

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**

**COMPARACIÓN DE LA MORTALIDAD Y ESTANCIA HOSPITALARIA
ENTRE EL MANEJO CON CÁNULA NASAL DE ALTO FLUJO VERSUS
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO DURANTE LA PANDEMIA POR
SARS-COV-2 TRATADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL
HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE MAYO DEL 2020 A SEPTIEMBRE DEL
2022**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**

AUTORES:

**MD. GABRIELA SILVANA ESCOBAR LÓPEZ
MD. GAVILÁNEZ AZOGUE BÉLGICA MARGOTH**

Director científico: Dr. Andrés S. Herdoíza.

Director metodológico: Dr. Álvaro Villacrés.

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	2
ÍNDICE DE FIGURAS	4
ÍNDICE DE TABLAS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
CAPÍTULO I	1
1. Introducción.....	1
CAPÍTULO II	3
2. Marco Teórico	3
Perspectiva histórica	3
Descripción microbiológica.....	4
Epidemiología y características clínicas del COVID-19	5
Síndrome de distrés respiratorio agudo	7
Impacto del COVID-19 en la mortalidad a nivel mundial y nacional.....	7
3. Tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con COVID-19	9
4. Cánula nasal de alto flujo: fundamentos y aplicaciones en la insuficiencia respiratoria aguda	10
5. Ventilación mecánica invasiva: indicaciones, modalidades y riesgos asociados... 10	10
CAPÍTULO III	11
1. MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
Justificación	11
Problema de investigación	12
Preguntas de investigación.....	12
Hipótesis	12
Objetivos.....	13
2. Diseño de la investigación.....	13
Procedimiento de recolección de datos:.....	17
Tipo de estudio:	17
Población y muestras:	17
Establecimiento en el cual se realizará la investigación:.....	17
Criterios de Inclusión.....	18
Criterios de Exclusión.....	18
Análisis de datos	18
3. Análisis univariar:.....	18
4. Análisis bivariar:.....	18
5. Análisis multivariado:	19
6. Aspectos bioéticos:	19
CAPÍTULO IV	20
1. RESULTADOS	20
2. Análisis univariado	22
3.....	22
Datos demográficos:	22
Escalas pronósticas:	23
Fallos orgánicos	23
Clasificación de casos según Berlín.....	24

Fallo de cánula de alto flujo.....	24
Mortalidad.....	24
Días de estancia	24
Complicaciones.....	24
Infección nosocomial.....	25
4. Análisis bivariado	25
5. Análisis multivariado.....	26
CAPÍTULO V	29
1. discusión.....	29
CAPÍTULO VI.....	34
1. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	34
Conclusiones:.....	34
Recomendaciones:	34
BIBLIOGRAFÍA	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Características estructurales del virus	5
Figura 2	Flujo de selección de pacientes	20
Figura 3	Diagrama de cajas y bigotes de la edad según tipo de soporte al ingreso.....	23
Figura 4	Distribución de complicaciones	25
Figura 5	Curva ROC para el modelo predictivo de mortalidad.....	28

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Cuadro de operacionalización de variables	13
Tabla 2 Datos demográficos y clínicos al ingreso a terapia intensiva	20
Tabla 3 Datos demográficos y clínicos a las 24 horas en terapia intensiva	21
Tabla 4 Modelo de regresión logística binaria para mortalidad	26

RESUMEN

La alta mortalidad durante la pandemia por SARS-CoV 2 estableció un sin número de interrogantes sobre las estrategias terapéuticas más adecuadas para enfrentar esta entidad. Las modalidades de soporte de la oxigenación pudieron influenciar en los resultados clínicos. El objetivo de este estudio fue comparar la mortalidad y estancia hospitalaria en cuidados intensivos de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo por SARS COV 2, según la estrategia inicial de soporte utilizada, sea cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica invasiva. Estudio observacional de cohorte retrospectiva en 225 pacientes. La mortalidad global fue de 40.7 % (90 pacientes). El sexo masculino predominó con 64,9%, la mediana de edad fue 53 años (RIQ: 45-60). La severidad del SDRA a las 24 horas, evaluada por PAFI fue mayor en el grupo con CNAF con una mediana de 163,5 (RIQ 126-209) vs 196.5 (146,5-235) para VMI. La mortalidad fue del 47,5% en VMI y de 26,2% (p: 0,013) en CNAF. No hubo diferencias significativas en los días de estancia ni frecuencia de complicaciones . Los pacientes con SDRA por COVID-19 que tras 24 horas de ingreso, se mantuvieron con soporte por CNAF presentaron tasas más altas de supervivencia que aquellos en VMI.

Palabras clave: cánula nasal de alto flujo, ventilación mecánica invasiva, CoVID-19, Síndrome de distrés respiratorio agudo.

ABSTRACT

The high mortality during SARS-CoV 2 pandemic revealed a number of questions about the most appropriate therapeutic diagnostic strategies to confront this entity. Oxygenation support modalities could influence clinical outcomes. The aim of this study was to compare the mortality rate and hospital stay in intensive care of patients with acute respiratory distress syndrome due to SARS COV 2, according to the initial support strategy used, whether high-flow nasal cannula or invasive mechanical ventilation. A retrospective observational cohort study was carried out in 225 patients. Overall mortality was 40.7% (90 patients). The male sex predominated with 64.9%, the median age was 53 years (IQR: 45-60). The severity of ARDS at 24 hours, assessed by PAFI, was greater in the HFNC group with a median of 163.5 (IQR 126-209) vs 196.5 (146.5-235) for IMV. Mortality was 47.5% in IMV and 26.2% in HFNC (p: 0.013). There were no significant differences in the days of stay or frequency of complications. Patients with ARDS due to COVID-19 who, after 24 hours of admission, were maintained on HFNC support had higher survival rates than those on IMV.

Keywords: high flow nasal cannula, invasive mechanical ventilation, CoVID-19, acute respiratory distress syndrome.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La investigación que presentamos a continuación evalúa dos tipos de desenlace, mortalidad y estancia hospitalaria en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo por SARS COV 2, en dependencia de la estrategia de soporte inicial, sea con cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica invasiva, de pacientes atendidos en Cuidados Intensivos del Hospital Enrique Garcés de mayo del 2020 a septiembre del 2022.

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia de COVID-19, transformando radicalmente la dinámica de las unidades de terapia intensiva (UCI) y el sistema de salud a nivel global por al menos en los 3 años subsecuentes a su instauración (Grasselli, Zangrillo, Zanella, & Cecconi, 2020; Guan, Ni, Hu, et al., 2020) sin contabilizar las repercusiones en salud a mediano y largo plazo causada por el virus SARS-CoV-2 (López-Sampalo et al., 2022). Este evento nosológico se originó en la ciudad de Wuhan, China, a finales de 2019. Su propagación se estableció de manera abrupta en las ciudades aledañas para finalmente impactar en todas las latitudes del planeta (Liu et al., 2020).

El primer caso confirmado de COVID-19 en Ecuador fue reportado el 29 de febrero de 2020 (León & Vaca, 2021). Posteriormente, se confirmarían más casos, lo que condujo a la ejecución de diversas medidas para contener la propagación del virus (Haro & Calderón, 2020). Similar a otras localidades, los sistemas de atención colapsaron, determinando una mortalidad alta en las diferentes unidades de atención de cuidados críticos (García et al., 2021; Ortiz-Prado & Fernández-Naranjo, 2020).

La gravedad de los casos se estableció mediante el sistema de Berlín, el cual es un método de clasificación propuesto en 2012 con el objetivo de estandarizar la definición y estratificación del SDRA (Ranieri et al., 2012).

Con base en los resultados de otras pandemias, estudios locales y grandes reportes internacionales (Gattinoni & Haren, 2016) se sabe que la mortalidad asociada a esta entidad es de casi un 50% para los casos graves. A nivel local existen reportes con tasas

de mortalidad que van desde el 20% al 50% (Paredes & Cevallos, 2010; Ramos et al., 2018).

Entre las indicaciones obligatorias de los pacientes en condición grave se encuentra la ventilación mecánica invasiva (Umbrello et al., 2016). La cual es un componente fundamental en el manejo de estos pacientes. Desde el estudio ARMA (ARDSNetwork, 2004) se ha perfilado parámetros de manejo ventilatorio que han permitido limitar el desarrollo de lesiones indicadas por la ventilación, destacando el término de ventilación protectora, a través de bajos volúmenes y bajas presiones en la vía aérea (de Vries et al., 2020). La implementación de esta medida precisa el uso de terapias inherentes a la misma, como son la sedación profunda y analgesia (Chanques et al., 2020; Chiumello et al., 2017), uso de relajantes musculares (Hraiech et al., 2020), conduciendo a un importante incremento de las tasas de infección asociada a la ventilación mecánica y debilidad del enfermo crítico, situaciones que conllevan un incremento en las tasas de mortalidad y costos hospitalarios.

La cánula nasal de alto flujo (CNAF) es un dispositivo estructurado para suministrar un flujo elevado y humidificado de oxígeno a diferencia de las cánulas nasales convencionales. La cánula nasal de alto flujo puede administrar un flujo sobre los 30 litros por minuto. Se ha utilizado ampliamente en pacientes pediátricos para luego difundirse en adultos con falla respiratoria hipoxémica. En varios estudios se ha utilizado como parte de las herramientas para el manejo de hipoxemia, sin embargo, la pandemia por Covid 19 permitió amplificar sus usos en pacientes graves con resultados alentadores (Frat et al., 2015; Hernández et al., 2017; Rali et al., 2020).

Esta tesis consta de seis capítulos bajo las recomendaciones de la séptima edición de Estilo de la Asociación Americana de Psicología (APA) . El primer capítulo se refiere a la introducción al tema, el capítulo dos desglosa el marco teórico a profundidad, el tercer capítulo describe la metodología que sustenta las conclusiones a los objetivos planteados, el cuarto capítulo involucra la presentación de resultados, en el quinto capítulo se ha realizado la discusión a los resultados. Finalmente en el capítulo seis se han desarrollado las conclusiones y recomendaciones.

El objetivo de este estudio fue comparar la tasa de mortalidad y estancia hospitalaria en cuidados intensivos de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo por SARS COV 2, según la estrategia inicial de soporte utilizada, sea cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica invasiva.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

Perspectiva histórica

La historia que envuelve a las infecciones por coronavirus ha sido conocida muchos años antes de la pandemia de 2019 incluyendo varios brotes a nivel mundial. Formalmente fueron descubiertos a mediados del siglo XX en la década de 1960. Su huésped inicial fueron ciertas aves, como los pollos, para luego ser evidenciados en otros animales. Fueron asociados con enfermedades respiratorias en humanos (Dhar Chowdhury & Oommen, 2020).

Ya a inicios del siglo XXI, la provincia de Guangdong, China, entre el año 2002 y 2003 registró un brote por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV, mismo que se extendió mundialmente con aproximadamente 8,000 casos y 800 muertes. Casi una década después, surge un nuevo coronavirus, el MERS-CoV, conocido como síndrome respiratorio de Oriente Medio por su origen en Arabia Saudita. Dicho virus causó brotes durante el 2012 en menor escala pero con una tasa de mortalidad más alta , de aproximadamente 35% (Farhud et al., 2022; Graham et al., 2013)

Han existido otros coronavirus humanos vinculados a infecciones respiratorias leves cuya implicación global ha sido mínima por lo que no resulta oportuno su descripción en el contexto de esta investigación.

