

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

ESCUELA DE POSGRADO



TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL

“Validez del poder mecánico como predictor de mortalidad en pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada”

Área de Investigación:

Emergencia - Trauma

Autor:

Ms Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

Jurado Evaluador:

Presidente: Caballero Alvarado, José Antonio

Secretario: Peralta Chávez, Víctor

Vocal: Serna Alarcón, Víctor

Asesor:

Díaz Plasencia, Juan Alberto

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7019-6609>

**TRUJILLO – PERÚ
2021**

Fecha de sustentación: 2022/02/28

DEDICATORIA

*A mi madre, lo de antes, lo de hoy y lo del futuro
siempre por ti y gracias a ti.
Un abrazo, un beso hasta el cielo mamita.*

AGRADECIMIENTOS

*A mi asesor el Dr Juan Díaz Plasencia,
a todos mis maestros del Doctorado en
Investigación Clínica y Traslacional*

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La ventilación mecánica invasiva como estrategia terapéutica no está exenta de complicaciones. Es imperativo tener parámetros de ventilación protectora en aquellos pacientes que están sometidos a ello.

OBJETIVO: Demostrar si la potencia mecánica como parámetro ventilatorio tiene validez pronóstica de mortalidad en pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio transversal analítico de pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva prolongada debido a Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo por COVID-19 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de marzo 2020 a mayo del 2021.

RESULTADOS: La potencia mecánica, como parámetro ventilatorio, se asocia a mortalidad (RPa 1.061; IC 95% 1.037-1.085; $p=0.00$) al igual que la presión plateau y siendo la driving pressure y compliance estática factores protectores para mortalidad.

CONCLUSIÓN: La potencia mecánica como parámetro ventilatorio tiene validez pronóstica para mortalidad en pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva por síndrome de distrés respiratorio agudo severo por COVID-19.

PALABRAS CLAVE: potencia mecánica, síndrome de distrés respiratorio agudo, COVID-19

ABSTRACT

INTRODUCTION: Invasive mechanical ventilation as a therapeutic strategy is not without complications. It is imperative to have protective ventilation parameters in those patients who are subjected to it.

OBJECTIVE: To demonstrate whether mechanical power as a ventilatory parameter has prognostic validity for mortality in critically ill patients with prolonged invasive mechanical ventilation.

MATERIAL AND METHOD: An analytical cross-sectional study was carried out of critically ill patients on prolonged invasive mechanical ventilation due to Acute Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 who were admitted to the Intensive Care Unit of the Hospital Regional de Trujillo during the March 2020 to May 2021 period.

RESULTS: Mechanical power, as a ventilatory parameter, is associated with mortality (RPa 1.061; 95% CI 1.037-1.085; $p = 0.00$) as well as plateau pressure, and driving pressure and static compliance are protective factors for mortality.

CONCLUSION: Mechanical power as a ventilatory parameter has prognostic validity for mortality in critically ill patients with invasive mechanical ventilation due to severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19.

KEY WORDS: mechanical power, acute respiratory distress syndrome, COVID-19

ÍNDICE

DEDICATORIA y AGRADECIMIENTOS.....	i
RESUMEN.....	ii
ABSTRACT.....	iii
I.INTRODUCCIÓN.....	01
II.PLAN DE INVESTIGACION.....	06
III.MATERIAL Y PROCEDIMIENTOS.....	08
IV.RESULTADOS.....	17
V.DISCUSIÓN.....	26
VI.CONCLUSIONES.....	31
VII.RECOMENDACIONES.....	32
VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

I. INTRODUCCION

La ventilación mecánica invasiva (VMI) como soporte del paciente crítico, cuando la estructura y función oxigenatoria pulmonar se ha visto comprometida por noxas locales o sistémicas, data del siglo pasado. Es considerada actualmente una piedra angular en el manejo y cuidado del paciente crítico.(1)

Debido a que la cantidad de pacientes que requieren soporte en unidades de cuidados intensivos (UCI) se ha incrementado ampliamente, la cantidad de pacientes en VMI dentro de las UCI puede llegar a ser, dependiendo de las series, de al menos 50% hasta 90% según diversos reportes, de los cuales se registra que la mortalidad en dicho grupo de pacientes puede llegar a ser hasta de 35%. (2) Debemos contemplar, además, que gran cantidad de pacientes ventilados se ha desbordado incluso con necesidad de VMI fuera de UCI, encontrando que tanto el promedio de días ventilador y mortalidad siempre es mayor en estos pacientes fuera de UCI que dentro de ella. La VMI conlleva un costo grande del presupuesto de salud, se calcula que el 12% (3) del presupuesto de un hospital es para pacientes sometidos a VMI. (4)

La etiología de la necesidad de la VMI en pacientes críticos es variada, encontrando a más del 60% de pacientes cuyo diagnóstico es la insuficiencia respiratoria aguda, Frutos et al, en un estudio de 72 UCI hispanas encuentra que lo que motivó la causa de VMI fue diversa, encabezando en orden descendente a estados postoperatorios, neumonías, trauma, falla cardíaca, sepsis, pos parada cardíaca, alteraciones neurológicas y síndrome de distrés respiratorio agudo. (5) hallazgos similares en un estudio mexicano a lo largo de los últimos 18 años en 81 UCI de ese país. (6)

Por lo tanto, la VMI como estrategia terapéutica no está exenta de efectos adversos; una complicación de ella, sino la más severa e importante, es una entidad llamada injuria pulmonar asociada a ventilación mecánica (VILI) la cual conlleva a mayor edema pulmonar y

empeoramiento de la hipoxemia, traduciéndose en la prolongación de la VMI, disfunción orgánica e incremento de mortalidad. (7) El VILI implica cuatro mecanismos como volutrauma, barotrauma, atelectotrauma y biotrauma que se desarrollan en distinta medida principalmente por la relación existente entre la tensión a la cual se ve sometido el pulmón, llamado “stress”, y la deformación de éste, llamado “strain”. (8)

Desde el punto de vista fisiopatológico, el principal mecanismo de lesión en el VILI es la sobredistención del parénquima pulmonar debido al incremento de la presión transpulmonar (stress) causando una deformación de su volumen (strain), en modelos animales de experimentación, cuando el strain pulmonar es el doble del normal, equivalente a un volumen tidal de 20 ml/kg se produce VILI, se activa el proceso inflamatorio con liberación de citosinas inflamatorias como TNF α , IL-6, IL-10 lo que conlleva a alteración de la permeabilidad capilar alveolar, disminuye gasto cardiaco, hipoperfusión sistémica que provoca disfunción multiorgánica y muerte, con lo cual podemos afirmar que el VILI es una causa importante de mortalidad asociada a VMI. (9,10)

