenza stimata è 10 – 58 casi per 100.000 abitanti e dipende dalla posizione geografica e dal sistema di segnalazione utilizzato. Sulla base dei dati provenienti da uno studio europeo prospettico multicentrico di coorte, che includeva 6.522 pazienti ricoverati in ICU, la proporzione dei casi con ALI e ARDS era in media 7.1% di tutti i pazienti ricoverati in terapia intensiva. Questa cresceva al 12.5% quando sono stati inclusi solo i pazienti che si sono trattenuti in ICU per oltre 24 ore. Un altro studio ha segnalato che i pazienti con ALI erano il 4.5% di tutti quelli sottoposti a ventilazione meccanica al momento del ricovero in terapia intensiva.

È stata segnalata la diminuzione della prevalenza dell'ARDS, analizzando un sistema di raccolta dei dati provenienti da una singola ICU, deputata alla cura di malati con patologie sia chirurgiche che mediche: infatti nel periodo Gennaio 1993 – Febbraio 1996 la prevalenza è stata del 2.5%, mentre nel periodo Gennaio 2006 – Aprile 2009 la prevalenza è stata del 1.7%. La durata del ricovero in ICU per coloro che sono sopravvissuti è diminuita significativamente nel secondo periodo, passando da una media di 17 a 13 giorni, mentre non è stata segnalata alcuna modifica della mortalità. Questa è stata del 52% e del 46% nel primo e nel secondo periodo, rispettivamente, valori paragonabili a quelli che vengono attualmente verificati nella pratica clinica di terapia intensiva. Tuttavia studi provenienti da ARDSnet, una rete americana incentrata sull'ARDS, segnalano la diminuzione della mortalità nel tempo. In uno studio risalente al 2000, l'ARDSnet riporta che la mortalità è stata significativamente minore nel tempo (31% verso 39.8%), quando sia stato utilizzato un approccio basato sulla "ventilazione protettiva" (cioè con volumi correnti piccoli) in rapporto alla ventilazione meccanica convenzionale. Studi più recenti hanno evidenziato una mortalità vicina al 20%. Questi risultati probabilmente rappresentano la quota di mortalità di pazienti selezionati inclusi negli studi, mentre sondaggi generali e analisi da banche di dati in pazienti non selezionati hanno riscontrato intervalli di mortalità tra il 27–45% o anche fino al 70%, in base alla gravità della patologia e alle comorbidità. La causa più comune di morte è l'insufficienza multiorgano e questa non è cambiata nel tempo. I primi 7–10 giorni sembrano essere decisivi nel determinare la prognosi finale dei pazienti con ARDS. Entro questo lasso di tempo circa il 50% dei pazienti o viene svezato con successo dal ventilatore o è deceduto. I pazienti giovani con ARDS che segue a un trauma sembrano essere quelli che vanno meglio, con il recupero della funzionalità respiratoria nel corso di 6–12 mesi. In una parte dei pazienti possono persistere anomalie lievi della funzionalità respiratoria (alterazioni ostruttive o restrittive della spirometria o compromissione della capacità di diffusione). Età avanzata,

“
*Entro i primi
7 – 10 giorni
circa il 50% dei
pazienti è stato
svezzato
con successo
dal ventilatore
o è deceduto
a causa della
malattia*
”

comorbidità preesistenti, shock settico e alterazioni organiche ulteriori sono tutti fattori che sembrano aumentare la mortalità. Globalmente, la mortalità dei pazienti affetti da ARDS rimane elevata in modo inaccettabile, nonostante la nostra conoscenza della fisiopatologia del danno polmonare sia estesa e le informazioni sulla terapia che si possono ricavare dai numerosi studi multicentrici eseguiti fino a ora.