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia de COVID-19, transformando radicalmente la dinámica de las unidades de terapia intensiva (UCI) y el sistema de salud a nivel global por al menos 3 años (Grasselli,

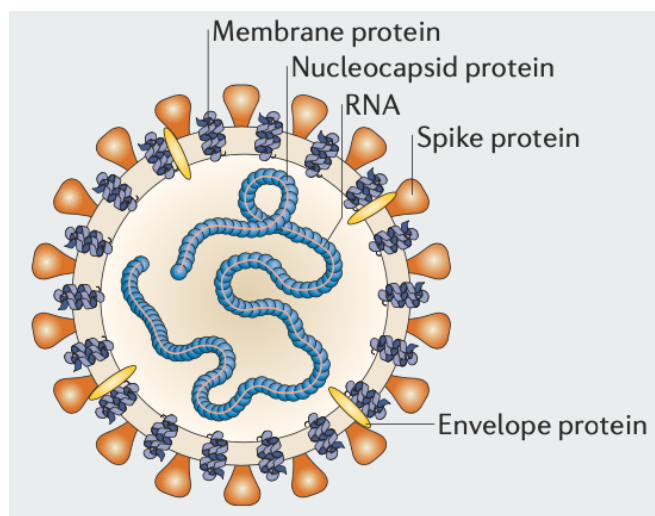
Zangrillo, Zanella, & Cecconi, 2020; Guan, Ni, Hu, et al., 2020) sin contabilizar las repercusiones en salud a mediano y largo plazo causada por el virus SARS-CoV-2 (López-Sampalo et al., 2022). Este evento nosológico se originó en la ciudad de Wuhan, China, a finales de 2019. Su propagación se estableció de manera abrupta en las ciudades aledañas para finalmente impactar en todas las latitudes del planeta (Liu et al., 2020).

El primer caso confirmado de COVID-19 en Ecuador fue reportado el 29 de febrero de 2020 (León & Vaca, 2021). Posteriormente, se confirman más casos, lo que condujo a la ejecución de diversas medidas para contener la propagación del virus (Haro & Calderón, 2020). Similar a otras localidades, los sistemas de atención colapsaron, determinando una mortalidad alta en las diferentes unidades de atención de cuidados críticos (García et al., 2021; Ortiz-Prado & Fernández-Naranjo, 2020).

Descripción microbiológica

Desde una perspectiva microbiológica, los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae; son microorganismos ARN (de aproximadamente 26 a 32 kilobases de longitud) cuya característica estructural distintiva es la disposición en su envoltura de proyecciones en forma de espiga que le confieren una apariencia de corona (V'kovski et al., 2021a). La estructura de este microorganismo se caracteriza por una envoltura compuesta de lípidos y proteínas. Estas proteínas se disponen característicamente; la proteína de espiga (S) cumple un papel fundamental en la entrada del virus al huésped, la proteína de membrana (M) confiere estructura y estabilidad, la proteína de envoltura (E) contribuye estructuralmente y forma parte de la liberación de partículas. La proteína de nucleocápside (N) se vinculó con el ARN viral para formar la nucleocápside (Figura 1).

Figura 1 Características estructurales del virus



Tomado de: V'kovski, Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2, 2021

La primera parte del ciclo de invasión viral se refiere a la unión del virus a diversos receptores celulares entre los que ha presentado particular interés el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2. Se produce la captación viral y la fusión celular. Le sigue en el proceso la entrada, liberación y dispersión del ARN viral. Tras un proceso complejo de replicación intracelular los viriones son expulsados de la célula infectada. Para continuar el ciclo de infección en otras células (Graham et al., 2013; V'kovski et al., 2021b).

Epidemiología y características clínicas del COVID-19

Este agente infeccioso puede afectar tanto a animales como a humanos. La modalidad de contagio se realiza a través de gotas, con un R_0 de alrededor de 2 a 3, lo que significa que, en promedio, una persona infectada podría transmitir el virus a otras dos o tres personas (Cantillo et al., 2021).

El periodo de incubación varía de 5 a 6 días (Lauer et al., 2020). Un porcentaje mínimo de aproximadamente el 2.5% presentará síntomas en las primeras 48 horas, mientras que a los 11 días, el 97.5% de los pacientes ya serán sintomáticos (Lauer et al., 2020; Linton et al., 2020). La información sugiere además, que la transmisión podría ocurrir en la fase asintomática (Du et al., 2020).

La mayoría de los pacientes mantienen capacidad infectiva por un periodo variable. Evidentemente la carga viral es más alta en la etapa sintomática inicial cuando la clínica cursa con secreciones orofaríngeas (To et al., 2020). Tras la resolución de los síntomas se presenta algún grado de infectividad en especial cuando la clínica es previa fue grave. La mediana de eliminación del virus es de 20 días (Zhou et al., 2020a). El sexo masculino y la ventilación mecánica invasiva son factores de riesgo para eliminaciones prolongadas (Xu et al., 2020).

La infección en el humano tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, pudiendo presentarse como una enfermedad leve, en la mayoría de los casos, hasta graves complicaciones respiratorias, representadas por el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (Chen et al., 2020a; Huang et al., 2020; Roedl et al., 2020).

En aproximadamente 80% de los casos, el cuadro implica un leve impacto clínico, especialmente establecido por ausencia de neumonía o si esta se ha presentado, no manifiesta insuficiencia respiratoria ni fallo orgánico (Dhar Chowdhury & Oommen, 2020). El 14% de los pacientes evoluciona desfavorablemente, con signos y síntomas de gravedad, entre los que destaca la insuficiencia respiratoria expresada comúnmente con oximetrías de pulso bajas y cocientes $PO_2/FiO_2 < 300$.

En otros casos la afectación valorada por imagen indica una infiltración pulmonar $> 50\%$ en los primeros días de evolución. Estos pacientes podrían solventar su condición con medidas no soporte no invasivas. Finalmente, el 5% de los pacientes son catalogados como críticos en los que el fallo orgánico requiere soporte en terapia intensiva (Wu & McGoogan, 2020).

Los síntomas comunes incluyen fiebre, tos seca, fatiga, pérdida del gusto o el olfato, mialgias, odinofagia, congestión nasal, diarrea y otros síntomas gastrointestinales (Dhar Chowdhury & Oommen, 2020; Ranzani et al., 2021). La fiebre suele ser el signo más frecuente con una tasa de presentación de hasta el 88% (Guan, Ni, & Hu, 2020). La tos suele reportarse en el 70% de los pacientes.

Dadas las variantes víricas a través de los meses de circulación de la pandemia, algunas características podrían cambiar (Lechien et al., 2020) . En Europa, la anosmia alcanzó un 85% y la pérdida del gusto un 88%. La tercera parte de pacientes refiere malestar general con mialgia. La prevalencia de síntomas gastrointestinales fue de aproximadamente 18%, siendo característicos la diarrea, el dolor abdominal y el vómito (Cheung et al., 2020) .

Los grupos vulnerables, con mayor probabilidad de complicaciones, fueron las personas mayores y aquellas con condiciones médicas subyacentes relevantes (Zhou et al., 2020a). A largo plazo, el "COVID-19 prolongado" puede generar síntomas persistentes, como fatiga, dificultad para concentrarse y otros síntomas que afectan la calidad de vida a largo plazo (López-Sampalo et al., 2022).

Síndrome de distrés respiratorio agudo

La gravedad de los casos se configuró mediante el sistema de Berlín, el cual es un método de clasificación propuesto en 2012 con el objetivo de estandarizar la definición y estratificación del SDRA (Ranieri et al., 2012).

La característica fundamental de esta entidad es la inflamación alveolar aguda, la cual debe presentarse de forma aguda (menor a 7 días), expresarse por imagen con infiltrados bilaterales difusos, no explicados por falla cardíaca, derrame pleural o metástasis. Se divide en leve, moderado y severo según el nivel de PAFI (relación entre la presión parcial de O₂ y fracción inspirada de oxígeno), siendo los límites entre 200 y 300 mm Hg para el leve, 100 y 200 mm Hg para el moderado y menor a 100 mm Hg para el grave (Ranieri et al., 2012).

Como prerrequisito para establecer el nivel de gravedad, el paciente debe recibir al menos 5 cmH₂O de presión positiva al final de la espiración (PEEP). Existe otra forma de clasificar a la enfermedad sin la limitación del uso de PEEP o la necesidad de gasometría, dicha propuesta la realizó Kirby (Santoja Lucía et al., 2022)

Impacto del COVID-19 en la mortalidad a nivel mundial y nacional

La tasa de mortalidad presentó una importante variación según la zona geográfica analizada, viéndose afectada directamente por los recursos disponibles y las condiciones socioeconómicas de cada unidad de atención. Según el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades, la tasa de letalidad general fue del 2.3%. Por su parte Italia reportó una tasa de 7.2 vinculado probablemente a un perfil de pacientes de más edad. En los grupos de mayor edad la tasa de letalidad fue más alta en Italia que en China.

Para el 2022, se habían registrado aproximadamente 6,3 millones de fallecimientos a consecuencia del COVID-19. En América, las cifras alcanzaban 2,7 millones de muertes (Dhar Chowdhury & Oommen, 2020). Investigaciones con estadística bayesiana han advertido un estimado de 14.83 millones de muertes en exceso a nivel mundial (Msemburi et al., 2023).

En Ecuador la tasa de letalidad fue de 5,86% y un exceso de mortalidad del 77,37%, comparativamente mayor a los datos globales. Otros países de América Latina presentaron tasas de letalidad cercanas a 4% (Perú, Bolivia y Colombia), mientras que otros países como Uruguay y Chile la tasa fue de casi 2,7%. Las tasas de mortalidad por cada 10.000 habitantes más en latinoamérica se presentaron en tres países, Perú (8,87), Chile (5,91) y Ecuador (5,88). Para Ecuador, las provincias de Guayas y Santa Elena fueron las más impactadas por la mortalidad (Parra & Carrera, 2020).

En el caso de los requirentes de soporte en terapia intensiva, la condición pulmonar se caracteriza por el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), mismo que tiene implícita una alta carga de mortalidad en virtud de su nivel de gravedad. Con base en los resultados de otras pandemias, estudios locales y grandes reportes internacionales (Gattinoni & Haren, 2016) se sabe que la mortalidad asociada a esta entidad es de casi un 50% para los casos graves. A nivel local existen reportes con tasas de mortalidad que van desde el 20% al 50% (Paredes & Cevallos, 2010; Ramos et al., 2018).

Si bien, el SDRA en general representa menos del 10% de los casos atendidos en terapia intensiva, ha suscitado un importante interés a lo largo de los años, permitiendo la evaluación y estudio de múltiples estrategias terapéuticas, muchas de las cuales no han

conseguido demostrar beneficios reales y han sido discontinuadas de las recomendaciones científicas (Care et al., 2019; Gibson et al., 2002; Hess, 2015).

3. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA EN PACIENTES CON COVID-19

La agresividad con la cual la pandemia afectó a la población mundial, obligó a establecer esfuerzos terapéuticos, muchos de ellos sin evidencia que sustentara su uso. Algunos de estos tratamientos fueron, la hidroxiclороquina de uso extendido en varios países pero sin reducción de mortalidad o mejoría en la condición clínica. El lopinavir/ritonavir tampoco demostró beneficios significativos en estos pacientes. Luego se probaría la utilidad del interferón encontrando efectos variados, incluidos resultados adversos. Antibióticos como la azitromicina fueron probados sin éxito.

Entre las investigaciones más destacadas fue el ensayo RECOVERY, que demostró un impacto favorable sobre la mortalidad tras el uso de dexametasona en pacientes graves que requerían ventilación mecánica u oxígeno suplementario.

Las implicaciones en el tratamiento del SDRA por SARS-CoV 2 estableció ciertas variantes con respecto al SDRA provocado por otras causas. Una de ellas fue la patología capilar y las microtrombosis que establecieron dificultades en el manejo, determinando retos importantes en la terapéutica. Destaca, sin embargo, como piedra angular del manejo del SDRA, la posición prona, dados los resultados del estudio Proseva, que delimitó una reducción absoluta del riesgo de muerte en casi un 15% (Guérin et al., 2013, 2020; Munshi et al., 2017).