El concepto de ventilación mecánica protectora nace cuando se logra reconocer al síndrome de distrés respiratorio agudo severo (ARDS) y su disminución de la mortalidad al usar en la VMI un valor superior de presión positiva al final de la espiración PEEP. (11) Posterior a ello se evidenció que no todos los pacientes ventilados con PEEP alto mejoraban, al contrario comenzaban a empeorar y la mortalidad se incrementó en algún punto, es donde se logra establecer que la VMI era una noxa fuera de ciertos límites protectivos y se reconoció a la entidad mencionada como VILI. Bajo este precepto, la ventilación protectora nace como estrategia en los pacientes con ARDS en VMI y se generaliza a todos aquellos que necesitan de ella. La ventilación protectora se refiere a mantener algunos parámetros ventilatorios dentro de valores adecuados y permitidos, los cuales disminuyen el riesgo de ocasionar “stress” y “strain” a nivel pulmonar y así evitar la aparición de VILI. Los parámetros ventilatorios en mención son la presión pico, media, plateau, y driving

pressure. Este último ampliamente estudiado por Amato et al, donde demuestra que el grupo de pacientes que se mantenía con valores de driving pressure menor a 15 cmH₂O tenía menor tasa de mortalidad. (12)

Existen algunas condiciones para que se produzca lesión pulmonar por VILI como el concepto del pulmón de bebé, cantidad de pulmón reclutable, extensión de inhomogeneidad pulmonar donde se requiere un volumen tidal de 30 a 40 ml/kg para producir VILI, en cambio, en pulmones con ARDS, solamente un volumen tidal de 12 ml/kg son suficientes para ocasionarlo. (13)

El grupo de investigadores italianos liderados por Gattinoni (14) replicaron un estudio en laboratorio con cerdos, tuvieron 4 cohortes de estudio donde se ventilaba a cada uno de ellos con distinto valor de strain, encontrando que la aparición de VILI es proporcional a la carga de strain y dependiente del tiempo. (15)

El modelo más adecuado para predecir dicho hallazgo fue llamado el poder mecánico (PM) que describe la carga energética (Julios) expresada por unidad de tiempo (Julios/min), siendo el punto de corte de 12J/min considerado a partir del cual se presenta lesión pulmonar. Por ejemplo Laffey et al, (16) en una cohorte para predecir factores que se asocian a mortalidad en pacientes con ARDS encontró que dentro de los parámetros ventilatorios el uso de PEEP disminuye la mortalidad, el incremento de la frecuencia respiratoria, presión pico, driving pressure incrementan la mortalidad, siendo estos tres últimos parámetros parte de los componentes de la fórmula para calcular el PM. (7,8)

Serpa et al realizó un estudio retrospectivo estudiando una cohorte de 3846 adultos sometidos a VMI durante las primeras 48 horas de ingreso a UCI en Sao Paulo, se encontró un promedio de PM de 23.8 J/min (IC 17.5-31.8) con una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de sobrevivientes comparado con los que fallecieron. Un modelo de regresión logística donde valoraba a un elevado PM se mostró como un predictor independiente de mortalidad hospitalaria a los 30 días con un OR 1.06 (IC 1.01-1.10, valor-p: 0.005), además de tener menos

días libres de ventilador. Concluyendo que un valor elevado de PM a las 24 primeras horas de hospitalizado se asocia de manera independiente a un incremento de la mortalidad hospitalaria en pacientes críticos sometidos a VMI por al menos 48 horas. (17,18)

El grupo de investigadores PROVE Network (Protective Ventilation Network) analizó un grupo de 8207 pacientes con el fin de evaluar la asociación entre el PM y la mortalidad en pacientes críticos sometidos a VMI por al menos 48 horas, incluyendo a pacientes ventilados tanto de UCI como de Emergencia. Encontró que el PM durante las primeras 24 horas en UCI y Emergencia fue de 21.4 J/min (16.2-28.1) y 16.0 J/min (11.7-22.1) respectivamente, además, encontró que por cada 5 J/min de incremento del PM, se elevaba la mortalidad hospitalaria, por ende, el PM fue un predictor independiente de mortalidad en dichos servicios con un OR 1.06 (IC 1.01-1.11; valor-p: 0.002) en UCI y OR 1.10 (IC 1.02-1.18, valor-p: 0.001) en emergencia. La mortalidad se incrementada mucho más cuando el PM superaba los 17 J/min. Concluyendo que el PM elevado se asocia de manera independiente a incremento de mortalidad intrahospitalaria en pacientes sometidos a VMI por al menos 48 horas. (17)

Fuentes, en un estudio de cohortes en México, evaluó un total de 67 pacientes para valorar el PM para predecir mortalidad en pacientes VMI prolongada. Incorporó a pacientes con PO₂/FIO₂ menor a 200 y al menos 5 cmH₂O de PEEP, realizando mediciones de PM y otros parámetros ventilatorios durante el tercer y sétimo día de VMI, encontrando un área bajo la curva ROC de 0.66 (IC 95% 0.52-0.79) además un RR para mortalidad a los 30 días de 5.89 (IC 95% 0.96-36.22, valor-p: 0.055) ambos con resultados no significativos estadísticamente. (19)

Fuller et al realizo durante el 2018 un estudio con un análisis secundario donde evalúa a 1705 pacientes de UCI bajo VMI con el fin de evaluar la mortalidad y el riesgo a evolución a ARDS en aquellos pacientes sin dicha condición previa. Encontró una mortalidad del 26% en

los pacientes con VMI, dentro de los parámetros ventilatorios que mostraron diferencia entre el grupo de supervivientes y los que fallecieron fue driving pressure (DP) (valor-p: 0.005), presión plateau (valor-p: 0.001), no encontrando diferencia estadística significativa en el valor de la potencia mecánica en el grupo de sobrevivientes con el que falleció (valor-p: 0.794). (20)

Considerando que en nuestra UCI la proporción de pacientes con necesidad de VMI es muy alta, la evidencia mostrada apunta a demostrar que aquellos que desarrollan VILI como complicación de la estrategia ventilatoria usada conlleva a un incremento de la mortalidad intrahospitalaria considerable. El poder mecánico como variable ventilatoria es un concepto relativamente nuevo y que adquiere cada vez más importancia a la hora de monitorizar a pacientes con VMI. No es claro aún si el PM es superior a los demás parámetros ventilatorios en predecir progresión a VILI y/o mortalidad en pacientes críticos, además que los datos siguen siendo contradictorios dependiendo si el paciente presenta o no distrés respiratorio, tampoco es claro si dicho valor de predicción es más adecuado ser tomado dentro de las primeras 48 horas o pasado los 7 días. Demostrar la asociación del PM para predecir mortalidad nos conllevaría a mayor entrenamiento en la búsqueda de estrategias de VMI protectora e incorporación de guías de práctica locales y sus respectivas evaluaciones como intervenciones futuras.

Por otro lado, desde finales del 2019 la pandemia por COVID-19 ha generado que algunos hospitales como el nuestro se conviertan en exclusivos de atención de pacientes con esta patología, conllevando a que todos nuestros pacientes ingresados a UCI sea por necesidad de VMI y en un gran porcentaje por ARDS severo. La presente investigación evalúa el rol de la PM y su validez como predictor de mortalidad en este grupo de pacientes.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

FORMULACION DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Tiene validez el poder mecánico como predictor de mortalidad en pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo marzo 2020 a mayo del 2021?

