

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

“EFECTO DE LA DRIVING PRESSURE Y MECHANICAL POWER CON MORTALIDAD  
EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA SIN SÍNDROME DE  
DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA BAJO VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA”.

.....

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

Dr. Montenegro Guamá Jonathan Francisco  
Dra. Romero Aguirre Ana Cristina  
**Autores**

Dr. Jorge Hurtado  
**Director de Tesis**

Dr. Hugo Pereira  
**Asesor Metodológico**

**QUITO - ECUADOR 2019**

## **AGRADECIMIENTO**

Agradecemos a todos quienes han contribuido en nuestra formación; al Dr. Jorge Hurtado, Dr. Hugo Pereira y Dr. Cristian Cevallos, personas de gran sabiduría y calidad humana que nos han acompañado durante el desarrollo de nuestro trabajo de titulación.

Además agradecemos nuestras familias, amigos y profesores por su incondicional e incomparable apoyo y orientación.

## **DEDICATORIA**

A tu corta edad no eres consciente, pero nos acompañaste en esta etapa tan complicada del camino, un día sabrás que fueron días muy difíciles, pero a tu lado encontramos las razones necesarias para continuar y ser muy felices. Tratamos de ser buenos para ti todo el tiempo que pudimos entregarte, hoy que culminamos con éxito esta etapa de formación académica estamos seguros que tu amor y felicidad fueron nuestra motivación y nuestra verdadera meta. Te queremos regalar el sacrificio que pusimos en cada paso, nada hubiese sido igual sin ti.

Para nuestra hija, Luciana Sofia....

## CONTENIDO

<b>AGRADECIMIENTO</b>	<b>I</b>
<b>CONTENIDO</b>	<b>II</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b>	<b>IV</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b>	<b>V</b>
<b>LISTA DE ILUSTRACIONES</b>	<b>VI</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>VIII</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>IX</b>
<b>1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>1</b>
<b>1.1 NEUMONÍA</b>	<b>1</b>
1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA	2
<b>1.1.2 DEFINICIONES</b>	<b>4</b>
1.1.2.1 Neumonía adquirida en la comunidad	4
1.1.2.2 Neumonía nosocomial	5
1.1.2.3 Neumonía asociada al uso de la ventilación mecánica	5
1.1.2.4 Neumonía asociada a cuidados de la salud	6
<b>1.2 HISTORIA DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA.</b>	<b>7</b>
<b>1.3 LESIÓN ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA</b>	<b>8</b>
<b>1.3.1 DEFINICIÓN</b>	<b>8</b>
<b>1.3.2 MECANISMOS DE LESIÓN</b>	<b>9</b>
1.3.2.1 Barotrauma	10
1.3.2.2 Volutrauma	11
1.3.2.3 Atelectrauma	11
1.3.2.4 Biotrauma	12
1.3.2.5 Ergotrauma	13
1.3.2.6 Stress y Strain	14
<b>1.4 SOPORTE VENTILATORIO MECÁNICO INVASIVO</b>	<b>16</b>
<b>1.4.1 SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA DEL ADULTO</b>	<b>16</b>
1.4.1.1 Ventilación mecánica invasiva en pacientes con Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo del Adulto	17
<b>1.4.2 VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES SIN SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA</b>	<b>19</b>
1.4.2.1 Ventilación mecánica en pulmones sanos	19

1.4.2.2 Ventilación mecánica invasiva en la unidad de Cuidados Intensivos	20
<b>1.5 VENTILACIÓN MECÁNICA PROTECTORA</b>	<b>21</b>
<b>1.5.1 VOLUMEN CORRIENTE BAJO</b>	<b>21</b>
<b>1.5.2 DRIVING PRESSURE</b>	<b>24</b>
1.5.2.1 Procedimiento para medición	26
<b>1.5.3 MECHANICAL POWER</b>	<b>27</b>
1.5.3.1 Procedimiento para medición	29
<b><u>2 MATERIALES Y MÉTODOS</u></b>	<b><u>30</u></b>
2.1 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	30
2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	30
2.3 OBJETIVOS	30
2.3.1 OBJETIVO GENERAL	30
2.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
2.4 HIPOTESIS	31
2.5 POBLACIÓN Y MUESTRA	31
2.5.1 POBLACIÓN	31
2.5.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA	31
2.5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	32
2.5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	32
2.6 TIPO DE ESTUDIO:	32
2.7 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	32
2.8 PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN	33
2.9 ANÁLISIS DE DATOS	33
2.10 ASPECTOS BIOÉTICOS	36
<b><u>3 RESULTADOS</u></b>	<b><u>38</u></b>
<b><u>4 DISCUSIÓN</u></b>	<b><u>53</u></b>
<b><u>5 CONCLUSIONES</u></b>	<b><u>57</u></b>
<b><u>6 RECOMENDACIONES</u></b>	<b><u>58</u></b>
<b><u>7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b>	<b><u>59</u></b>
<b><u>8 ANEXOS</u></b>	<b><u>82</u></b>
8.1 MEDICIÓN DE MECÁNICA RESPIRATORIA, MODO CONTROLADO POR PRESIÓN.	82
8.2 MEDICIÓN DE MECÁNICA RESPIRATORIA, MODO CONTROLADO POR VOLUMEN.	83
8.3 MEDICIÓN DE MECÁNICA RESPIRATORIA EN PACIENTES CON ESFUERZO RESPIRATORIO ESPONTANEO.	84