La modalidad de prono vigil, fue una indicación ampliamente difundida durante la pandemia, implicando la necesidad de un alto nivel de colaboración por el paciente, ya que los tiempos de permanencia sobrepasaba las 24 horas continuas en este decúbito (Aillon Almeida & Illánez, 2022; Despres et al., 2020). Las ventajas fisiológicas de esta estrategia se ha evaluado y probada en múltiples trabajos de investigación (Guérin et al., 2013, 2020; Johnson et al., 2018; Kallet, 2015; Munshi et al., 2017)

4. CÁNULA NASAL DE ALTO FLUJO: FUNDAMENTOS Y APLICACIONES EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

La cánula nasal de alto flujo (CNAF) es un dispositivo estructurado para suministrar un flujo elevado y humidificado de oxígeno a diferencia de las cánulas nasales convencionales. La cánula nasal de alto flujo puede administrar un flujo sobre los 30 litros por minuto. Se ha utilizado ampliamente en pacientes pediátricos para luego difundirse en adultos con falla respiratoria hipoxémica. En varios estudios se ha utilizado como parte de las herramientas para el manejo de hipoxemia, sin embargo, la pandemia por Covid 19 permitió amplificar sus usos en pacientes graves con resultados alentadores (Frat et al., 2015; Hernández et al., 2017; Rali et al., 2020).

En un estudio en París la CNF se asoció con un menor riesgo de intubación aunque con una tasa de fracaso de 50%. Este estudio encontró el score SAPS-2 y la extensión tomográfica de las lesiones como principales predictores de fracaso. El índice ROX a las 6 horas no fue un buen predictor para esta población de estudio (Ait Hamou et al., 2022).

5. VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA: INDICACIONES, MODALIDADES Y RIESGOS ASOCIADOS

Entre las indicaciones obligatorias de los pacientes en condición grave se encuentra la ventilación mecánica invasiva (Umbrello et al., 2016). La cual es un componente fundamental en el manejo de estos pacientes. Desde el estudio ARMA (ARDSNetwork, 2004) se ha perfilado parámetros de manejo ventilatorio que han permitido limitar el desarrollo de lesiones indicadas por la ventilación, destacando el término de ventilación protectora, a través de bajos volúmenes y bajas presiones en la vía aérea (de Vries et al., 2020).

La implementación de esta medida precisa el uso de terapias inherentes a la misma, como son la sedación profunda y analgesia (Chanques et al., 2020; Chiumello et al., 2017), uso de relajantes musculares (Hraiech et al., 2020), conduciendo a un importante incremento de las tasas de infección asociada a la ventilación mecánica y debilidad del enfermo crítico, situaciones que conllevan un incremento en las tasas de mortalidad y costos hospitalarios.

En especial, las infecciones de origen hospitalario pueden tener un espectro de gravedad variable en virtud de los agentes microbianos involucrados. En este sentido, la resistencia a antibióticos puede resultar en una emergencia sanitaria, más aún, en el contexto de unidades con sobrecarga de pacientes, infraestructuras no óptimas para aislamiento o deficiencia en la disposición de antibióticos dirigidos a las bacterias filadas por cultivo.

CAPÍTULO III

1. MATERIALES Y MÉTODOS

Justificación

La conveniencia de este estudio radica en la posibilidad de evaluar el impacto de una estrategia de oxigenación no invasiva en pacientes afectados por SARS-CoV-2 con fallo respiratorio agudo hipoxémico, permitiendo así, situar adecuadamente el papel de la cánula de alto flujo en el esquema de manejo de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio por SARS-CoV 2 en diferentes grados de severidad.

Dado que, el Hospital Enrique Garcés es una institución de referencia del Ministerio de Salud Pública al sur de Quito, con una población de aproximadamente un millón de habitantes, resulta interesante, relevante y pertinente exponer el desenlace que tuvieron estos pacientes mediante esta estrategia prometedora en el contexto de una época en la que no se disponían de medidas terapéuticas aprobadas para esta entidad (Dhar Chowdhury & Oommen, 2020).

La información derivada de este estudio permitirá no solo destacar la capacidad terapéutica de esta medida en los pacientes atendidos con la etiología viral señalada, sino que fortalecerá el precepto de conseguir extrapolar tal intervención al manejo de la hipoxemia en otros escenarios diferentes al SARS-CoV-2 .

Los datos obtenidos abonarán sustancialmente al conocimiento local, regional y mundial sobre una herramienta de relativo bajo costo y fácil uso, permitiendo fortalecer los protocolos de acción en pacientes con fallo respiratorio agudo.

Problema de investigación

La alta mortalidad ocurrida durante la pandemia por SARS-CoV 2 (Dennis et al., 2021) estableció un sin número de interrogantes sobre las estrategias diagnóstico terapéuticas más adecuadas para enfrentar esta entidad. Si bien, el manejo del síndrome de distrés respiratorio había sido estudiado por casi 50 años atrás (ARDS Definition Task Force, 2012), muchas de las medidas tuvieron que ser replanteadas, surgiendo nuevas opciones terapéuticas.

Mediante la clasificación de Berlín (Ranieri et al., 2012) los pacientes con síndrome de distrés respiratorio por SARS-CoV 2 fueron clasificados como leves, moderados y severos. Con base a los conocimientos adquiridos hasta la fecha, se sabía que la única manera de tratar pacientes severos y un alto porcentaje de moderados, era a través de la ventilación invasiva (Young et al., 2019).

La saturación de los servicios de cuidados críticos a nivel mundial obligó a establecer medidas adicionales a las invasivas, tomando notable realce el uso de la cánula nasal de alto flujo. En virtud de esta información, durante la pandemia por SARS-CoV 2, la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Enrique, otorgó un rol preponderante en el uso de la misma, incluso cuando estos pacientes cumplían criterios de gravedad. Las indicaciones de intubación y soporte invasivo se relacionaron más bien al trabajo ventilatorio excesivo y la probabilidad de lesión autoinfligida.

Preguntas de investigación

¿Existen diferencias entre la tasa de mortalidad y estancia hospitalaria en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo por SARS COV 2, dependiendo de la estrategia disponible utilizada en el manejo inicial, sea cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica invasiva, de pacientes atendidos en Cuidados Intensivos del Hospital Enrique Garcés de mayo del 2020 a septiembre del 2022?

Hipótesis

La mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) moderada y grave por SARS-CoV 2 es similar en pacientes tratados con cánula nasal de alto flujo en comparación con los que reciben ventilación mecánica invasiva.

Objetivos

1. Objetivo primario:

Comparar la tasa de mortalidad y estancia hospitalaria en cuidados Intensivos de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo por SARS COV 2, según la estrategia inicial de soporte utilizada, sea cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica invasiva

2. Objetivos secundarios:

- a) Identificar las características clínicas y demográficas de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo por SARS COV 2, manejados en terapia intensiva.
- b) Determinar la tasa de mortalidad y días de estancia hospitalaria, dependiendo de la estrategia de manejo inicial utilizada, sea cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica invasiva.
- c) Comparar la frecuencia de efectos adversos y complicaciones asociadas al soporte ventilatorio inicial recibida.

2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

1. Operacionalización de variables:

Tabla 1 Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Tipo
Edad	Edad del paciente en años	18 a 100 años	Años	Discreta	Cuantitativa
Sexo	Género del paciente	0: Hombre 1: Mujer	Porcentaje	Nominal	Cualitativa Dicotómica

Índice de masa corporal (IMC)	Medida de la obesidad calculada como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metro	Valor de IMC	Puntuación	Continua	Cuantitativa
Comorbilidades	Presencia simultánea de dos o más condiciones médicas en un individuo.	0: Hipertensión 1: Diabetes 2: Cáncer 3: Obesidad 4: Enfermedad renal crónica 5: Neumopatía crónica	Porcentaje	Ordinal	Cualitativa politómica
SOFA Score (Sequential Organ Failure Assessment)	Medida de disfunción orgánica y fallo de múltiples sistemas	0 a 24	Puntuación	Discreta	Cuantitativa
APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)	Sistema de puntuación utilizado en medicina para evaluar la gravedad y predecir la mortalidad en pacientes críticos o en unidades de cuidados intensivos	0 a 71	Puntuación	Discreta	Cuantitativa

Modalidad de soporte inicial	Tipo de soporte respiratorio administrado al ingreso	0: Ventilación mecánica invasiva 1: Cánula nasal de alto flujo	Porcentaje	Nominal	Cualitativa Dicotómica
Choque al ingreso a UCI	Condición clínica caracterizada por perfusión tisular inadecuada, pudiendo corresponder a choque cardiogénico, vasopléjico, obstructivo o hipovolémico, evaluada mediante parámetros hemodinámicos.	0: no 1: sí	Porcentaje	Nominal	Cualitativa Dicotómica
PAFI a la 1 hora de ingreso a UCI	Relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno a la 1 hora de ingreso a UC	Valor de PAFI a la 1 hora	Puntuación	Discreta	Cuantitativa

Berlín a la 1 hora de ingreso a UCI	Clasificación del SDRÁ según criterios de Berlín a la 1 hora de ingreso a UCI	0: leve 1: moderado 2: severo	Porcentaje	Ordinal	Cualitativa politémica
PAFI a las 24 horas de ingreso a UCI	Relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno a las 24 horas de ingreso a UCI	Valor de PAFI a las 24 horas	Puntuación	Discreta	Cuantitativa
Berlín a las 24 horas de ingreso a UCI	Clasificación del SDRÁ según criterios de Berlín a las 24 horas de ingreso a UCI	0: leve 1: moderado 2: severo	Porcentaje	Ordinal	Cualitativa politémica
Injuria renal aguda (AKI)	Presencia de disfunción renal medido mediante parámetros bioquímicos y clínicos.	0: no 1: sí	Porcentaje	Nominal	Cualitativa Dicotómica
Pronación	Técnica de rescate de la oxigenación en la que el paciente se	0: no 1: sí	Porcentaje	Nominal	Cualitativa Dicotómica

	mantiene acostado boca abajo				
Mortalidad al alta de terapia intensiva.	Estado vital del paciente al ser dado de alta de la UCI	0: vivo 1: muerto	Porcentaje	Nominal	Cualitativa Dicotómica
Días de estancia en terapia intensiva	Duración total de la estancia del paciente en la UCI	Días en uci	Días	Discreta	Cuantitativa
Complicaciones	Presencia de eventos adversos durante la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.	0: neumotórax 1: infección 2: debilidad del enfermo crítico 3.- delirio 4.- PCR	Porcentaje	Ordinal	Cualitativa politémica

Procedimiento de recolección de datos:

Revisión de historias clínicas y bitácoras de atención de pacientes que cumplen criterios de inclusión. La información se incluyó en una matriz de datos. Las dos investigadoras fueron las únicas personas autorizadas para el manejo de la investigación. El plan de recolección de datos se trató de una verificación de al menos 10 historias diarias en horario de 8:00 a 12:00, llevadas en la sala de reuniones de la UCI.

Tipo de estudio:

Estudio analítico observacional de cohorte retrospectiva.

Población y muestras:

Adultos con diagnóstico de SDRA por SARS-CoV 2 ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2020-2022. No se calculó muestra, el estudio incluyó todos los pacientes atendidos.

Establecimiento en el cual se realizará la investigación:

Hospital General Enrique Garcés. Quito- Ecuador, Av. General Enríquez 17 0131.
Sector Chilibulo. Teléfono: (02)2650273. Institución Pública

Criterios de Inclusión

- a) Pacientes mayores de 18 años ingresados a la Unidad de Terapia
- b) SARS-CoV 2: diagnóstico por clínica, laboratorio o imagen.
- c) SDRA acorde a la Clasificación de Berlín (Ranieri et al., 2012).

Leve (PaO₂/FiO₂ entre 200 y 300 mm Hg): SDRA leve.

Moderado (PaO₂/FiO₂ entre 100 y 200 mm Hg): SDRA moderado.

Severo (PaO₂/FiO₂ menor a 100 mm Hg): SDRA grave.

Criterios de Exclusión

Pacientes que hayan fallecido antes de 24 horas desde su ingreso a la unidad.

Análisis de datos

El tratamiento de la información se realizó a través de Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 24.

Las variables utilizadas fueron:

- a) *Demográficas:* Edad, sexo, índice de masa corporal, comorbilidades
- b) *Scores de gravedad:* SOFA, APACHE II
- c) *Variables independientes:* Modalidad de soporte inicial: invasiva o cánula de alto flujo, choque al ingreso a UCI, PAFI a la 1 hora de ingreso a UCI, Berlín a la 1 hora de ingreso a UCI, PAFI a las 24 horas de ingreso a UCI, Berlín a las 24 horas de ingreso a UCI, injuria renal aguda (AKI), pronación.
- d) *Variables dependientes:* mortalidad al alta de terapia intensiva y días de estancia en terapia intensiva.