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS:

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la validez del poder mecánico como predictor de mortalidad en pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo del poder mecánico como predictor de mortalidad en pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada. Además del área bajo la curva ROC de la Potencia Mecánica para predecir mortalidad en pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada.
- Analizar si la potencia mecánica es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada por ARDS por COVID-19 controlado por variables intervinientes.

HIPÓTESIS:

HIPÓTESIS NULA:

El poder mecánico no tiene validez como predictor de mortalidad en pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada.

HIPÓTESIS ALTERNA:

El poder mecánico tiene validez como predictor de mortalidad en pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. MATERIALES:

POBLACION UNIVERSO:

Pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo.

POBLACIÓN ACCESIBLE:

Pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo, durante el periodo de marzo del 2020 a mayo del 2021, que cumplan con los criterios de selección.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes adultos mayores de 16 años de ambos sexos que hayan ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Pacientes que estén sometidos a ventilación mecánica invasiva prolongada.
- Pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva prolongada bajo modos ventilatorios controlados: Presión control, Volumen control.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que tengan estancia en Cuidados Intensivos menor a 48 horas.

- Pacientes que ingresen a UCI con VMI más de 72 horas.
- Pacientes con estrategias no convencionales ventilatorias como ventilación de un solo pulmón.
- Pacientes con antecedente de lobectomía, neumonectomía. Patología pulmonar restrictiva como Fibrosis pulmonar idiopática.
- Pacientes en proceso de retiro de sedonalgnesia o destete de VMI.

UNIDAD DE ANÁLISIS:

Pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo, durante el periodo del marzo del 2020 a marzo del 2021.

UNIDAD DE MUESTREO:

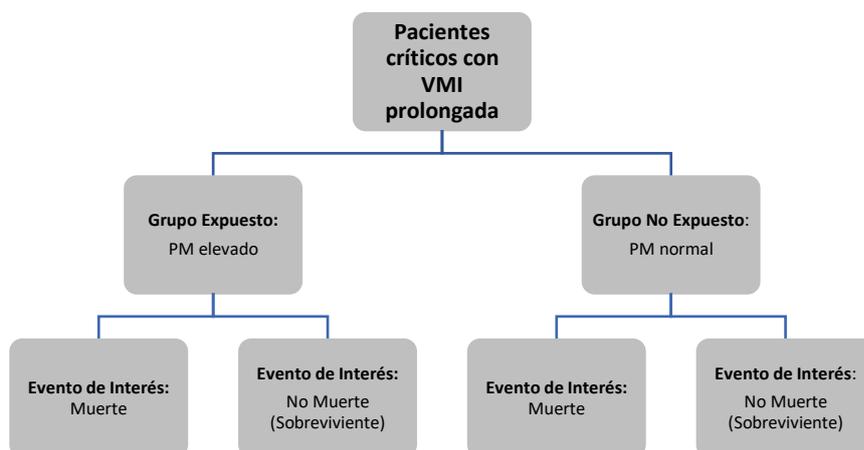
Historia clínica

MUESTRA:

Se realizó muestreo, de tipo censal, se consideró todos los pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva prolongada de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo, durante el periodo de marzo del 2020 a mayo del 2021.

DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio tipo Transversal Analítico.



	Pacientes en ventilación mecánica prolongada	
	Mortalidad	Supervivencia
Poder mecánico elevado	a	b
Poder mecánico normal	c	d

VARIABLES:

Variable	Tipo	Escala de medición	Registro
Variable de Exposición:			
Potencia mecánica (PM)	Categórica - dicotómica	Nominal	≥12 J/min <12 J/min
Variable de Respuesta:			
Mortalidad	Categórica - dicotómica	Nominal	Si No
Variables Intervinientes:			
Edad	Categórica - dicotómica	Nominal	16, 17, 18,...años
Sexo	Categórica - dicotómica	Nominal	Masculino Femenino
Shock séptico	Categórica - dicotómica	Nominal	Si No
Comorbilidades (Índice de Charlson)	Numérica - discreta	De razón	1 a 33 puntos
Necesidad de Terapia de Reemplazo Renal (TRR)	Categórica - dicotómica	Nominal	Si No
SOFA	Numérica - discreta	De razón	0 a 24 puntos
Riesgo nutricional (RN)	Categórica - dicotómica	Ordinal	>6 puntos ≤5 puntos
Parámetros ventilatorios:			
Volumen tidal (Vt)	Numérica - continua	De razón	ml
Presión pico (P pico)	Numérica - continua	De razón	cmH ₂ O
Presión plateau (P plat)	Numérica - continua	De razón	cmH ₂ O
Presión media (P med)	Numérica - continua	De razón	cmH ₂ O
Driving pressure (DP)	Numérica - continua	De razón	cmH ₂ O
PEEP	Numérica - discreto	De razón	cmH ₂ O
Compliance estática (C est)	Numérica - continua	De razón	l/ cmH ₂ O

Parámetros gasométricos:			
PO2/FIO2	Numérica - continua	De razón	50, 51, 52....
PCO2	Numérica - continua	De razón	mmHg
Parámetros bioquímicos:			
Glucosa	Numérica - continua	De razón	50, 51, 52... md/dl
Creatinina	Numérica - continua	De razón	0.3, 0.4 ... mg/dl
Lactato	Numérica - continua	De razón	0.1, 0.2, ... mmol/l
Plaquetopenia	Categórica - dicotómica	Ordinal	Si No

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Variable	Definición operacional
Potencia mecánica (21)	Determinado a través de la siguiente fórmula original de Gattinoni: $PM = 0.098 \times Vt \times FR \times (P \text{ pico} - (Pplat - PEEP)/2)$ Donde: Vt (volumen tidal), FR (frecuencia respiratoria), Ppico (presión pico), Pplat (presión plateau). Para el presente trabajo consideraremos: PM elevada: ≥ 12 J/min PM normal: < 12 J/min
Mortalidad (17,19,20)	Se medirá la mortalidad hasta los 28 días de ingreso a UCI.
Ventilación mecánica invasiva prolongada (22)	Cuando el paciente se encuentre más de 96 horas en VMI.
Shock séptico	Presencia de la presión arterial sistólica (PAS) menor a 90 mmHg o presión arterial media (PAM) menor a 60 mmHg, o necesidad de uso de vasopresores con criterio clínico de optimizar PAM.
Comorbilidades	Se medirá a través del Índice de Charlson (ver Anexo 01), asignando puntajes desde 1 a 33 puntos.
Necesidad de Terapia de Reemplazo Renal	Cuando el paciente debido a disfunción renal reúna criterios para TRR y se haga hemodiálisis en UCI.
SOFA (Sequential "sepsis-related" Organ Failure Assessment)	Se medirá a través del Score SOFA estándar.