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Caracterización de los parámetros clínicos obtenidos en pacientes adultos bajo ventilación mecánica invasiva en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín _____	39
<b>Tabla 2.</b> Análisis de constantes fisiológicas asociados a ventilación pulmonar en pacientes adultos bajo ventilación mecánica invasiva en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín _____	41
<b>Tabla 3.</b> Valoración de la capacidad de discriminación de la mortalidad del volumen corriente, driving pressure y mechanical power en pacientes bajo ventilación mecánica en el Hospital Carlos Andrade Marín _____	45
<b>Tabla 4</b> Valoración del riesgo de mortalidad asociada al punto de corte de mechanical power, driving pressure y volumen corriente, en pacientes adultos bajo ventilación mecánica invasiva en el Hospital Carlos Andrade Marín_	45
<b>Tabla 5.</b> Análisis de supervivencia asociada a mechanical power Driving Pressure y Volumen Corriente en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín _____	50

---

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b> Análisis comparativo de los valores obtenidos de mechanical power en función del sexo. _____	42
<b>Gráfico 2.</b> Análisis comparativo de los valores obtenidos de mechanical power en función del sexo. _____	43
<b>Gráfico 3.</b> Análisis comparativo de los valores obtenidos del volume corriente (ml/kg) en función del sexo. _____	43
<b>Gráfico 4.</b> Curvas ROC de parámetros ventilatorios y su capacidad de discriminación de mortalidad. En cada una de las curvas, se evidencia la influencia de los falsos positivos en el rendimiento de cada parámetro. _____	44
<b>Gráfico 5.</b> Evaluación del riesgo de mortalidad asociado a mechanical power en pacientes bajo ventilación mecánica. Cada uno de los plots, muestra el riesgo relativo de mortalidad asociado al incremento en el valor de mechanical power. _____	47
<b>Gráfico 6.</b> Evaluación del riesgo de mortalidad asociado a driving pressure en pacientes bajo ventilación mecánica. Cada uno de los plots, muestra el riesgo relativo de mortalidad asociado al incremento en el valor de driving pressure. _____	48
<b>Gráfico 7.</b> Evaluación del riesgo de mortalidad respecto a la asociación de driving pressure y mechanical power en pacientes bajo ventilación mecánica. Cada uno de los plots, muestra el riesgo relativo de mortalidad asociado a las diversas probabilidades respecto al punto de corte entre driving pressure y mechanical power. _____	49
<b>Gráfico 8.</b> Análisis Kaplan-Meier de sobrevida en pacientes con ventilación mecánica invasiva en función del valor de mechanical power _____	51
<b>Gráfico 9.</b> Análisis Kaplan-Meier de sobrevida en paciente con ventilación mecánica invasiva en función del valor de la driving pressure. _____	51
<b>Gráfico 10.</b> Análisis Kaplan-Meier de sobrevida en paciente con ventilación mecánica invasiva en función del valor de volumen corriente. _____	52

## LISTA DE ILUSTRACIONES

<b>Ilustración 1</b>	Medición mecánica respiratoria, modo controlado por presión. _____	82
<b>Ilustración 2</b>	Medición mecánica respiratoria, modo controlado por volumen. _____	83
<b>Ilustración 3</b>	Medición mecánica respiratoria en pacientes con esfuerzo respiratorio espontaneo. _____	84

## RESUMEN

La neumonía sin SDRA que requiere ventilación mecánica en UCI es una situación frecuente que se asocia a una elevada mortalidad; como efecto adverso se describe su asociación con VALI e incremento del riesgo de muerte. No existen lineamientos claros sobre objetivos de ventilación segura para este grupo de pacientes.