3. ANÁLISIS UNIVARIAL:

Variables nominales y ordinales: se expresaron en frecuencias absolutas y relativas

Variables numéricas: se expresaron con medidas de tendencia central y dispersión según lo indicaron las pruebas de normalidad.

4. ANÁLISIS BIVARIAL:

Se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas según el caso. Las pruebas de hipótesis se realizaron con un nivel de significancia del 5%.

Para la evaluación de la asociación entre la estrategia inicial de soporte y mortalidad se utilizó prueba Chi cuadrado, y como medido de fuerza de asociación odds ratio.

La comparación de los días de estancia en UCI según estrategia inicial se utilizó prueba T para muestras independientes o U de Mann Whitney.

5. ANÁLISIS MULTIVARIADO:

Se realizó un modelo de regresión logística binaria para evaluar la asociación entre tipo de soporte utilizado y mortalidad. Se incluyeron variables clínicas, demográficas, laboratoriales y terapéuticas.

6. ASPECTOS BIOÉTICOS:

Este estudio se llevó a cabo cumpliendo rigurosamente con los principios éticos que rigen las investigaciones en seres humanos. Se aclara que no se efectuará ninguna intervención directa en los sujetos de estudio. No se realizaron procedimientos, tratamientos o actividades que modifiquen el curso diagnóstico o terapéutico habitual de un paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Enrique Garcés, razón por lo que no se requirió la firma de un consentimiento informado. La información requerida se obtuvo de manera observacional a través de historias clínicas y bitácoras de atención, manteniendo la confidencialidad de la información recopilada, con acceso únicamente de las investigadoras.

La exclusión de la necesidad de consentimiento informado se basó en la naturaleza no invasiva y observacional de la investigación, así como en la ausencia de cualquier riesgo directo para los participantes. Este estudio contó con la aprobación de las autoridades del Hospital General Enrique Garcés, departamento de docencia, así como de la jefatura del servicio. La confidencialidad de la información será salvaguardada mediante la anonimización de los datos de cada participante, con el fin de eliminar o modificar cualquier información que pueda identificar de manera directa o indirecta a los individuos involucrados en este estudio.

Se ha prestado principal interés en abordar de manera adecuada las posibles disparidades o diferencias relacionadas con el género.

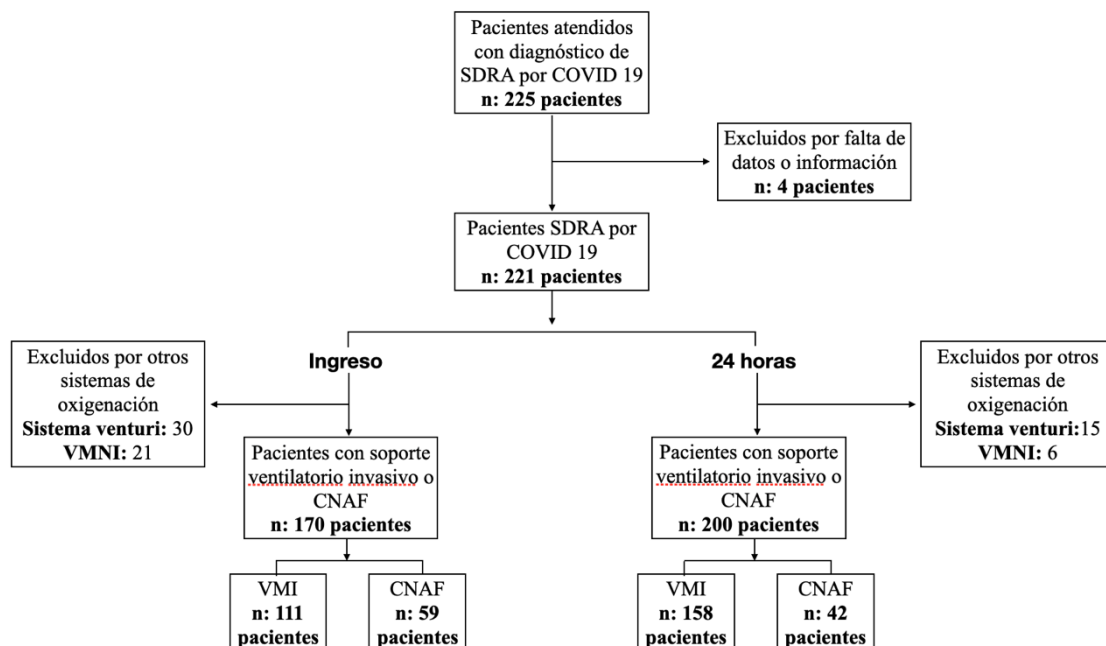
Dado que se incluirán todos los pacientes atendidos en el periodo estipulado, se descarta el sesgo de selección por género, estableciendo que, cualquier variabilidad respecto al género se deberá exclusivamente al azar.

CAPÍTULO IV

1. RESULTADOS

Durante la pandemia se atendieron 225 pacientes en la unidad de cuidados intensivos, 4 pacientes evidenciaron datos faltantes por lo que fueron excluidos. El total de pacientes incluidos fue de 221 pacientes. Se tomaron en cuenta dos momentos de evaluación, al ingreso y a las 24 horas (Figura 2). En la primera evaluación se registraron 170 pacientes, 111 recibieron ventilación mecánica (65,3%) y 59 recibieron cánula nasal de alto flujo (34,7%) como primera intervención. En la segunda evaluación, se registraron 200 pacientes de los cuales 158 recibieron ventilación invasiva (79%) y 42 cánula de alto flujo (21%) .

Figura 2 Flujo de selección de pacientes



SDRA: Síndrome de distress respiratorio agudo, COVID 19: coronavirus disease 2019, VMI: ventilación mecánica invasiva, VMNI: ventilación mecánica no invasiva, CNAF: cánula nasal de alto flujo

Tabla 2 Datos demográficos y clínicos al ingreso a terapia intensiva

Variable	Global n: 170	Ventilación mecánica n:111	Cánula nasal de alto flujo n:59	P valor
Edad, mediana (RIQ)	53 (45-60)	53 (45-60)	53 (45-60)	0,80
Sexo masculino, n (%)	111 (65,3)	74 (66,7)	37 (63)	0,51
IMC (RIQ)	28 (26-32)	28 (26-31)	29 (26-32,5)	0,26
SOFA, mediana (RIQ)	6 (4-9)	7 (4-10)	4 (4-6,5)	<0,05
APACHE II, mediana (RIQ)	15 (10-20)	16 (12-21)	11 (8-17)	<0,05
PH (RIQ)	7,37 (7,30-7,44)	7,36 (7,28-7,41)	7,42 (7,37-7,47)	<0,05
HCO ₃ (RIQ)	23 (21-25)	23 (21-26)	22 (20-25)	0,11
PCO ₂ (RIQ)	38 (32-48)	43 (35,5-49,5)	33 (30-37)	<0,05
PO ₂ (RIQ)	62 (53-70)	62 (56,5-70,6)	58 (48-67,5)	<0,05
PAFI (RIQ)	108 (84-157)	127 (88,5-170,5)	89 (74-112)	<0,05
Berlín leve	19 (11,2)	18 (16,2)	1(1,7)	<0,05
Berlín moderado	71 (41,8)	53 (47,7)	19 (31,7)	<0,05
Berlín severo	80 (47,1)	40 (36)	40 (67,8)	<0,05
Hipertensión arterial	33 (19,4)	19 (17,1)	14 (23,3)	0,33
Diabetes	24 (14,1)	15 (13,5)	9 (15)	0,79
Obeso	77 (45,3)	48 (43,2)	29 (48,3)	0,52
AKI	72 (42,4)	50 (45)	22 (36,7)	0,25
Fallo cardiovascular	105 (61,4)	82 (73,9)	23 (38,3)	<0,05
Uso de vasoactivo	140 (82,4)	105 (75,5)	34 (24,5)	<0,05
Días en UCI	12 (7-19)	12 (8-20)	11 (6-18,5)	0,16
Mortalidad en UCI, n (%)	68 (40)	46 (41,4)	22 (37,3)	0,60

RIQ: rango intercuartílico, IMC: índice de masa corporal, SOFA: Sequential Organ

Failure Assessment, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, pH: potencial hidrógeno, HCO₃: bicarbonato, PCO₂ presión parcial de CO₂, PO₂: presión parcial de O₂, PAFI: relación presión parcial de O₂ para Fio₂, AKI: injuria renal aguda, UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 3 Datos demográficos y clínicos a las 24 horas en terapia intensiva

Variable	Global n: 200	Ventilación mecánica n:158	Cánula nasal de alto flujo n:42	P valor
Edad, mediana (RIQ)	53 (45-60)	53 (45-61)	53 (44-60)	0,75
Sexo masculino, n (%)	130 (65)	103 (65,2)	27 (60,3)	0,91
IMC (RIQ)	28 (26-32)	28 (25-32)	31 (26-32)	0,25
PH (RIQ)	7,41 (7,36-7,45)	7,40 (7,34-7,44)	7,44 (7,41-7,48)	<0,05
HCO ₃ (RIQ)	24 (22-26)	24 (22-26)	23 (21-25)	<0,05
PCO ₂ (RIQ)	38 (33-44,5)	40,5 (35-46)	32 (30-36)	<0,05
PO ₂ (RIQ)	67 (60-72)	67 (61-73)	62,5 (60-69)	0,09

PAFI (RIQ)	192,5 (146,5-235)	196,5 (154-241)	163,5 (126-209)	<0,05
Berlín leve	86 (43)	74 (46,8)	12 (28,6)	<0,05
Berlín moderado	114 (57)	84 (53,2)	30 (71,4)	<0,05
Berlín severo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Hipertensión arterial	42 (21)	33 (20,1)	9 (21,4)	0,45
Diabetes	24 (14)	24 (15,2)	6 (14,3)	0,88
Obeso	93 (46,5)	70 (44,3)	23 (55)	0,23
AKI	90 (45)	79 (50)	11 (26,2)	<0,05
Fallo cardiovascular	115 (57,5)	101 (64)	14 (33,3)	<0,05
Uso de vasoactivos	167 (83,5)	150 (95)	17 (44,5)	<0,05
Días en UCI	12 (7-19)	12 (8-19)	10,5 (5-18)	0,06
Mortalidad en UCI, n (%)	86 (43)	75 (47,5)	11 (26,2)	<0,05

RIQ: rango intercuartílico, IMC: índice de masa corporal, SOFA: Sequential OrganFailure Assessment, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, pH: potencial hidrógeno, HCO₃: bicarbonato, PCO₂ presión parcial de CO₂, PO₂: presión parcial de O₂, PAFI: relación presión parcial de O₂ para Fio₂, AKI: injuria renal aguda, UCI: unidad de cuidados intensivos.

2. ANÁLISIS UNIVARIADO

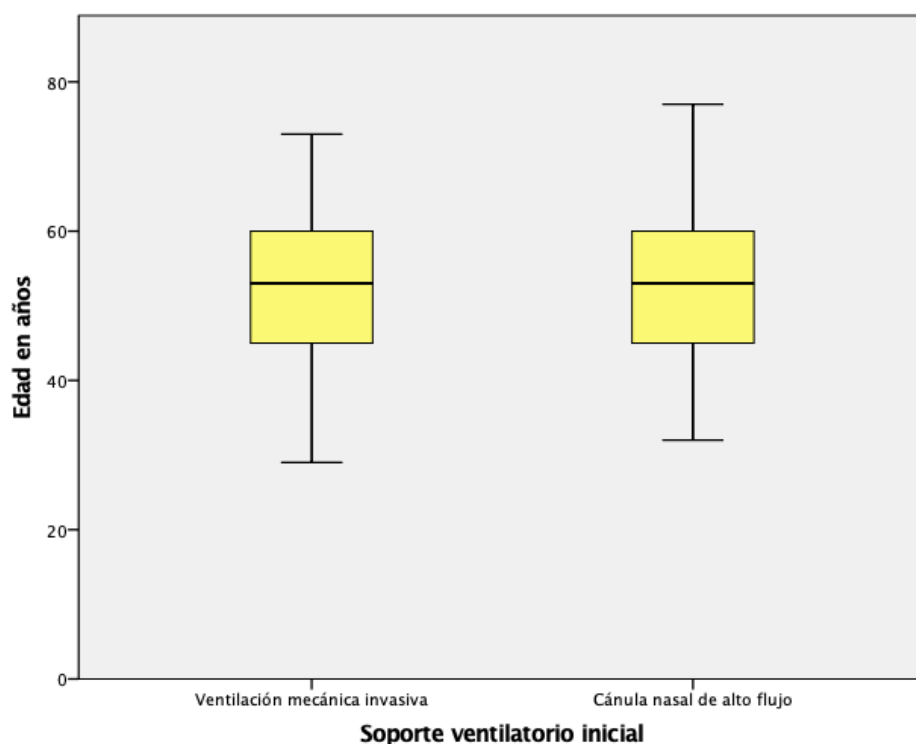
3.