Riesgo Nutricional (23)	Se medirá a través del NutricScore modificado (ver Anexo 05). Consideraremos un RN elevado cuando presente >6 puntos y un RN bajo cuando presente ≤5 puntos.
Volumen tidal (24)	Se tomará el valor del ventilador mecánico. Se registrará el valor promedio de las dos medidas más altos registrados.
Presión pico (25)	Se registrará en modo volumen control, con medida en ventilador mecánico de la presión máxima en la curva presión-tiempo. Se tomará el promedio de las dos medidas mayores.
Presión plateau (26)	Se registrará en modo volumen control, con pausa inspiratoria de al menos 5 segundos, se medirá en la curva presión-volumen. Se registrará el valor promedio de las dos medidas más altos registrados.
Presión media (26)	Se registrará el valor calculado en el ventilador mecánico, en modo controlado (presión o volumen control). Se registrará el valor promedio de las dos medidas más altos registrados.
Driving pressure (26)	Se calculará de la siguiente forma: DP= P plat – PEEP. De los datos y forma de medida de cada uno de sus componentes.
PEEP (26)	Se considerará el valor de PEEP que se encuentre programado en el VM, Se registrará el valor promedio de las dos medidas más altos registrados.
Compliance estática (26)	Se calculará de la siguiente forma: Cest= Vt corregido/(P plat –PEEP), de los datos y forma de medida de cada uno de sus componentes.
PO2/FIO2	Valor será medido del examen de gases arteriales y electrolitos tomado.
PCO2	Valor será medido del examen de gases arteriales y electrolitos tomado.
Glucosa	Valor de glicemia tomado al ingreso de UCI.
Creatinina	Valor de creatinina tomado al ingreso de UCI.
Lactato	Valor de lactato arterial tomado de la muestra de gases arteriales y electrolitos
Plaquetopenia	Valor de plaquetas tomado del hemograma, será considerado plaquetopenia cuando el conteo sea menor de 50 000 plaquetas/mm3

III.2. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se procedió a identificar a los pacientes adultos críticos con VMI UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de Marzo 2020 a Mayo 2021 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión ya detallados anteriormente. Dichos datos fueron tomados de la base de datos que se construyó en Excel en la UCI del hospital en mención donde se ingresaron los pacientes de manera consecutiva. Aquellos que tenían la variable PM elevada en la medida a las 96 horas se incluía en el Grupo Expuesto, aquellos con PM normal se incluían en el Grupo No Expuesto.

Se recolectaron las demás variables de ventilación mecánica detalladas en cuadro de variables, variables demográficas, clínicas y de apoyo al diagnóstico (laboratorio) con las cuales se realizó el análisis estadístico correspondiente.

La medida de la PM se calculó con la fórmula detallada en definiciones operacionales, se tomaron las medidas a las 96 horas de ingreso a UCI, acotando que se toma el peor valor del día que sigue la tendencia mas no valores aislados.

El manejo de los pacientes críticos con VMI se hizo siguiendo las guías internacionales actualmente establecidas para garantizar una ventilación mecánica protectiva.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron recolectados en la Base de Datos diseñada en SPSS v 26.0. Se construyeron los datos relevantes en cuadros y

gráficos.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se calcularon frecuencias, porcentajes para variables numéricas y medidas de tendencia central para variables categóricas.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Se realizó en un primer momento un análisis bivariado calculando la RP cruda para variables categóricas y para variables numéricas se calculó la U de Mann-Whitney dado que seguían una distribución no normal. Con aquellos factores que fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$) se realizó, luego, un análisis multivariado con regresión logística con modelos lineales generalizados para calcular el RP ajustado de modelos de predicción para mortalidad, presentando aquel que muestre mayor valor en el AUC ROC.

Se calculó, además, la Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN de la PM elevada y mortalidad. Se calculó el ABC de ROC de la PM para predecir mortalidad con el fin de valorar su validez.

III.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Basándonos en los principios fundamentales de la ética de la investigación, contemplado en el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), se consideró lo referente a las pautas 1 (sobre consentimiento informado en todos los casos de investigación biomédica de quien participará en dicha investigación), pauta 12 (sobre el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad para resguardar intimidad y

confidencialidad), pauta 15 (sobre la investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo por personas calificadas y bajo supervisión de un médico clínicamente competente) y pauta 27 (sobre que el médico al publicar los resultados de la investigación está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados)

En este estudio no existió intervención alguna, es observacional debido a que solamente se usaron los datos obtenidos de las Historias Clínicas de exámenes de laboratorio, no se requirió del consentimiento informado del paciente o apoderado para obtener dichos datos.

Se trata, por ende, de un estudio observacional, tipo transversal analítico, no invasivo, su calificación es de riesgo nulo para el paciente y el investigador. Sin embargo, el estudio mantendrá la confidencialidad de la información tomada de las Historias Clínicas (de acuerdo a las normas de Buenas Prácticas Clínicas), no siendo expuestas a terceros (de acuerdo a Pauta 18 de CIOMS, Ley General de Salud).

IV. RESULTADOS

Se procedió a revisar la base de datos diseñada en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo de pacientes con diagnóstico de Síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 que ingresaron durante el periodo de tiempo de marzo 2020 a mayo del 2021. Luego de excluir a los pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión y exclusión se evaluaron un total de 177 pacientes de los cuales 102 fallecieron (58%) y 75 sobrevivieron (42%).

La mediana de la edad del grupo de fallecidos fue de 56 años y de 51 años de los sobrevivientes sin significancia estadística ($p=0.062$) El sexo predominante tanto en el grupo que fallecieron como en el que sobrevivieron fue el masculino con 81 pacientes (79.4%) y 48 pacientes (66%) respectivamente con mayor riesgo de mortalidad del sexo masculino frente al femenino (RPc 1.44; IC 95% 1.014-2.031; $p=0.041$)

El desarrollo de shock séptico no mostró asociación significativa para entre los grupos de fallecidos y sobrevivientes (RPc 0.785; IC 95% 0.606-1.016; $p=0.066$). La valoración de carga de comorbilidades medida a través del Índice de Charlson tuvo una mediana de 1 en el grupo de fallecidos con respecto a 0 del grupo de sobrevivientes, mostrando asociación significativa ($p=0.011$). Del grupo de fallecidos, 19 pacientes (18%) y de sobrevivientes 6 pacientes (8%) tuvieron necesidad de terapia de reemplazo renal con asociación significativa para mortalidad (RPc 1.392; IC 95% 1.069-1.812; $p=0.014$). A su vez, el riesgo nutricional elevado también muestra asociación para mortalidad (RPc 1.338; IC 1.044-1.715; $p=0.021$).