Opzioni di trattamento

Ventilazione meccanica

La ventilazione meccanica è una componente maggiore del trattamento dell'ARDS, dato che mantiene in vita il paziente e gli assicura lo scambio dei gas, nonostante i polmoni siano compromessi per il danno ricevuto. Nel passato l'obiettivo terapeutico era quello di riuscire a normalizzare quasi del tutto i gas del sangue, anche a costo di utilizzare volumi molto elevati nel corso della ventilazione meccanica. Comunque la ventilazione meccanica di per sé ha anche il potenziale di danneggiare i polmoni; non per niente esiste la terminologia di "danno polmonare indotto dal ventilatore". La strategia di ventilazione ottimale è quindi sotto revisione costante. In uno studio di riferimento, da ARDSnet, sono state paragonate due metodiche di ventilazione meccanica: 1) "ventilazione protettiva" utilizzando bassi volumi correnti (6 ml per kg di peso corporeo teorico); 2) ventilazione tradizionale, ad alto volume corrente (12 ml per kg di peso corporeo teorico). La ventilazione protettiva è stata in grado di ridurre in modo significativo la mortalità (dal 39.8% al 31%). Comunque, dato che questo studio risale a oltre 10 anni fa, è stata eseguita un'indagine multicentrica, che non ha evidenziato ulteriori miglioramenti della mortalità con modifiche della strategia ventilatoria. Strategie differenti nell'impostazione dei valori della PEEP non hanno avuto un effetto evidente sulla sopravvivenza. Rimane da determinare se scelte di ventilazione ultra-protettiva (con volume corrente inferiore ai 6 ml per kg di peso corporeo teorico) o mediante la ventilazione oscillatoria a elevata frequenza (HFOV) si possano rivelare vantaggiose. Questo è un punto importante, dal momento che la sovraddistensione del polmone causata da eccessivi volumi correnti può essere responsabile dell'induzione e del perpetuarsi del danno polmonare.

Gestione dei fluidi

La strategia ottimale per fornire fluidi ai pazienti con ARDS rimane un aspetto gestionale controverso. La restrizione dei fluidi può migliorare lo scambio gassoso riducendo l'edema alveolare, ma questo deve essere valutato nei confronti del concetto che una gestione dei fluidi meno restrittiva migliora la gittata cardiaca, protegge la funzione renale e aumenta l'apporto di ossigeno agli organi vitali. Gli studi ARDSnet hanno riportato un periodo più breve

di ventilazione e una migliore ossigenazione, ma nessun incremento della sopravvivenza, impiegando un algoritmo complesso volto allo stesso tempo a proteggere la funzione renale e ad assicurare la funzione circolatoria, nonostante impiegasse un criterio di gestione restrittiva dei liquidi. Questi obiettivi possono essere difficili da raggiungere, poiché, per esempio, nella fase iniziale della sindrome da sepsi (che può portare all'ARDS) una strategia dei fluidi meno restrittiva si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità.

Trattamento farmacologico

Finora nessun trattamento farmacologico ha avuto successo nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti con ARDS. Nonostante le numerose strategie che sono sembrate efficaci in studi sperimentali e piccoli trials, nessuna si è dimostrata efficace in studi multicentrici. Data la inaccettabilmente alta mortalità e la prevalenza dell'ARDS nei pazienti critici, vi è un bisogno urgente di una strategia di trattamento farmacologico efficace.

Il polmone offre una possibilità unica di trattamento attraverso sia il letto vascolare (iniezioni intravascolari) che le vie aeree (approccio inalatorio). Inoltre, alcune strategie in apparenza altamente efficaci negli studi sperimentali e in piccoli trials clinici non hanno portato a una migliorata sopravvivenza in pazienti trattati nel mondo reale. L'inalazione di acido nitrico gassoso, che è stata vista in grado di reindirizzare il flusso ematico dalle aree danneggiate a quelle meglio ventilate del polmone, si è dimostrato inefficace nelle casistiche generali di pazienti con ARDS e rimane un'opzione da ultima spiaggia. La supplementazione di surfattante che, nei polmoni sani, mantiene l'apertura degli alveoli e che viene distrutto dal danno polmonare, è efficace nell'ARDS, ma non ha migliorato la sopravvivenza negli adulti. Nonostante questi risultati frustranti, il trattamento dei polmoni danneggiati attraverso le vie aeree rimane un approccio potenzialmente valido negli ulteriori tentativi di ricerca.