Datos demográficos:

Se recopiló información sobre dos variables demográficas. La primera fue la edad, presentando una mediana de 53 años (RIQ 45-60) y el sexo con 64,9% de predominio masculino. No se registraron datos sobre etnia, procedencia o nivel de instrucción.

En cuanto a los antecedentes clínicos, la obesidad fue la más frecuente con 45%, la hipertensión arterial y la diabetes presentaron tasas de 19,3% y 14% respectivamente (Tabla 2).

En los subgrupos según soporte ventilatorio inicial se evidenció una mediana de edad de 53 años (RIQ 45-60) en el grupo de ventilación mecánica invasiva frente a 53 años (RIQ 45-60) sin diferencias estadísticamente significativas (Figura 3).

Figura 3 Diagrama de cajas y bigotes de la edad según tipo de soporte al ingreso**Escalas pronósticas:**

Se midieron dos puntajes de gravedad, el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), y el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II). El puntaje de APACHE II se mantuvo entre el rango de 10 a 24 puntos en cuyo caso la mortalidad asociada es de 10 a 30%. En cuanto al SOFA el puntaje fluctuó entre 4 hasta 9 lo que le atribuye una mortalidad de hasta 20% (Tabla 2).

Fallos orgánicos

A partir de la información disponible se registraron tres tipos de fallos: cardiovascular, respiratorio y renal. No se presentaron datos sobre compromiso neurológico, hepático o de coagulación. El 100% de los pacientes cumplió el criterio de fallo de oxigenación. La injuria renal aguda se presentó en el 45% de los pacientes, con diferencias estadísticamente significativas entre pacientes en ventilación mecánica (50%) o con CNAF (26,2%). Más de la mitad de los casos se asoció con fallo cardiovascular (57%). Aquellos pacientes con soporte invasivo alcanzaron un 64% de choque, mientras que aquellos en CNAF lo presentaron en 33,3%. En este sentido, el requerimiento de norepinefrina fue el doble en los ventilados de forma invasiva (75,5% vs 24,5%).

Clasificación de casos según Berlín

Al ingreso a UCI la mayor parte de pacientes (47%) fue clasificado como severo sin que esta condición se sostenga a las 24 horas cuando no se registra ninguna PAFI por debajo o igual a 100 (Tabla 3). Para esta evaluación, el 57% de pacientes correspondían a casos moderados. En el subgrupo de paciente con soporte ventilatorio invasivo los casos severos se registraron 40 pacientes (36%) mientras que en el grupo de cánula nasal los casos severos se reportaron en 40 pacientes (67,8%) con diferencia estadísticamente significativa.

Fallo de cánula de alto flujo

En 21 pacientes (35,6%) que iniciaron su manejo con CNAF se requirió manejo ventilatorio invasivo, evaluado a las 24 horas de iniciado dicho soporte.

Mortalidad

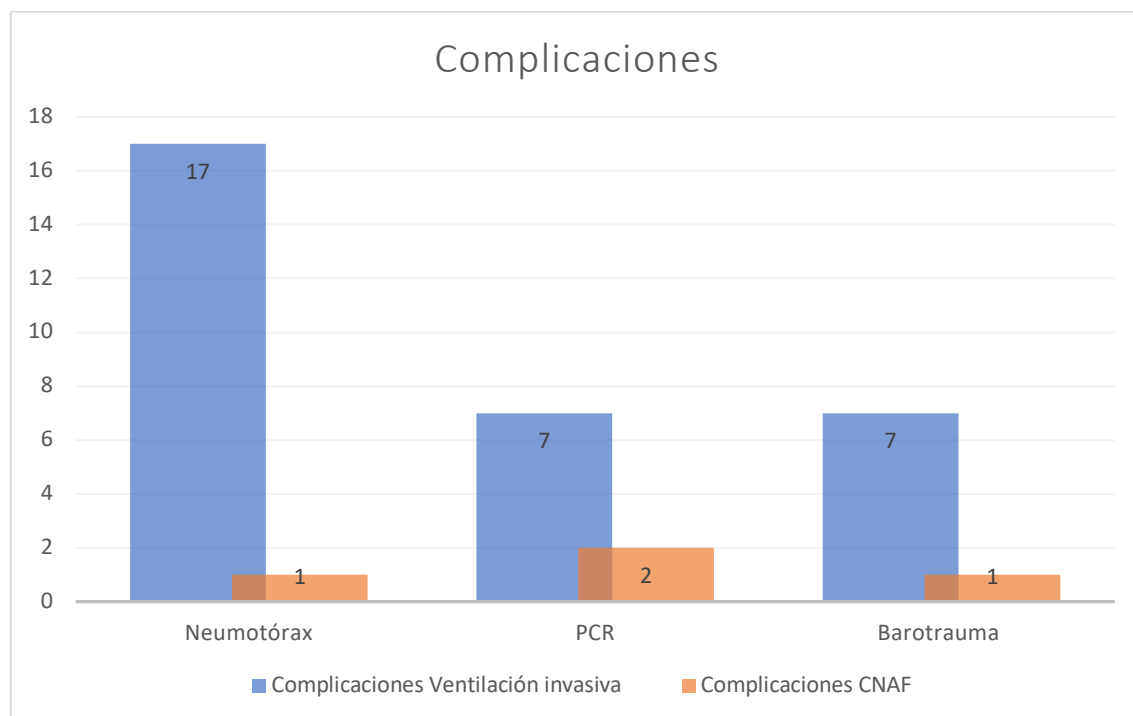
La tasa de mortalidad global en los 221 pacientes, tomando en cuenta todos los sistemas de oxigenación fue de 40,7% (90 fallecimientos). La mortalidad reportada para los 170 pacientes que recibieron como soporte de ingreso, cánula nasal de alto flujo o ventilación no invasiva fue de 40% (68 pacientes). Para los 200 pacientes evaluados a las 24 horas, la mortalidad fue de 43% (86 pacientes) (Tabla 3).

Días de estancia

La mediana de días de estancia en UCI fue de 12 días (RIQ 7-19), sin diferencias estadísticas entre grupos de soporte oxigenatorio. Esta condición se mantuvo tanto en la evaluación al ingreso como a las 24 horas (Tabla 3).

Complicaciones

Se registraron tres tipos de complicaciones, de las cuales la más frecuente fue el neumotórax con 18 casos (9%). Diez y siete neumotórax ocurrieron en pacientes ventilados. Se reportaron 9 casos de parada cardíaca (4,5%), siendo esta la segunda complicación más frecuente. Siete casos se asociaron a ventilación mecánica y 2 a CNAF. La tercera complicación fue el barotrauma con una tasa de 4%. De los ocho casos registrados, siete pertenecen al grupo de ventilación mecánica (Figura 4)

Figura 4 Distribución de complicaciones

PCR: parada cardiorespiratoria, CNAF: cánula nasal de alto flujo

Infección nosocomial

Se registraron 101 casos de infección nosocomial (50,5%). De estos, 92 pacientes presentaron infecciones nosocomiales en el grupo de ventilación mecánica invasiva (91,1%) frente a 9 casos en CNAF (8,9%).

4. ANÁLISIS BIVARIADO

La variable edad se dicotomizó entre menores y mayores a 65 años demostró asociación con mortalidad. Ser mayor o igual a 65 años significó un OR para mortalidad de 4,28 (IC 95% 1,79-10,23). La tasa de mortalidad de este grupo etario fue de 72,4%. La obesidad no demostró ser un factor de riesgo de mortalidad, mientras que tener diabetes o hipertensión tuvo asociación estadística. En el caso de la diabetes el riesgo de muerte se incrementó en 2,25 veces mientras que los hipertensos dicho riesgo se incrementa en 2 veces.

La comparación entre tipo de soporte utilizado al ingreso y desenlace al alta de UCI no evidenció diferencias estadísticamente significativas (p: 0,60) con una mortalidad de

41,4% y 37,3% para los grupos de VMI y CNAF respectivamente. Cuando la evaluación se realizó según el soporte respiratorio a las 24 horas se encontraron diferencias estadísticas. En el grupo de VMI la mortalidad fue del 47,5% mientras que la mortalidad en el grupo de CNAF fue de 26,2% (p: 0,013).

Los pacientes en VMI tuvieron mayores tasas de fallo cardiovascular con un OR de 4,55 (IC 95% 2,33-8,90). En consecuencia el uso de vasoactivo fue significativamente más frecuente en este grupo, con un OR de 12,35 (IC 95% 4,67-32,74) para la evaluación al ingreso. A las 24 horas esta condición fue más notoria OR 27,57 (IC 95% 10,76-70,66). Estos pacientes cursaron además con tasas más elevadas de injuria renal aguda pero sin diferencia estadísticamente significativa frente a quienes usaron CNAF.

CNAF fue factor protector para infecciones nosocomiales OR: 0,20 (IC 95% 0,09-0,44). Este tipo de infecciones generó una mortalidad de 61,6% con diferencia estadística frente a los que no desarrollaron infecciones 38,4% (p:0,006). El OR de mortalidad para esta variable fue 2,21 (IC95% 1,25-3,91).

El 10% de pacientes en ventilación mecánica presentó neumotórax mientras que los pacientes en CNAF tuvieron un 2,4% de esta entidad. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p:0,07). Las otras complicaciones (barotrauma y parada cardíaca) tampoco tuvieron diferencias significativas entre grupos de soporte de oxigenación.

5. ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se elaboró un modelo de regresión logística binario en el que se buscaba evaluar las variables asociadas con mortalidad. Se decidió incluir para este análisis la condición de los pacientes a las 24 horas del ingreso a terapia intensiva. Las variables incluidas fueron el sexo y la edad como demográficos, agregándose a este grupo la dicotomización entre mayores y menores de 65 años. En los antecedentes clínicos que se consideró relevantes para el modelo fue la obesidad, injuria renal aguda, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Se vincularon los dos scores pronósticos, clasificación de Berlín a las 24 horas, y el tipo de soporte en la oxigenación. Finalmente, se agregó la presencia de infección nosocomial.