Los parámetros ventilatorios evaluados en base a la práctica clínica para ventilación mecánica protectora tales como PM, Ppico, Pplateau, Pmedia, Driving pressure, PEEP tuvieron medianas mayores en el grupo de fallecidos con respecto al de sobrevivientes, todos ellos con significancia estadística para mortalidad ($p < 0.005$). Se evidenció que el Vt tuvo medianas más bajas en el grupo de fallecidos (0.34 L) con respecto al de sobrevivientes (0.41 L) con diferencia estadística significativa ($p = 0.000$). Con respecto a la compliance estática, se demostró que el grupo que falleció presentaba valores más bajos comparado con los sobrevivientes ($p = 0.000$). En cuanto a la ventilación mecánica en prono, se realizó en 74 pacientes (73%) de fallecidos con respecto a 50 (67%) de sobrevivientes, sin tener asociación estadística significativa (RPc 1.127; IC 95% 0.838-1.516; $p = 0.428$) (TABLA N° 1)

Las variables bioquímicas evaluadas de la data recogida como glucosa, creatinina muestran medianas más altas en el grupo de fallecidos con respecto a los sobrevivientes, pero sin significancia estadística para mortalidad ($p > 0.05$), la plaquetopenia se presenta en el 8% de fallecidos con respecto al 13% en el grupo de sobrevivientes (RPc 0.752; IC 0.441-1.28); $p = 0.2$) (TABLA N° 1)

Posteriormente, al realizar el análisis multivariado para variables clínicas encontramos que muestran asociación estadística significativa para mortalidad el Sexo masculino con RPa: 1.478 (IC 95% 1.045-2.116) ($p = 0.028$), también la presencia de Comorbilidades con RPa 1.118 (IC 95% 1.036-1.207) ($p = 0.004$) y además el puntaje del score SOFA con RPa 1.042 (IC 95% 1.042-1.195) ($p = 0.037$), las otras variables incluidas en el

modelo de predicción como necesidad de terapia de reemplazo renal y plaquetopenia no muestran asociación estadística significativa para mortalidad. (TABLA N° 2)

El análisis multivariado de los parámetros ventilatorios muestra asociación estadística significativa de riesgo de mortalidad para potencia mecánica con RPa 1.061 (IC 95% 1.037-1.085) ($p=0.000$) y para presión plateau con RPa 1.027 (IC 95% 1.007-1.048) ($p=0.01$). Dentro de los parámetros ventilatorios que se muestran como factores de protección para mortalidad dentro del modelo de predicción encontramos a driving pressure con RPa 0.931 (IC 95% 0.891-0.972) ($p=0.001$) y a la compliance estática con RPa 0.948 (IC 95% 0.929-0.969) ($p=0.000$) (TABLA N° 3)

La validez del parámetro ventilatorio Potencia Mecánica como predictor de mortalidad muestra una sensibilidad de 91.18% (IC 95% 83.48-95.63) siendo los parámetros de especificidad bajos. Tanto el valor predictivo positivo como negativo, muestran porcentajes moderados de 58.85 y 52.63% respectivamente. (TABLA N° 4)

Al construir la curva ROC tomando la variable potencia mecánica como variable numérica y sus componentes como presión pico, plateau y driving pressure encontramos que todas tiene AUC significativa estadísticamente ($p<0.05$) con AUC superiores a 0.5, siendo la que tiene mejor rendimiento la presión pico con AUC 0.783 (IC 95% 0.715-0.850) ($p=0.000$). (GRÁFICO N°1 y TABLA N° 4).

TABLA N° 1
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
PARÁMETROS VENTILATORIOS, BIOQUÍMICOS Y MORTALIDAD EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO
SEVERO.

Características	Mortalidad		RPc (IC 95%)	Valor-p
	Si (n = 102)	No (n = 75)		
Edad (años)	56 (48 – 62)	51 (40 – 61)		0.062
Sexo				
Masculino	81 (79.4)	48 (64)	1.44 (1.014-2.031)	0.041
Femenino	21 (20.6)	27 (36)		
Shock séptico	58 (56.9)	32 (47.2)	0.785 (0.606-1.016)	0.066
Índice de Charlson	1 (0-2)	0 (0-1)		0.011
Necesidad TRR	19 (18)	6 (8)	1.392 (1.069-1.812)	0.014
SOFA	8 (7-12)	7 (5-10)		0.010
Riesgo nutricional alto	50 (67.6)	24 (32.4)	1.338 (1.044-1.715)	0.021
Parámetros ventilatorios				
Potencia mecánica (J/min)	18.1 (15-21.7)	15.6 (13.5-19.3)		0.002
Volumen tidal (l)	0.34 (0.31-0.4)	0.41 (0.37-0.44)		0.000
Presión pico (mmHg)	31 (28-35)	26 (24-29)		0.000
Presión plateau (mmHg)	28 (24-32)	24 (22-28)		0.000
Presión media (mmHg)	17 (15-19)	15 (14-16)		0.000
Driving pressure (mmHg)	18 (14-21)	15 (12-17)		0.000
PEEP	10 (9-12)	9 (8-10)		0.022
Compliance estática	19.2 (15-28.2)	27.6 (21.7-34.2)		0.000
VM pronó	74 (73)	50 (67)	1.127 (0.838-1.516)	0.428
Parámetros gasométricos				
PO ₂ /F _i O ₂	128.15 (97.7-169)	210 (163.8-285.5)		0.000
PCO ₂	44.7 (35.7-56.4)	59.75 (47.0-77.2)		0.000
Parámetros bioquímicos				
Glucosa	150.5 (124-191)	140 (112-167)		0.059
Creatinina	0.6 (0.4-0.85)	0.55 (0.4-0.8)		0.797
Lactato	0.9 (0.8-1.4)	1.3 (0.8-1.6)		0.110
Plaquetopenia	8 (7.8)	10 (13.3)	0.752 (0.441-1.28)	0.2

Variables numéricas: mediana (P25-P75), U de Mann-Whitney, valor-p<0.05 significativo.

Variables categóricas: RPc (Razón de prevalencias crudo), valor-p <0.05 significativo.

Fuente = Base de datos ad hoc

TABLA N° 2

**ANÁLISIS MULTIVARIADO DE VARIABLES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS
PARA PREDECIR MORTALIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
DISTRES RESPIRATORIO AGUDO SEVERO.**

	B	Chi-cuadrado de Wald	RPa	IC al 95%	Valor-p
Sexo M	0.397	4.859	1.487	1.045-2.116	0.028
Comorbilidades	0.112	8.209	1.118	1.036-1.207	0.004
Necesidad TRR	0.228	3.002	1.256	0.971-1.626	0.083
SOFA	0.041	4.334	1.042	1.002-1.083	0.037
Plaquetopenia	-0.324	1.595	0.724	0.438-1.195	0.207

RPa = RP ajustado

Fuente = Base de datos ad hoc

TABLA N° 3

**ANÁLISIS MULTIVARIADO DE PARÁMETROS VENTILATORIOS PARA
PREDECIR MORTALIDAD EN PACIENTES CON SINDROME DE DISTRES
RESPIRATORIO AGUDO SEVERO.**