**Objetivos:** Determinar el efecto de la "driving pressure" (DP) y el "mechanical power" (MP) con la mortalidad en pacientes adultos con neumonía sin SDRA en ventilación mecánica invasiva.

**Metodología:** Se trata de un estudio prospectivo, observacional de corte transversal, en el cual, se incluyeron 200 pacientes de la UCI del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

**Resultados:** Se identificaron los puntos de corte que se asocian con mayor mortalidad; valores de MP superiores a 15.13 J/min presentan un RR: 1.905 (IC 95%: 1,38 – 2,61) y una ROC de 0.653 (p=0,003), valores de DP superiores a 14.5 cmH<sub>2</sub>O presenta un RR: 1.794 (IC 95%: 1,16 – 2,76) y una ROC de 0.624 (p=0,004), mientras que un VC fuera de rango protector presenta un RR: 1.235 (IC 95%: 0,61 – 2,46); el mejor punto de corte para el VC es 7.25 ml/kg con una ROC de 0,598 (p=0,022). El análisis conjunto indica que cuando DP <14,5 cmH<sub>2</sub>O y MP <15 J/min presenta un RR: 0,399 (IC 95%: 0,27 – 0,58) y cuando la DP >14,5 cmH<sub>2</sub>O y MP >15 J/min presenta un RR: 2,399 (IC 95%: 1,70 – 3,38).

**Conclusiones:** La DP y el MP se asocian a mortalidad en pacientes adultos con neumonía sin SDRA sometidos a ventilación mecánica invasiva; los puntos de corte establecidos para la DP y el MP son 14,5 cmH<sub>2</sub>O y 15,13 J/min respectivamente. El MP tiene mejor capacidad para predecir mortalidad que la DP y el volumen corriente bajo. Se identificó además que el análisis conjunto de la DP y MP son objetivos adecuados de ventilación segura.

**Plabras clave:** Neumonía sin SDRA, VALI, driving pressure, mechanical power.

## ABSTRACT

Pneumonia without ARDS which requires mechanical ventilation at ICU is a frequent situation associated to high mortality; like adverse effect describes its association with VILI and increased risk of death. There aren't clear lineament about goals of reliable ventilation for this group of patients.

**Objectives:** To determine the effect of "driving pressure" (DP) and "mechanical power" (MP) on adult patients mortality who suffers pneumonia without ARDS in invasive mechanical ventilation.

**Methodology:** This is a prospective, observational, cross-sectional study, 200 ICU patients from the Carlos Andrade Marín Specialty Hospital were included.

**Results:** The cut-off points that are associated with higher mortality were identified; MP values greater than 15.13 J / min have a RR: 1.905 (95% CI: 1.38 - 2.61) and an ROC of 0.653 ( $p = 0.003$ ), DP values greater than 14.5 cmH<sub>2</sub>O have a RR: 1,794 (95% CI: 1.16 - 2.76) and an ROC of 0.624 ( $p = 0.004$ ), while a VC outside the protective range has a RR: 1.235 (95% CI: 0.61 - 2.46) ; The best cut-off point for VC is 7.25 ml / kg with an ROC of 0.598 ( $p = 0.022$ ). The joint analysis indicates that a DP <14.5cmH<sub>2</sub>Oy MP <15 J / min has a RR: 0.399 (95% CI: 0.27 - 0.58) and a the DP > 14.5cmH<sub>2</sub>Oy MP > 15 J / min presents a RR: 2,399 (95% CI: 1.70-3.38).

**Conclusions:** PD and MP are associated with mortality in adult patients with pneumonia without ARDS undergoing invasive mechanical ventilation; the cut-off points established for DP and MP are 14.5 cmH<sub>2</sub>O and 15.13 J / min respectively. The MP has a better capacity to predict mortality rather than PD and low tidal volume. It was also identified that the joint analysis of the DP and MP are adequate objectives of safe ventilation.