Strategie extracorporee di supporto del polmone

La tecnica dell'ossigenazione extracorporea mediante membrana (ECMO) permette un'ossigenazione artificiale completa del sangue, con la temporanea rimozione dell'anidride carbonica, con l'utilizzo di un ossigenatore a membrana, una pompa e due cannule di grande portata. La tecnica è stata ridefinita in anni recenti e attualmente sono permessi tre differenti tipi di approccio: 1) rimozione del biossido di carbonio guidata dalla pressione del sangue, senza una pompa (assistenza extracorporea al polmone); 2) soluzione a incremento, utilizzando la stessa tecnica con una pompa; 3) ECMO completo. L'esperienza tratta dalla più recente epidemia di influenza ha dimostrato l'utilizzo con successo dell'ECMO nei pazienti più giovani in centri specialistici. Lo studio CESAR (Conventional Ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory failure), di vaste dimensioni, ha dimostrato per la prima volta benefici sulla sopravvivenza, utilizzando la metodologia ECMO in centri specialistici per trattare pazienti con ARDS grave, rispetto alla terapia tradizionale. A causa di limitazioni inerenti al disegno sperimentale, tuttavia, i risultati dello studio non sono stati accettati in modo inequivocabile; in ogni caso la metodologia ECMO può essere considerata come una scelta terapeutica da prendere in considerazione nei casi gravi, almeno nei centri che ne abbiano esperienza. In conclusione, vi sono dei dati che mostrano l'efficacia delle tecniche di assistenza extracorporea, tuttavia mancano ancora risultati inerenti alla sopravvivenza, per esempio, ricavabili da studi più vasti.

Altre misure di supporto

Sono state sottoposte a valutazione altre misure di supporto per il trattamento di malati con ARDS. Una di queste è girare il malato in posizione prona mentre viene ventilato. Questa procedura ha goduto di molto interesse, ma non ha prodotto risultati inequivocabili quando è

stata valutata in ampi studi. Sembra essere un'opzione da prendere in considerazione nei pazienti gravi, trattati per lunghi periodi di tempo. Può essere una scelta valida per mantenere l'ossigenazione nei centri che abbiano esperienza di questa patologia. Gli approcci di tipo nutrizionale hanno dimostrato risultati promettenti in numerosi studi, ma indagini recenti non ne hanno confermato i risultati favorevoli.

Sviluppi futuri



Dato che non esistono terapie farmacologiche efficaci, è ovvia la necessità di attività di ricerca translazionale nel campo dell'ARDS. Sono indispensabili strategie di ricerca per capire e manipolare i meccanismi molecolari che conducono alla perdita della barriera alveolo – capillare e alla formazione dell'edema. Inoltre si deve prendere in considerazione come ottenere la riparazione e la rigenerazione della barriera danneggiata, anche con l'impiego di nuovi approcci terapeutici basati sulle cellule.

Prospettive promettenti sono quelle che riguardano il controllo dei meccanismi epigenetici e le nuove tecniche inalatorie, mediante aerosol più avanzati e nano-particelle. La ricerca clinica dovrebbe comprendere strategie per migliorare il trattamento dei pazienti con ARDS, in relazione alle tecniche ventilatorie, ai sistemi extracorporei e alle misure di supporto. Comunque studi di questo tipo devono essere effettuati su base multicentrica per poter avere la potenza statistica necessaria per valutare gli eventuali benefici sulla sopravvivenza.

Letture ulteriori



Definizione e diagnosi

- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2: 319–323.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, 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: 818–824.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–2533.

Patogenesi

- Rocco PR, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: Are they different? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 10–17.

Incidenza ed esiti

- Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 51–61.
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287: 345–355.
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 683–693.
- Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1293–1304.
- Pierrakos C, Vincent JL. The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: a comparison of two periods. *Eur Respir J* 2012; 40: 589–595.
- Reynolds HN, McCunn M, Borg U, et al. Acute respiratory distress syndrome: estimated incidence and mortality rate in a 5 million-person population base. *Crit Care* 1998; 2: 29–34.
- Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353: 1685–1693.
- Wind J, Versteeg J, Twisk J, et al. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in the Netherlands: a survey. *Respir Med* 2007; 101: 2091–2098.

Scelte terapeutiche

- Abroug F, Ouannes-Besbes L, Dachraoui F, et al. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care* 2011; 15: R6.
- Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 779.
- ARDSNet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1308.
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351–1363.
- Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011; 306: 1574–1581.
- Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 795–803.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368–1377.
- Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 884–892.
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564–2575.