	B	Chi-cuadrado de Wald	RPa	IC al 95%	Valor-p
Potencia mecánica	0.059	25.855	1.061	1.037-1.085	0.000
Presión media	0.026	1.781	1.026	0.988-1.065	0.182
Presión plateau	0.027	6.711	1.027	1.007-1.048	0.010
Driving pressure	-0.072	10.426	0.931	0.891-0.972	0.001
PEEP	-0.037	1.595	0.963	0.908-1.022	0.216
Compliance estática	-0.053	23.807	0.948	0.929-0.969	0.000

RPa = RP ajustado

Fuente = Base de datos ad hoc

TABLA N° 4

**VALIDEZ DE LA POTENCIA MECÁNICA COMO PREDICTOR DE
MORTALIDAD EN PACIENTES CON SINDROME DE DISTRES
RESPIRATORIO AGUDO SEVERO.**

			Total
	Mortalidad	Supervivencia	
PM > 12	93	65	158
PM < 12	9	10	19
Total	102	75	177

Fuente = Base de datos ad hoc

Sensibilidad: 91.18% (IC 95% 83.48-95.63)

Especificidad: 13.33% (IC 95% 6.92-23.61)

Valor predictivo positivo: 58.86% (IC 95% 50.75-66.54)

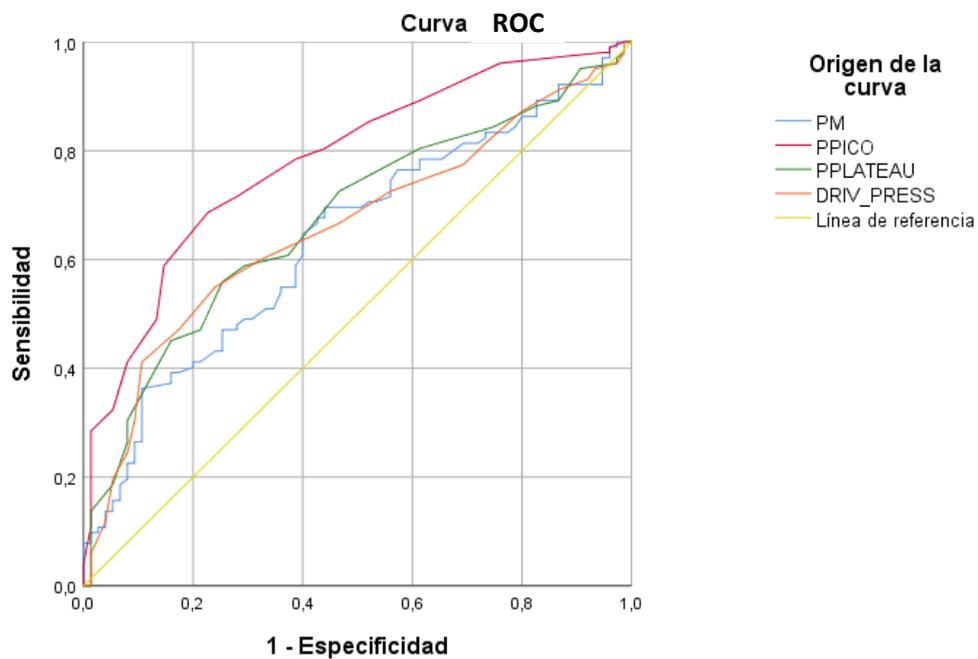
Valor predictivo negativo: 52,63% (IC 95% 29.49-74.79)

Cociente de probabilidades positivo: 1.05 (IC 95% 0.94-1.17)

Cociente de probabilidades negativo: 0.66 (IC 95% 0.28-1.55)

GRÁFICO N° 1

CURVAS ROC DE PARÁMETROS VENTILATORIOS PARA PREDECIR MORTALIDAD EN PACIENTES CON SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO SEVERO.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Fuente = Base de datos ad hoc

TABLA N° 4

**ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) DE PARÁMETROS VENTILATORIOS PARA
PREDECIR MORTALIDAD EN PACIENTES CON SINDROME DE DISTRES
RESPIRATORIO AGUDO SEVERO.**

Parámetros ventilatorios	AUC	IC 95%	Valor-p
Potencia mecánica	0.6358	0.557-0.720	0.02
Presión pico	0.783	0.715-0.850	0.000
Presión plateau	0.674	0.595-0.753	0.000
Driving pressure	0.659	0.579-0.74	0.000

Fuente = Base de datos ad hoc

V. DISCUSIÓN

En nuestra investigación, dentro de los parámetros ventilatorios evaluados, la potencia mecánica se comporta como un factor asociado a mortalidad en pacientes con VMI prolongada que ingresaron a UCI por COVID-19 severo teniendo, además, una validez adecuada de este parámetro para predecir mortalidad.

La mortalidad general en pacientes por COVID-19 que desarrollaron ARDS severo se sitúa alrededor del 54%, algunos datos del mismo grupo de pacientes en la era pre COVID-19 la sitúa en 40% de aquellos que ingresan a UCI, (27) debido a COVID-19 como nuestra investigación se han encontrado datos que sitúan la mortalidad tan alta como 80%, la cual, a lo largo de esta pandemia ha ido estableciéndose en cifras similares a datos antes mencionado, actualmente se encuentra un 50% mortalidad en pacientes con ARDS severo. (28,29)

Dentro de las características generales de los pacientes, tenemos que el sexo masculino tiene mayor riesgo de infectarse por ende también de poder fallecer, nuestro estudio demuestra que luego de controlar por confusores, el sexo masculino se asocia a mortalidad (RP a 1.478, IC 95% 1.045-2.116; $p=0.028$). De forma similar a nuestra investigación, Ioannou (30) demuestra que el sexo masculino se asocia a mortalidad (HR 1.52 ; IC 95% 1.02-2.25) ajustado por edad, la cual también es significativa para mortalidad. Aunque en nuestro estudio no encontramos asociación entre mortalidad y edad, es conocido y demostrado que a mayor edad el riesgo de muerte es más alto (HR 1.05; IC 95% 1.04–1.06; $p < 0.001$). (28,31) Por otro lado, se encuentra que el sexo masculino tiene mayor probabilidad de necesidad de ingreso a UCI (OR 2.0 IC 95% 1.3-3.2;

p=0.004) luego de control de principales confusores, también mayor riesgo de necesidad de VMI (OR 2.9 IC 95% 1.7-4.8; p<0.001) (32), resultados similares a los nuestros. La mediana de edad de nuestra población que fue admitida a UCI raramente superó los 62 años según nuestros resultados, por ende, la población mayor a esa edad no accedió a UCI probablemente por tener una prioridad menor por lo que nuestros resultados no muestran asociación de mortalidad con edad. La explicación fisiopatológica de este hallazgo se sustenta en el dimorfismo sexual en la expresión de receptor de ACE2 como puerta de entrada celular del SARS-CoV-2 que muestran los pacientes masculinos, por ende, más sintomáticos y mayores tasas de complicaciones y mortalidad. (33)