**Keywords:** Pneumonia without ARDS, VILI, driving pressure, mechanical power.

## INTRODUCCIÓN

La última versión de la guía de manejo de sepsis establece que el choque séptico secundario a un proceso infeccioso pulmonar es causa de muerte en uno de cada cuatro pacientes alrededor del mundo (Rhodes et al., 2017); en las encuestas internacionales es reportada como la infección más frecuente en pacientes críticos (Aykaç, Ozsurekci, & Tanir Basaranoglu, 2017).

Se considera en su definición una diversidad de presentaciones: neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial, neumonía asociada a cuidados de la salud y la neumonía asociada al uso de la ventilación mecánica invasiva (Mackenzie, 2016).

En casos graves cuando la neumonía es causa de insuficiencia respiratoria, es necesario el soporte ventilatorio mecánico invasivo como medida de apoyo vital; sin embargo, a pesar del beneficio también genera una serie de efectos adversos entre los que se describe la "lesión pulmonar asociada a la ventilación mecánica" (VALI por sus siglas en inglés).

Los estudios realizados en enfermos con SDRA, han reconocido varios factores asociados a la ventilación mecánica como posibles desencadenantes de lesión pulmonar, entre ellos la presión, el volumen, la lesión por cierre y apertura alveolar cíclica y el efecto de los reactantes inflamatorios; todos estos condicionantes provocan disrupción de la estructura pulmonar por cambios asociados a un aumento del stress y strain pulmonar (Chiumello et al., 2008), consideraciones que llevan una definición integral y exponencial en la fisiopatología de VALI.

Una vez identificado este problema y con el objetivo de disminuir el efecto lesivo de la ventilación mecánica, se han propuesto diferentes estrategias para evitar o atenuar el VALI; lastimosamente no existe directrices claras sobre la ventilación protectora en pacientes sin SDRA, y las recomendaciones actuales consideran manejar un volumen corriente bajo como

estrategia prudente ante la falta de evidencia fuerte (Neto et al., 2012).

La driving pressure descrita por primera vez en el 2015 es considerada en la actualidad como un predictor de VALI en pacientes con diagnóstico de SDRA (Marcelo B.P. Amato et al., 2015), en el 2016 Gattinoni et al, da a conocer al mechanical power como una expresión de todas las variables que involucran la ecuación general del movimiento de los gases expresado en J/min (L. Gattinoni et al., 2016).

La driving pressure y mechanical power como marcadores de VALI son matemática, fisiológica y conceptualmente diferentes; es así que la driving pressure es un componente de la ecuación del mechanical power, además de ser indispensable para normalizar esta variable al grado de inhomogeneidad del pulmón lesionado. En la actualidad la aplicación de la driving pressure y el mechanical power se consideran objetivos a seguir para la prevención del VALI en pacientes con SDRA (Tonetti et al., 2017); en la práctica clínica se ha optado por la interpretación conjunta como estrategia adecuada, sin embargo no existen estudios al respecto.

Considerando todo lo antes mencionado es necesario continuar investigando la relación de estas variables con el desarrollo de VALI y mortalidad; conseguir establecer lineamientos claros de manejo que puedan guiar una estrategia de "ventilación protectora" en pacientes adultos con neumonía sin SDRA.

# 1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

## 1.1 Neumonía

La neumonía es una patología caracterizada por la inflamación del espacio aéreo alveolar, suele estar determinada por la presencia de leucocitos y un exudado fibrinoso que compromete la función pulmonar (Morris, 2018). A lo largo del tiempo se ha descrito innumerables situaciones que promueven su presentación, siendo al momento la teoría más aceptada la colonización del tracto respiratorio superior, seguida de la migración del microorganismo al tracto respiratorio inferior y su consecuente proliferación que desencadena la infección (Kolditz & Ewig, 2017).

La microbiología responsable está determinada de acuerdo al medio en el que se desarrolla, siendo diferente la que tiene su origen en la comunidad, de la presentada en los centros de asistencia de salud (Chang, Dong, & Zhou, 2017)(Hellyer, Ewan, Wilson, & Simpson, 2016)(Luyt, Hékimian, Koulenti, & Chastre, 2018); además de las que dependen de las características del sistema inmunológico de cada paciente (De Pascale, Bello, Tumbarello, & Antonelli, 2012)(Moreau et al., 2018). La neumonía requiere para su manejo la identificación de un organismo causal; sin embargo las limitaciones que presenta su detección tomando en cuenta la naturaleza imperfecta de la microbiología convencional ha condicionado una alta frecuencia de resultados falsos negativos; es así, que la infección con cultivo negativo es la situación más común constituyendo alrededor del 65% de los casos de infección comunitaria, 70% con neumonía asociada a cuidados de la salud y nosocomial (Antcliffe et al., 2018)(Russell et al., 2016).