Tabla 4 Modelo de regresión logística binaria para mortalidad

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC,95%	
Sexo Femenino	0,346	0,376	0,848	1	0,357	1,41	0,68	2,96
Edad \geq de 64 años	0,080	0,022	12,74	1	<0,001	1,08	1,04	1,13
Obesidad	0,148	0,596	0,062	1	0,80	1,16	0,36	3,73
HTA	0,205	0,363	0,320	1	0,57	1,23	0,60	2,50
Diabetes	-0,099	0,447	0,049	1	0,83	0,91	0,38	2,18
SOFA	0,377	0,490	0,591	1	0,44	1,46	0,56	3,81
APACHE II	-0,034	0,053	0,408	1	0,52	0,97	0,878	1,07
AKI	-0,051	0,036	2,065	1	0,15	0,95	0,89	1,02
CNAF	-0,606	0,364	2,775	1	0,10	1,83	0,89	3,74
Berlín 24 H	-0,994	0,498	3,982	1	0,05	0,37	0,14	0,98
Infección nosocomial	-0,059	0,363	0,027	1	0,87	0,94	0,46	0,92
Días en UCI	0,841	0,401	4,404	1	0,04	2,32	1,06	5,08
Constante	-0,012	0,017	0,477	1	0,490	0,99	0,96	1,02
	-4,120	1,215	11,496	1	,001	,016		

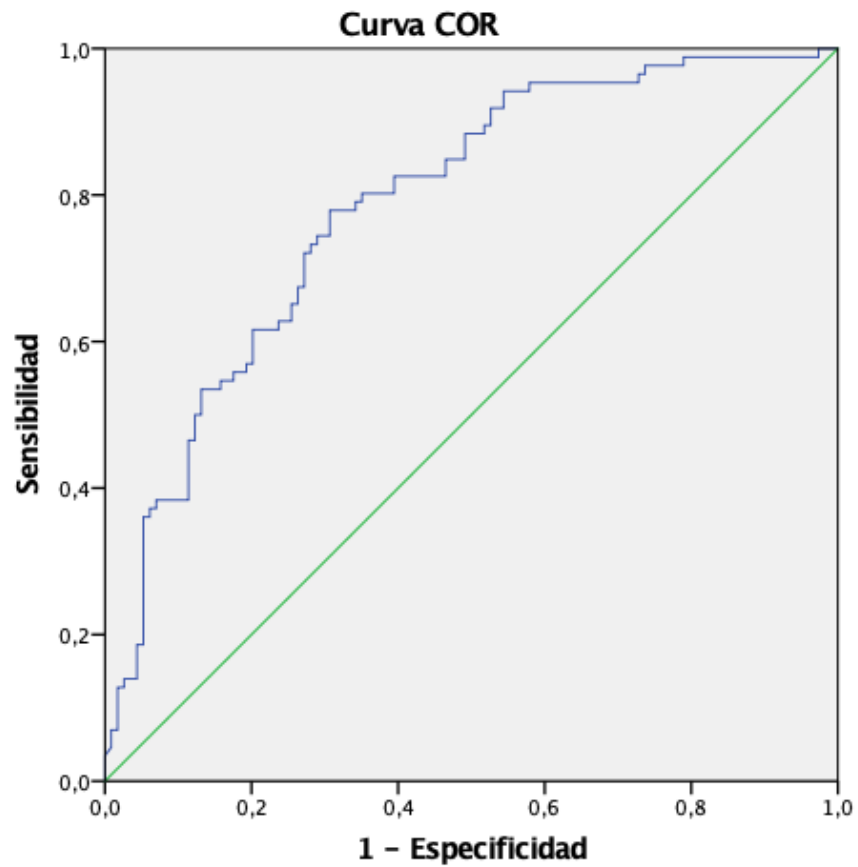
HTA: hipertensión arterial, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, AKI: injuria renal aguda, CNAF: cánula nasal de alto flujo, UCI: unidad de cuidados intensivos.

El método inicial para modelo fue INTRO, mismo que presentó dos variables con asociación a mortalidad al alta de UCI (Tabla 4). La primera fue la edad con un OR: 1,08 (IC95% 1,04-1,13) y la segunda la presencia de infecciones nosocomiales con un OR: 2,32 (IC95% 1,06-5,08). Como factor de protección se presentó el uso de cánula de alto flujo a las 24 horas del ingreso a UCI con un OR: 0,37 (IC95% 0,14-0,98). Este modelo explica la variable de desenlace en un 33% (R cuadrado de Nagelkerke: 0,33), con un adecuado ajuste del modelo evidenciado por un valor de 0,184 en la prueba de Hosmer y Lemeshow. Al establecer la prueba Kappa de Kohen entre los grupos pronosticados por el modelo y la condición real del paciente se obtuvo un valor de 0,39 (concordancia leve).

Al establecer el método Backward Like likelihood ratio, el modelo realizó nueve pasos. El último de ellos mantuvo a cinco variables (edad, APACHE II, injuria renal aguda, soporte de oxigenación a las 24 horas e infección nosocomial). A pesar de aquello, las variables con significación estadística fueron la edad y la presencia de infección nosocomial. Manteniéndose el uso de CNAF como factor de protección.

El área bajo la curva del modelo como predictor de mortalidad es de 0,78 (IC95% 0,72-0,85) al usar las variables: edad, APACHE II, injuria renal aguda, soporte de oxigenación a las 24 horas e infección nosocomial (Figura 5).

Figura 5 Curva ROC para el modelo predictivo de mortalidad



CAPÍTULO V

1. DISCUSIÓN

El COVID-19 y la pandemia consecuente a su desarrollo, desencadenó un desafío a múltiples niveles en salud pública y terapia intensiva. Los hospitales se vieron desbordados por la avalancha de enfermos, demandando recursos humanos, tecnológicos y de infraestructura. Múltiples dilemas éticos se establecieron en torno a las estrategias terapéuticas y diagnósticas. En virtud de la alta frecuencia de fallo respiratorio, las modalidades de soporte postulan múltiples teorías fisiopatológicas y de manejo entre las cuales se debatió la pertinencia del uso liberal de la ventilación invasiva como primera línea en casos severos.

En Ecuador, los casos de covid aparecieron a partir del 29 de febrero de 2020 (León & Vaca, 2021). La Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Enrique Garcés, es un servicio de referencia del Ministerio de Salud Pública al sur de Quito donde se llevó a cabo esta investigación. Se estableció una sala de atención para 8 pacientes críticos en los que se realizaban ingresos desde sala de triaje respiratorio o desde hospitalización.

El perfil demográfico de pacientes atendidos en nuestro estudio involucró adultos con una mediana de edad 53 años (RIQ 45-60). Con bastante proximidad, otras investigaciones reportaron edades en torno a la década de los 50. En la serie retrospectiva de pacientes en Wuhan, la mediana de edad fue 46 a 67 años (Zhou et al., 2020b). En Estados Unidos un estudio señaló una mediana de 61 años (RIQ 49,5 -71,5), recalcando que el grupo entre 55-64 fue el más común (Oliveira et al., 2021). En Europa los datos apuntan a medianas de 60 años (Barrasa et al., 2020; Grasselli, Zangrillo, Zanella, Antonelli, et al., 2020). Otras investigaciones en el Ecuador indicaron una media de 58,3 años (DS 12,6) (Jibaja et al., 2022).

En congruencia con los reportes en otras latitudes, existió un claro predominio masculino con 65% de los casos en nuestra investigación, similar a los datos de Asia, Europa y América (Barrasa et al., 2020; Jibaja et al., 2022; Oliveira et al., 2021; Zhou et al., 2020b), incluso los datos italianos han reportado un 82% de casos con sexo masculino (Grasselli et al., 2020).

En general, los pacientes ingresados en la UCI del Hospital Enrique Garcés se caracterizaron por presentar uno a dos fallos orgánicos al ingreso, los cuales típicamente fueron fallo respiratorio y cardiovascular, situación que se reflejó en valores en el score SOFA entre 4 y 9. Esta condición fue similar a otras series analizadas en las cuales se aprecia un predominio del fallo respiratorio con desarrollo ulterior del fallo cardiovascular, asociado más frecuentemente al uso de ventilación invasiva, la necesidad de sedación y la mayor tasas de infecciones de este grupo (Barrasa et al., 2020; Grasselli, Zangrillo, Zanella, Antonelli, et al., 2020; Jibaja et al., 2022; Oliveira et al., 2021). En un metanálisis publicado en 2021 se encontró que el score SOFA en 58 artículos analizados tuvo una mediana de 5,7 (RIQ 5.1-6,3) (Taylor et al., 2021).

El puntaje de APACHE II tanto en nuestros pacientes como de otros estudios demostró un comportamiento similar con medianas en torno a 15, con niveles de dispersión para un límite alto cercano a 25. Esto confiere a los pacientes una probabilidad de muerte 10 a 30% (Knaus et al., 1981, 1991), basados en su condición actual y pasada. Consideramos que, al ser un score compuesto por múltiples variables entre las que se incluye la edad y parámetros respiratorios pudo reflejar de mejor manera la gravedad global de los pacientes, incluso en mejor proporción que el SOFA, lo que probablemente se reflejaba más adelante en el modelo de regresión logística.

El SDRA es una condición que requiere ser diagnosticada bajo criterios objetivos, tanto para efectos terapéuticos cuanto para el correcto manejo estadístico de la información. En este sentido, los criterios actuales basados en la recomendación de Berlín han generado cierta controversia al no poder definir con claridad su aplicabilidad al paciente no ventilado (Zbiral et al., 2023) . Recientemente se ha publicado una nueva propuesta que intenta subsanar estos inconvenientes de clasificación, en la que incluso se incluye a los pacientes con CNAF (Matthay et al., 2024) .

En el contexto de la pandemia por COVID-19, los criterios utilizados fueron los de Berlín 2012 (Ranieri et al., 2012). Basados en los análisis realizados por Villar, quien ha señalado que la PaO₂/FiO₂ en el inicio del SDRA es incapaz de separar a los pacientes en categorías de gravedad, incluso con imposibilidad de realizar asociaciones con mortalidad (Villar et al., 2015). Nuestra investigación consideró importante realizar una

evaluación al ingreso del paciente reconociendo este precepto. En esta misma línea de análisis se recogió información clínica y terapéutica a las 24 horas de ingreso a terapia intensiva, como punto del tiempo con mejor capacidad discriminativa (Villar et al., 2014, 2015).

La mortalidad global fue del 40%, siendo esta una tasa altamente variable a nivel mundial. Existen datos de mortalidad menor al 20% y otros que podrían alcanzar tasas de hasta 30 y 40% (Barrasa et al., 2020; Grasselli, Zangrillo, Zanella, Antonelli, et al., 2020; Oliveira et al., 2021). La estancia hospitalaria fue de 12 días (RIQ 7-19) sin diferencias entre pacientes con VMI o CNAF. Otras series mostraron un comportamiento similar. (Barrasa et al., 2020; Grasselli, Zangrillo, Zanella, Antonelli, et al., 2020; Jibaja et al., 2022; Oliveira et al., 2021; Taylor et al., 2021; Zhou et al., 2020b).

Las modalidades de soporte en la oxigenación y ventilación varían según la unidad de estudio y el país de origen, no obstante las estrategias incluyen ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva, cánula nasal de alto flujo y otros sistemas de bajo flujo. El estudio de Zhou señaló una tasa de VMI de 17% (Chen et al., 2020b; Zhou et al., 2020b) mientras que en España e Italia entre 88 y 94 % (Barrasa et al., 2020; Grasselli et al., 2020). En un metanálisis de 58 investigaciones se encontró que la mayoría de los pacientes (54%) fueron sometidos a VMI como primera medida de soporte en UCI (Taylor et al., 2021).

La principal fuente de incertidumbre en estos pacientes en curso de fallo respiratorio hipoxémico fue determinar si en realidad todos se beneficiaban del manejo invasivo. A diferencia del SDRA descrito previo a la pandemia, en quienes el deterioro del intercambio gaseoso se acompaña de compromiso de la elastancia pulmonar, los pacientes con SDRA secundario a COVID-19 presentaron cuadros iniciales de hipoxemia sin compromiso formal de la elastancia, evidenciado en tomografía como patrón de vidrio deslustrado, lo que sugirió un perfil coexistencia de zonas hiperperfundidas (bajo V/Q) e hipoperfundidas (alto V/Q), configurando el patrón de hipoxemia feliz (Dhont et al., 2020).

En este sentido, la UCI del Hospital Enrique Garcés establece, como estrategia, la posibilidad de solventar el fallo de oxigenación a través de CNAF asociado a posición prona vigil, vinculado a un estrecho monitoreo y con sedación consciente basada en la mayoría de los casos a dexmedetomidina o fentanilo según disponibilidad en la

institución. Este aspecto se evidencia en los datos de oxigenación evaluados por índice PAFI de los pacientes al ingreso a UCI. Se puede observar cómo los pacientes en VMI presentaban un Berlín moderado 127 (RIQ: 88,5-170,5), mientras que los pacientes en CNF presentaron un Berlín severo 89 (RIQ: 74-112). En este sentido, las indicaciones de intubación orotraqueal en pacientes con CNAF no se basaron en el perfil de oxigenación per se, más bien involucraron otros parámetros, entre los que se incluyó el patrón ventilatorio, desarrollo de trabajo, uso de la escala WOB e índice de ROX. A las 24 horas de su ingreso a la unidad, ambos grupos de análisis se equipararon a un Berlín moderado, 196,5 (RIQ154-241) para los pacientes con VMI y de 163,5 (RIQ126-209) para los pacientes en CNAF.