En cuanto a las comorbilidades, nuestros resultados muestran que la carga de enfermedad medida a través del Índice de Charlson se asocia a mortalidad en el análisis multivariado realizado con variables clínicas y laboratoriales (RP a 1.118; IC 95% 1.036-1.207; p=0.004). Dichos resultados concuerdan con lo hallado por Grasselli (34) quienes al evaluar la presencia de comorbilidades encuentran que no tenerlas se comporta como protector para mortalidad. (HR 0.55; IC 95% 0.49-0.61; p<.001), al realizar un modelo de regresión de Cox ajustado por confusores, encuentran que las comorbilidades que se asocian a mortalidad son hipercolesterolemia (HR 1.25; IC 95% 1.02-1.52; p=0.03), diabetes mellitus 2 (HR 1.18; IC 95% 1.01-1.39; p=0.04), EPOC (HR 1.68; IC 95% 1.28-2.19; p<.001) siendo también demostrados en un metaanálisis por Parohan. (35)

Por otro lado, Kim (36) adiciona hallazgos significativos de comorbilidades y su asociación a mortalidad de enfermedad renal, inmunosupresión y alteraciones neurológicas. (RR a 1.33 CI, 1.10 to 1.61 ; 1.39 IC 95% CI, 1.13 to 1.70 ; 1.25 CI,

1.04 to 1.50). Si valoramos comorbilidades con el Índice de Charlson como en nuestra investigación, encontramos que un metaanálisis evalúa CCI mayor a 3 puntos con un HR 1.77 (IC 95% 1.68-1.86), I2: 0% evaluando cuantitativamente a 4 estudios observacionales, con evaluación por efectos aleatorizados. (37)

Dentro de los scores pronósticos usados en cuidados intensivos, el score de SOFA se presenta como un factor asociado a mortalidad en nuestra investigación (RPa 1.042; IC 95% 1.002-1.083; p=0.037). El grupo COVID-ICU en una cohorte grande evalúa variables y su asociación a mortalidad, dentro de ellos, encontramos al score SOFA con más de 3 puntos se asocia a mortalidad (HR 1.79; IC 95% 1.52-2.11; p< 0.001) resultados similares a los nuestros. (28) Al igual Rivera (38) en una cohorte española encuentra que el puntaje SOFA al ingreso se asocia a mortalidad en un análisis multivariado ajustado por variables demográficas (HR 1.17 IC 95% 1.08-1.30), manteniendo lo hallado al inicio de la pandemia en datos de Zhou (39) en Wuhan quien reporta asociación entre el riesgo de mortalidad y SOFA (OR 5.65, IC 95% 2.61–12.23; p=0.000).

La ventilación mecánica protectora ha mostrado disminución de mortalidad en aquellos pacientes con VMI. La variable que en teoría que integra los elementos causantes de VILI es la PM. (40,41)

Pahar en un estudio con 7944 pacientes y un seguimiento a 3 años de pacientes con ARDS y VMI encuentra que aquellos pacientes con PM > 22 J/min se asocia a menor tiempo de días libres de VM, menor supervivencia a los 28 días y 3 años; siendo los determinantes de dicha PM como el DP > 15 cmH₂O y P plat > 30 cmH₂O con menor supervivencia a 28 días y 3 años de seguimiento.(42)

También, Mahmoud, en su investigación sobre la asociación entre PM y el incremento de mortalidad, analiza una base de datos con 1835 pacientes, siendo

la MP un predictor independiente de mortalidad, con un incremento de mortalidad por cada 5 J/min de incremento con OR 1.10 (IC 95% .1.02-1.18; p= 0.012). Después de ajustar por confusores, se encontró, además que existía una correlación negativa entre la PM y el PF a las 48 horas. (Coef. -10.812 por cada 5 J/min de incremento de PM, IC 95% -13.41 - -8.21; p<0.001)(41)

Ahora bien, lo anteriormente señalado ha sido evaluado en la era pre COVID, pero en pacientes con ARDS por COVID-19 existen pocos estudios que evalúan parámetros ventilatorios y su asociación a mortalidad, menos aún, aquellos que evalúan dentro de éstos a la PM. El grupo UCI-COVID (28) que integra 149 UCIs europeas al evaluar una cohorte de 4244 pacientes encuentran que la PM en promedio era de 26.5 J/min (18.6 –34.9) con valores mayores en el grupo de fallecidos, pero sin asociación significativa (p=0.120), por otro lado Schuijt y cols(43) en una cohorte multicéntrica con 825 pacientes evalúa diversos parámetros ventilatorios como la PM y DP y su asociación con la mortalidad a 28 días. Encuentra valores de PM similares a los nuestros, con 18.5 J/min [IC 95%15.5 - 22.2]. Una posible explicación de dicho hallazgo es que, aunque no se ha analizado, algunos ARDS por COVID-19, sobre todo los del fenotipo H de Gattinoni (44) son más complacientes, con la consecuente menor cifras de parámetros ventilatorios, si los comparamos con ARDS por otras causas distintas a COVID-9. Schuijt encuentra que hay asociación entre el incremento de la PM y mortalidad en el análisis univariado como en el multivariado cuando se ajusta por otros parámetros ventilatorios como DP (HR 1.17; IC 95% 1.01 – 1.36; =0.031), perdiendo este último significancia estadística, en contraste con el nuestro donde tanto la PM como DP y P pico se comportan como predictores de mortalidad, mostrando la compliance estática se comporta como factor protector

de mortalidad en estos pacientes. (45)

Las limitaciones encontradas en el presente trabajo fueron que se tuvo que excluir algunas variables bioquímicas que ya han mostrado asociación a mortalidad debido a la pérdida amplia de datos por falta de reactivos de laboratorio.

VI. CONCLUSIONES

- El poder mecánica tiene validez pronóstica de mortalidad en pacientes críticos con VMI por ARDS por COVID-19
- Los parámetros ventilatorios como potencia mecánica, y presión plateau son factores asociados a mortalidad en pacientes con VMI por ARDS por COVID-19, siendo la compliance estática y driving pressure factores protectores para mortalidad.
- La edad, presencia de comorbilidades y score SOFA son factores asociados a mortalidad en pacientes con VMI por ARDS por COVID-19.

VII. RECOMENDACIONES

- Deben evaluarse la potencia mecánica y otros parámetros ventilatorios como factores asociados a mortalidad en cohortes más grandes, generando modelos predictivos que incorporen a esta variable estudiada, la cual, dentro del monitoreo del paciente crítico siempre debe estar presente.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Damuth E, Mitchell JA, Bartock JL, Roberts BW, Trzeciak S. Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. julio de 2015;3(7):544-53.
2. Iwashita Y, Yamashita K, Ikai H, Sanui M, Imai H, Imanaka Y. Epidemiology of mechanically ventilated patients treated in ICU and non-ICU settings in Japan: a retrospective database study. *Crit Care*. 4 de diciembre de 2018;22(1):329.
3. Mehta AB, Syeda SN, Wiener RS, Walkey AJ. Epidemiological trends in invasive mechanical ventilation in the United States: A population-based study. *J Crit Care*. diciembre de 2015;30(6):1217-21.
4. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Hartman ME, Milbrandt EB, Kahn JM. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med*. octubre de 2010;38(10):1947-53.
5. Frutos F, Alia I, Lorenzo MR, García Pardo J, Nolla M, Ibáñez J, et al. Utilización de la ventilación mecánica en 72 unidades de cuidados intensivos en España. *Med Intensiva*. 1 de enero de 2003;27(1):1-12.
6. Marín MC, Elizalde J, Villagómez A, Cerón U, Poblano M, Palma-Lara I, et al. Have there been changes in the application of mechanical ventilation in relation to scientific evidence? A multicenter observational study in Mexico. *Med Intensiva (Engl Ed)*. septiembre de 2020;44(6):333-43.
7. Modesto I Alapont V, Aguar Carrascosa M, Medina Villanueva A. Stress, strain and mechanical power: Is material science the answer to prevent ventilator induced lung injury? *Med Intensiva (Engl Ed)*. abril de 2019;43(3):165-75.
8. Modesto I Alapont V, Aguar Carrascosa M, Medina Villanueva A. Clinical implications of the rheological theory in the prevention of ventilator-induced lung injury. Is mechanical power the solution? *Med Intensiva (Engl Ed)*.

septiembre de 2019;43(6):373-81.

9. Terragni P, Ranieri VM, Brazzi L. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *Curr Opin Crit Care*. febrero de 2015;21(1):20-5.
10. Fan E, Villar J, Slutsky AS. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *BMC Med*. 28 de marzo de 2013;11:85.
11. Rotman V, Carvalho AR, Rodrigues RS, Medeiros DM, Pinto EC, Bozza FA, et al. Effects of the open lung concept following ARDSnet ventilation in patients with early ARDS. *BMC Anesthesiol*. 20 de julio de 2016;16(1):40.
12. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 5 de febrero de 1998;338(6):347-54.
13. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Tonetti T, et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Crit Care*. 12 de julio de 2017;21(1):183.
14. Protti A, Maraffi T, Milesi M, Votta E, Santini A, Pugini P, et al. Role of Strain Rate in the Pathogenesis of Ventilator-Induced Lung Edema. *Crit Care Med*. septiembre de 2016;44(9):e838-845.
15. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringher P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. octubre de 2016;42(10):1567-75.
16. Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med*. diciembre de 2016;42(12):1865-76.
17. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts.

Intensive Care Med. noviembre de 2018;44(11):1914-22.

18. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AE, Pollard TJ, Celi LA, Pelosi P, et al. Normalization of mechanical power to anthropometric indices: impact on its association with mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2019;45(12):1835-7.
19. Gómez AJF, Zepeda EM, Sánchez JSA, Granillo JF. El poder mecánico permite predecir mortalidad en pacientes en ventilación mecánica invasiva prolongada. *Med Crit.* 24 de abril de 2019;33(1):10-4.
20. Fuller BM, Page D, Stephens RJ, Roberts BW, Drewry AM, Ablordeppey E, et al. Pulmonary Mechanics and Mortality in Mechanically Ventilated Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Cohort Study. *Shock.* marzo de 2018;49(3):311-6.
21. Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Power to mechanical power to minimize ventilator-induced lung injury? *Intensive Care Med Exp.* 25 de julio de 2019;7(Suppl 1):38.
22. Añón JM, Gómez-Tello V, González-Higueras E, Oñoro JJ, Córcoles V, Quintana M, et al. [Prolonged mechanical ventilation probability model]. *Med Intensiva.* octubre de 2012;36(7):488-95.
23. Kalaiselvan MS, Renuka MK, Arunkumar AS. Use of Nutrition Risk in Critically ill (NUTRIC) Score to Assess Nutritional Risk in Mechanically Ventilated Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med.* mayo de 2017;21(5):253-6.
24. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc.* septiembre de 2017;92(9):1382-400.
25. Dellaca' RL, Veneroni C, Farre' R. Trends in mechanical ventilation: are we ventilating our patients in the best possible way? *Breathe (Sheff).* junio de 2017;13(2):84-98.
26. Holets SR, Hubmayr RD. Chapter 5. Setting the Ventilator. En: Tobin MJ,

- editor. Principles and Practice of Mechanical Ventilation [Internet]. 3.^a ed. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2013 [citado 8 de septiembre de 2021]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=57062093
27. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):788-800.
 28. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. enero de 2021;47(1):60-73.
 29. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. septiembre de 2021;9(9):989-998.
 30. Ioannou GN, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare AM, Shah JA, et al. Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10 131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 1 de septiembre de 2020;3(9):e2022310.
 31. Bobdey S, Chawla N, Behera V, Ray S, Ilankumaran M, Koshy G, et al. An analysis of mortality and survival of COVID 19 patients admitted to a tertiary care hospital in Maharashtra, India. *Med J Armed Forces India*. julio de 2021;77:S353-8.
 32. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 1 de junio de 2020;3(6):e2012270.
 33. Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in

- males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res.* 1 de diciembre de 2020;116(14):2197-206.
34. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 1 de octubre de 2020;180(10):1345-55.
 35. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht mohammad hassan, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Aging Male.* 8 de junio de 2020;23:1-9.
 36. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis.* 4 de mayo de 2021;72(9):e206-14.
 37. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* diciembre de 2020;14(6):2103-9.
 38. Rivera-Izquierdo M, del Carmen Valero-Ubierna M, R-delAmo JL, Fernández-García MÁ, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, et al. Sociodemographic, clinical and laboratory factors on admission associated with COVID-19 mortality in hospitalized patients: A retrospective observational study. *PLoS One.* 25 de junio de 2020;15(6):e0235107.
 39. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:18.
 40. Coppola S, Caccioppola A, Froio S, Formenti P, De Giorgis V, Galanti V, et al. Effect of mechanical power on intensive care mortality in ARDS patients. *Crit Care.* 24 de mayo de 2020;24(1):246.

41. Mahmoud O. MECHANICAL POWER IS ASSOCIATED WITH INCREASED MORTALITY AND WORSENEO OXYGENATION IN ARDS. *Chest*. 2020;158(4):A679.
42. Parhar KKS, Zjadewicz K, Soo A, Sutton A, Zjadewicz M, Doig L, et al. Epidemiology, Mechanical Power, and 3-Year Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Using Standardized Screening. An Observational Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. octubre de 2019;16(10):1263-72.
43. Schuijt MTU, Schultz MJ, Paulus F, Serpa Neto A. Association of intensity of ventilation with 28-day mortality in COVID-19 patients with acute respiratory failure: insights from the PRoVENT-COVID study. *Crit Care*. 6 de agosto de 2021;25:283.
44. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. junio de 2020;46(6):1099-102.
45. Boscolo A, Sella N, Lorenzoni G, Pettenuzzo T, Pasin L, Pretto C, et al. Static compliance and driving pressure are associated with ICU mortality in intubated COVID-19 ARDS. *Crit Care*. 28 de julio de 2021;25:263.