Los desenlaces más importantes que podemos destacar de este análisis, es que la mortalidad, que podría presuponer más alta en el grupo de CNAF, fue estadística y clínicamente más bajo (26,2% vs 47,5%). La evidencia sobre este hallazgo es variada en otras unidades. En un estudio de cinco hospitales del Sistema de Salud Johns Hopkins no se observó una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de muerte (Burnim et al., 2022). En este mismo estudio, se pudo observar cómo aquellos pacientes que iniciaron con CNAF y no fueron intubados en las 6 horas posteriores tuvieron un riesgo significativamente reducido de muerte.

Los pacientes en VMI tuvieron mayores tasas de fallo cardiovascular con un OR de 4,55 (IC 95% 2,33-8,90). En consecuencia el uso de vasoactivo fue significativamente más frecuente en este grupo, con un OR de 12,35 (IC 95% 4,67-32,74) para la evaluación al ingreso. A las 24 horas esta condición fue más notoria OR 27,57(IC 95% 10,76-70,66). Estos pacientes cursaron además con tasas más elevadas de injuria renal aguda pero sin diferencia estadísticamente significativa frente a quienes usaron CNAF.

Entre las posibles explicaciones a estos hallazgos podrían sustentarse en el contexto de una disminución en la exposición de los pacientes a invasiones vasculares, sedación y relajantes musculares, que en conjunto pudieron ser determinantes en la mortalidad de los pacientes en VMI. La CNAF fue factor protector para infecciones nosocomiales OR: 0,20 (IC 95% 0,09-0,44). Estos pacientes presentaron además mayores tasas de choque lo cual resulta en un factor de riesgo de muerte. Finalmente, hubo mayores tasas de

complicaciones como neumotórax, barotrauma y paro cardiorrespiratorio aunque estas tres no fueron estadísticamente significativas.

No todos los hospitales optaron por el uso de cánulas de alto flujo y en muchos otros la frecuencia de uso fue baja. En el estudio ecuatoriano sobre el perfil de esta enfermedad en la altura, la tasa de uso de CNAF fue de 7,9% (Jibaja et al., 2022). Similar al estudio en pacientes españoles (Barrasa et al., 2020). Zhou por su parte presentó una tasa de uso de CNAF de 21% mientras que Grasselli señaló no haber utilizado CNAF en ningún paciente (Grasselli, Zangrillo, Zanella, Antonelli, et al., 2020).

Basados en el análisis bivariado se destaca como el grupo de pacientes mayores de 65 años demostró un riesgo de muerte de casi más de cuatro veces en relación con el grupo de menos de 65 años. La diabetes y la hipertensión también incrementaron el riesgo de muerte. Esto determinó la necesidad de construir un modelo de predicción de mortalidad a través de regresión logística bivariada. El modelo finalmente incluyó las variables edad, APACHE II, injuria renal aguda, soporte de oxigenación a las 24 horas e infección nosocomial, recalcando que la asociación formal con muerte la presentaron la edad, infección nosocomial y la ventilación mecánica invasiva.

Otras investigaciones reportaron asociación con el hábito tabáquico, antecedente de hipertensión y diabetes, desarrollo de injuria renal aguda o la presencia de malignidad (Taylor et al., 2021). En una cohorte mexicana se reportó como factores asociados a mortalidad la edad avanzada, la cianosis y un infarto de miocardio previo (López-Pérez et al., 2023). Algunas de estas variables también evaluamos en nuestra investigación demostrando asociación en el análisis bivariado pero sin que se sostenga esta evidencia en la regresión logística binaria.

Entre las limitaciones de este estudio se destaca, en primer lugar, los obstáculos generados por la metodología retrospectiva, de la cual se pudo observar una pérdida de información en varios ítems de investigación. En este sentido, se decidió no incluir en el análisis los datos clínicos o terapéuticos registrados a la hora del ingreso, a los tres días y a los 5 días al encontrar datos faltantes en un alto porcentaje de los casos.

En segundo lugar, es posible que por la metodología utilizada no se logre controlar de manera adecuada la presencia de variables confusoras, en este sentido no se han incluido datos demográficos adicionales al sexo y la edad, los antecedentes clínicos fueron limitados sin que se tomen en cuenta otras condiciones nosológicas. En tercer lugar, consideramos que los resultados de este estudio tienen una limitada validez externa debido a factores demográficos, clínicos y terapéuticos propios de los pacientes atendidos y el manejo ofertado. Finalmente, es importante recalcar la dificultad de establecer relaciones causales entre el tipo de soporte respiratorio y la mortalidad a partir de información recabada retrospectivamente, por lo que resulta importante plantear investigaciones futuras con carácter prospectivo o experimental.

CAPÍTULO VI

1. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones:

Las características clínicas y demográficas de los pacientes evidencian un predominio masculino con un predominio de la quinta década para la edad. Además, casi la mitad de los pacientes fueron obesos y tuvieron compromiso renal en algún grado. El antecedente personal más frecuente fue la hipertensión arterial. En el análisis a las 24 horas desde el ingreso a UCI, más de la mitad de los casos presentaron SDRA moderado, y ninguno fue categorizado como grave.

Los pacientes tratados con cánula nasal de alto flujo tuvieron tasas de mortalidad más bajas que los que recibieron ventilación mecánica invasiva. En cuanto a los días de estancia, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

El tipo de soporte ventilatorio no influyó en la tasa de frecuencia de efectos adversos y/o complicaciones.

Recomendaciones:

La CNAF es una estrategia de fácil uso, aplicación y con una creciente evidencia de su uso y beneficio. Esto condiciona la posibilidad de establecer la pertinencia de su

aplicación en múltiples escenarios clínicos en los que la falla respiratoria es el evento primordial. Se recomienda instituir este dispositivo como primera línea de manejo de este fallo orgánico vinculado a un protocolo de monitoreo estricto.

Con el fin de validar los hallazgos obtenidos, se recomienda realizar estudios longitudinales de tipo prospectivo. Esto brindará mayor validez externa de los resultados y controlará variables confusoras con la posibilidad de establecer relaciones causales más sólidas.

BIBLIOGRAFÍA

- Aillon Almeida, A. R., & Illánez, J. (2022). Utilidad del pronóstico en COVID – 19. *The Ecuador Journal of Medicine*, 4(1), 1–22. <https://doi.org/10.46721/tejom-vol4iss1-2022-1-22>
- Ait Hamou, Z., Levy, N., Charpentier, J., Mira, J. P., Jamme, M., & Jozwiak, M. (2022). Use of high-flow nasal cannula oxygen and risk factors for high-flow nasal cannula oxygen failure in critically-ill patients with COVID-19. *Respiratory Research*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02231-2>
- ARDS Definition Task Force. (2012). Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*, 307(23). <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
- ARDSNetwork. (2004). New England Journal Medicine. *The New England Journal of Medicine*, 351(4).
- Barrasa, H., Rello, J., Tejada, S., Martín, A., Balziskueta, G., Vinuesa, C., Fernández-Míret, B., Villagra, A., Vallejo, A., San Sebastián, A., Cabañes, S., Iribarren, S., Fonseca, F., & Maynar, J. (2020). SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*, 39(5), 553–561. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.001>
- Burnim, M. S., Wang, K., Checkley, W., Nolley, E. P., Xu, Y., & Garibaldi, B. T. (2022). The Effectiveness of High-Flow Nasal Cannula in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. *Critical Care Medicine*, 50(3), E253–E262. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005309>
- Cantillo, E. C., Visbal, J. H. W., & Saraví, F. D. (2021). Epidemiological factors R0 and Re during the COVID-19: What are they and how do they differ? In *Revista Cuidarte* (Vol. 12, Issue 1). Universidad de Santander. <https://doi.org/10.15649/cuidarte.1393>

- Care, I., Papazian, L., Aubron, C., Brochard, L., Chiche, J. D., Combes, A., Dreyfuss, D., Forel, J. M., Guérin, C., Jaber, S., Dessap, A. M., Mercat, A., Richard, J. C., Roux, D., Baron, A. V., & Faure, H. (2019). Formal guidelines : management of acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>
- Chanques, G., Constantin, J. M., Devlin, J. W., Ely, E. W., Fraser, G. L., Gélinas, C., Girard, T. D., Guérin, C., Jabaudon, M., Jaber, S., Mehta, S., Langer, T., Murray, M. J., Pandharipande, P., Patel, B., Payen, J. F., Puntillo, K., Rochweg, B., Shehabi, Y., ... Kress, J. P. (2020). Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06307-9>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020a). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020b). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheung, K. S., Hung, I. F. N., Chan, P. P. Y., Lung, K. C., Tso, E., Liu, R., Ng, Y. Y., Chu, M. Y., Chung, T. W. H., Tam, A. R., Yip, C. C. Y., Leung, K.-H., Fung, A. Y.-F., Zhang, R. R., Lin, Y., Cheng, H. M., Zhang, A. J. X., To, K. K. W., Chan, K.-H., ... Leung, W. K. (2020). Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 159(1), 81–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>

- Chiumello, D., Cozzi, O. F., & Miraletti, G. (2017). *Sedation in ARDS: An Evidence-Based Challenge*. 263–276. https://doi.org/10.1007/978-3-319-51908-1_22
- de Vries, H. J., Endeman, H., van der Hoeven, J. G., & Heunks, L. M. A. (2020). Lung-protective mechanical ventilation in patients with covid-19. *Netherlands Journal of Critical Care*, 28(3), 120–124.
- Dennis, J. M., McGovern, A. P., Thomas, N. J., Wilde, H., Vollmer, S. J., & Mateen, B. A. (2021). Trends in 28-Day Mortality of Critical Care Patients With Coronavirus Disease 2019 in the United Kingdom: A National Cohort Study, March 2020 to January 2021*. *Critical Care Medicine*, 49(11), 1895–1900. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005184>
- Despres, C., Brunin, Y., Berthier, F., Pili-Floury, S., & Besch, G. (2020). Prone positioning combined with high-flow nasal or conventional oxygen therapy in severe Covid-19 patients. *Critical Care*, 24(1), 1–2. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03001-6>
- Dhar Chowdhury, S., & Oommen, A. M. (2020). Epidemiology of COVID-19. *Journal of Digestive Endoscopy*, 11(01), 03–07. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712187>
- Dhont, S., Derom, E., Van Braeckel, E., Depuydt, P., & Lambrecht, B. N. (2020). The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. In *Respiratory Research* (Vol. 21, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>
- Du, Z., Xu, X., Wu, Y., Wang, L., Cowling, B. J., & Meyers, L. A. (2020). Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. In *Emerging Infectious Diseases* (Vol. 26, Issue 6, pp. 1341–1343). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <https://doi.org/10.3201/EID2606.200357>
- Farhud, D. D., Azari, M., & Mehrabi, A. (2022). Brief Review The History of Corona Virus, from Neanderthals to the Present Time: A Brief Review. In *Iran J Public Health* (Vol. 51, Issue 3). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

- Frat, J. P., Thille, A. W., Mercat, A., Girault, C., Ragot, S., Perbet, S., Prat, G., Boulain, T., Morawiec, E., Cottreau, A., Devaquet, J., Nseir, S., Razazi, K., Mira, J. P., Argaud, L., Chakarian, J. C., Ricard, J. D., Wittebole, X., Chevalier, S., ... Robert, R. (2015). High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *New England Journal of Medicine*, 372(23), 2185–2196. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503326>
- García, J., Quinde, V., & Bucarán, R. (2021). Situación epidemiológica del cáncer cérvicouterino en el ecuador. 2020. *Revista Venezolana de Oncología*, 33.
- Gattinoni, L., & Haren, F. Van. (2016). *Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries*. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
- Gibson, G. J., Whitelaw, W., Siafakas, N., Supinski, G. S., Fitting, J. W., Bellemare, F., Loring, S. H., Troyer, A. De, & Grassino, A. E. (2002). *American Thoracic Society / European Respiratory Society ATS / ERS Statement on Respiratory Muscle Testing*. 166, 518–624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>
- Graham, R. L., Donaldson, E. F., & Baric, R. S. (2013). A decade after SARS: Strategies for controlling emerging coronaviruses. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 11, Issue 12, pp. 836–848). <https://doi.org/10.1038/nrmicro3143>
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., ... Pesenti, A. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>

- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., & Cecconi, M. (2020). *Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy*. 1–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Guan, W., Ni, Z., & Hu, Y. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhu, S. (2020). *Disease 2019 in China*. 1–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Guérin, C., Albert, R. K., Beitler, J., Gattinoni, L., Jaber, S., Marini, J. J., Munshi, L., Papazian, L., Pesenti, A., Vieillard-Baron, A., & Mancebo, J. (2020). Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Medicine*, 46(12), 2385–2396. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06306-w>
- Guérin, C., Reignier, J., Richard, J.-C., Beuret, P., Gacouin, A., Boulain, T., Mercier, E., Badet, M., Mercat, A., Baudin, O., Clavel, M., Chatellier, D., Jaber, S., Rosselli, S., Mancebo, J., Sirodot, M., Hilbert, G., Bengler, C., Richecoeur, J., ... Ayzac, L. (2013). Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 368(23), 2159–2168. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1214103>
- Haro, A. S., & Calderón, E. P. (2020). Caracterización epidemiológica de Covid-19 en Ecuador Epidemiological characterization of Covid-19 in Ecuador. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, 3, 2–5. <https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.89>
- Hernández, G., Roca, O., & Colinas, L. (2017). High-flow nasal cannula support therapy: New insights and improving performance. *Critical Care*, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1640-2>

- Hess, D. R. (2015). Recruitment Maneuvers and PEEP Titration. *Respiratory Care*, *60*(11), 1688–1704. <https://doi.org/10.4187/respcare.04409>
- Hraiech, S., Yoshida, T., Annane, D., Duggal, A., Fanelli, V., Gacouin, A., Heunks, L., Jaber, S., Sottile, P. D., & Papazian, L. (2020). Myorelaxants in ARDS patients. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06297-8>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, *395*(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Jibaja, M., Roldan-Vasquez, E., Rello, J., Shen, H., Maldonado, N., Grunauer, M., Díaz, A. M., García, F., Ramírez, V., Sánchez, H., Barberán, J. L., Paredes, J. P., Cevallos, M., Montenegro, F., Puertas, S., Briones, K., Martínez, M., Vélez-Páez, J., Montalvo-Villagómez, M., ... Sisa, I. (2022). Effect of High Altitude on the Survival of COVID-19 Patients in Intensive Care Unit: A Cohort Study. *Journal of Intensive Care Medicine*, *37*(9), 1265–1273. <https://doi.org/10.1177/08850666221099827>
- Johnson, N. J., Luks, A. M., & Glenny, R. W. (2018). Gas exchange in the prone posture. *Respiratory Care*, *62*(8), 1097–1110. <https://doi.org/10.4187/respcare.05512>
- Kallet, R. H. (2015). A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. *Respiratory Care*, *60*(11), 1660–1687. <https://doi.org/10.4187/respcare.04271>
- Knaus, W. A., Wagner, D. P., Draper, E. A., Zimmerman, J. E., Bergner, M., Bastos, P. G., Sirio, C. A., Murphy, D. J., Lotring, T., Damiano, A., & Harrell, F. E. (1991). The APACHE III Prognostic System. *Chest*, *100*(6), 1619–1636. <https://doi.org/10.1378/chest.100.6.1619>

- Knaus, W. A., Zimmerman, J. E., Wagner, D. P., Draper, E. A., & Lawrence, D. E. (1981). APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical Care Medicine*, 9(8), 591–597. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7261642>
- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), 577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blečić, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(8), 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Leon, J. R., & Vaca, L. (2021). El Covid-19 en El Ecuador, una mirada desde el enfoque de la gestión de Riesgos. *Geopauta*, 5(1), 26–37. <https://doi.org/10.22481/rg.v5i1.8173>
- Linton, N. M., Kobayashi, T., Yang, Y., Hayashi, K., Akhmetzhanov, A. R., Jung, S. M., Yuan, B., Kinoshita, R., & Nishiura, H. (2020). Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: A statistical analysis of publicly available case data. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>
- Liu, Y. C., Kuo, R. L., & Shih, S. R. (2020). COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. In *Biomedical Journal* (Vol. 43, Issue 4, pp. 328–333). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>

- López-Pérez, C. A., Santa Cruz-Pavlovich, F. J., Montiel-Cortés, J. E., Núñez-Muratalla, A., Morán-González, R. B., Villanueva-Gaona, R., Franco-Mojica, X., Moreno-Sandoval, D. G., González-Bañuelos, J. A., López-Pérez, A. U., Flores-González, M., Grijalva-Ruiz, C., Valdez-Mendoza, E. D., González-Lucano, L. R., & López-Zendejas, M. (2023). Risk Factors for Mortality of Hospitalized Adult Patients with COVID-19 Pneumonia: A Two-Year Cohort Study in a Private Tertiary Care Center in Mexico. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(5). <https://doi.org/10.3390/ijerph20054450>
- López-Sampalo, A., Bernal-López, M. R., & Gómez-Huelgas, R. (2022). Persistent COVID-19 syndrome. A narrative review. In *Revista Clinica Espanola* (Vol. 222, Issue 4, pp. 241–250). Sociedad Espanola de Medicina Interna (SEMI). <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.10.003>
- Matthay, M. A., Arabi, Y., Arroliga, A. C., Bernard, G., Bersten, A. D., Brochard, L. J., Calfee, C. S., Combes, A., Daniel, B. M., Ferguson, N. D., Gong, M. N., Gotts, J. E., Herridge, M. S., Laffey, J. G., Liu, K. D., Machado, F. R., Martin, T. R., McAuley, D. F., Mercat, A., ... Wick, K. D. (2024). A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 209(1), 37–47. <https://doi.org/10.1164/RCCM.202303-0558WS>
- Msemburi, W., Karlinsky, A., Knutson, V., Aleshin-Guendel, S., Chatterji, S., & Wakefield, J. (2023). The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*, 613(7942), 130–137. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05522-2>
- Munshi, L., Sorbo, L. Del, Adhikari, N. K. J., Hodgson, C. L., Wunsch, H., Meade, M. O., Uleryk, E., Mancebo, J., Pesenti, A., Ranieri, V. M., & Fan, E. (2017). *Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome*. 14(October). <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-343OT>

- Oliveira, E., Parikh, A., Lopez-Ruiz, A., Carrilo, M., Goldberg, J., Cearras, M., Fernainy, K., Andersen, S., Mercado, L., Guan, J., Zafar, H., Louzon, P., Carr, A., Baloch, N., Pratley, R., Silverstry, S., Hsu, V., Sniffen, J., Herrera, V., & Finkler, N. (2021). ICU outcomes and survival in patients with severe COVID-19 in the largest health care system in central Florida. *PLoS ONE*, *16*(3 March). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249038>
- Ortiz-Prado, E., & Fernández-Naranjo, R. (2020). Impact of COVID-19 in ecuador: From inaccurate data to using excess mortality. In *Revista Ecuatoriana de Neurologia* (Vol. 29, Issue 2, pp. 8–11). Fundacion para la difusion neurologica en Ecuador - FUNDINE. <https://doi.org/10.46997/REVECUATNEUROL29200008>
- Paredes, G., & Cevallos, C. (2010). Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, durante la pandemia de Influenza A H1N1 2009 en Ecuador. *Medicina Intensiva*, *34*(5), 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2010.03.011>
- Parra, M., & Carrera, E. (2020). Evolución de la COVID-19 en Ecuador. *Investigación y Desarrollo*, *13*(1), 27. <https://doi.org/10.31243/id.v13.2020.1002>
- Rali, A. S., Nunna, K. R., Howard, C., Herlihy, J. P., & Guntupalli, K. K. (2020). High-flow Nasal Cannula Oxygenation Revisited in COVID-19. *Cardiac Failure Review*, *6*, 19–20. <https://doi.org/10.15420/cfr.2020.06>
- Ramos, É., Cevallos, C., & Herdoíza, A. (2018). Perfil demográfico y epidemiológico de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. *Cambios*, *17*(1), 34–39.
- Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., & Slutsky, A. S. (2012). Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *307*(23), 2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>

- Ranzani, O. T., Bastos, L. S. L., Gelli, J. G. M., Marchesi, J. F., Baião, F., Hamacher, S., & Bozza, F. A. (2021). Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 2600(20), 1–12. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)
- Roedl, K., Jarczak, D., & Weber, C. F. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. January.*
- Santoja Lucía, Arévalo Gema, & Vidal Marta. (2022). Índice de Kirby para valorar el distrés respiratorio en un servicio de urgencias: un estudio piloto. *Colegio Oficial de Enfermería de Valencia*, 1–8. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUK Ewjdwau21ryCAxXWSzABHXJuDnYQFnoECBwQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.journursval.com%2Findex.php%2Fjnv%2Farticle%2Fdownload%2F8%2F9%2F42&usg=AOvVaw23MiuPXJjwhbzNiuhMCakT&opi=89978449>
- Taylor, E. H., Marson, E. J., Elhadi, M., Macleod, K. D. M., Yu, Y. C., Davids, R., Boden, R., Overmeyer, R. C., Ramakrishnan, R., Thomson, D. A., Coetzee, J., & Biccard, B. M. (2021). Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. In *Anaesthesia* (Vol. 76, Issue 9, pp. 1224–1232). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/anae.15532>
- To, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Leung, W. S., Tam, A. R., Wu, T. C., Lung, D. C., Yip, C. C. Y., Cai, J. P., Chan, J. M. C., Chik, T. S. H., Lau, D. P. L., Choi, C. Y. C., Chen, L. L., Chan, W. M., Chan, K. H., Ip, J. D., Ng, A. C. K., Poon, R. W. S., Luo, C. T., ... Yuen, K. Y. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort

study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)

Umbrello, M., Formenti, P., Bolgiagli, L., & Chiumello, D. (2016). Current Concepts of ARDS: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), 64. <https://doi.org/10.3390/ijms18010064>

Villar, J., Blanco, J., del Campo, R., Andaluz-Ojeda, D., Diaz-Dominguez, F. J., Muriel, A., Corcoles, V., Suarez-Sipmann, F., Tarancon, C., Gonzalez-Higueras, E., Lopez, J., Blanch, L., Perez-Mendez, L., Fernandez, R. L., & Kacmarek, R. M. (2015). Assessment of PaO₂/FiO₂ for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open*, 5(3), e006812–e006812. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006812>

Villar, J., Kacmarek, R. M., & Guérin, C. (2014). Clinical trials in patients with the acute respiratory distress syndrome: Burn after reading. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 40, Issue 6, pp. 900–902). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3288-6>

V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021a). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 19, Issue 3, pp. 155–170). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>

V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021b). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 19, Issue 3, pp. 155–170). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>

Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, 323(13), 1239. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

- Xu, K., Chen, Y., Yuan, J., Yi, P., Ding, C., Wu, W., Li, Y., Ni, Q., Zou, R., Li, X., Xu, M., Zhang, Y., Zhao, H., Zhang, X., Yu, L., Su, J., Lang, G., Liu, J., Wu, X., ... Li, L. (2020). Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 799–806. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa351>
- Young, C. C., Harris, E. M., Vacchiano, C., Bodnar, S., Bukowy, B., Elliott, R. R. D., Migliarese, J., Ragains, C., Trethewey, B., Woodward, A., Gama de Abreu, M., Girard, M., Futier, E., Mulier, J. P., Pelosi, P., & Sprung, J. (2019). Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations. *British Journal of Anaesthesia*, 123(6), 898–913. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.08.017>
- Zbiral, M., Weber, M., König, S., Kraft, F., Ullrich, R., & Krenn, K. (2023). Usefulness and limitations of the acute respiratory distress syndrome definitions in non-intubated patients. A narrative review. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1088709>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020a). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395, 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020b). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