El estudio conocido como estándar de oro para el diagnóstico de cualquier tipo de neumonía es el

examen histopatológico; sin embargo, su uso es poco habitual por los riesgos y la incomodidad que representa para el paciente. Los criterios clínicos tienen una sensibilidad y especificidad limitadas, lo que ha creado la necesidad de apoyar el diagnóstico con diferentes herramientas, entre estos los estudios de imagen como la radiografía de tórax, el ultrasonido pulmonar y la tomografía de tórax, cada uno con sus ventajas y desventajas sobre todo en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (Chang et al., 2017)(Russell et al., 2016)(Metersky & Kalil, 2017), así como los biomarcadores dentro de los que se destaca la procalcitonina (PCT) y la reacción en cadena de polimerasa (PCR) que han mostrado resultado prometedores para guiar la respuesta al manejo antimicrobiano y en la discriminación de la posible etiología infecciosa determinado por puntos de corte en poblaciones específicas.

### 1.1.1 Epidemiología

Según los datos estadísticos encontrados, en Estados Unidos (EEUU) casi el 20% de los adultos hospitalizados con neumonía desarrollan complicaciones que requieren su manejo en la UCI, esta cifra es mayor en países de bajo y medianos ingresos (Morris, 2018).

A nivel mundial es conocida como la causa más común de muerte en los países de bajos ingresos; en países de ingresos medios altos y altos ocupa el sexto lugar. En Inglaterra sigue siendo reportada como la condicionante infecciosa más frecuente en UCI con una mortalidad del 35%; en las encuestas internacionales es el proceso infeccioso más usual en pacientes críticos (Aykac et al., 2017).

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América / Sociedad Torácica Americana (IDSA/ATS) en el 2007 desarrollaron un documento que propone criterios mayores y menores para la admisión en la UCI; dos revisiones sistemáticas y meta-análisis que utilizaron estos datos

en pacientes con neumonía encontraron que su aplicación proporcionaba una sensibilidad y especificidad agrupadas de 84% y 78% (Phua et al., 2016); Estudios orientados a determinar mortalidad y mayor necesidad de UCI también han demostrado su utilidad (Torres et al., 2019).

Como parte del estudio de esta enfermedad, la IDSA/ATS propone una nueva definición, nombrando "neumonía severa" a todo proceso infeccioso pulmonar que desarrolla alteraciones que requieren ser atendidas en UCI; concepto que aunque fue acuñado para la neumonía adquirida en la comunidad, también se puede extender a las otras clasificaciones (Morris, 2018).

Los datos estadísticos publicados en este año reflejan que los pacientes con diagnóstico de neumonía comunitaria que son ventilados inmediatamente alcanzan una mortalidad del 24%, sin embargo, aquellos que ameritan ventilación mecánica de manera tardía desarrollan una mortalidad del 49%. Se puede concluir entonces que el inicio oportuno de la ventilación mecánica y la admisión temprana en la UCI para pacientes con neumonía grave sea prudente (Bianchini et al., 2019).

Se han formulado varias escalas para intentar determinar la gravedad de la neumonía y la probabilidad de requerir manejo en UCI; los puntajes de gravedad más conocidos y utilizados son el Índice de Gravedad de la Neumonía (PSI) y el CURB-65, los mismos que tienen la capacidad de predecir la mortalidad a los 30 días, pero con algunas limitaciones para determinar la necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UCI; para este objetivo los sistemas de puntuación que integran en su valoración la disfunción orgánica son los adecuados (Karakuzu et al., 2018).

El costo que representa para el servicio de salud la atención de pacientes con neumonía comunitaria y hospitalaria que ingresa en la UCI es similar, en tanto que el costo de la neumonía asociada con ventilación mecánica fue dos veces mayor que la que generaron los pacientes no

ventilados, lo que implica que la asistencia ventilatoria mecánica es la intervención más costosa que se proporciona.

### **1.1.2 Definiciones**

Se ha formulado una diversidad de clasificaciones para esta patología, siendo la más aceptada la que hace énfasis en su sitio de presentación y factores de riesgo, describiéndose: "neumonía adquirida en la comunidad" (NAC), "neumonía nosocomial" (NN), "neumonía asociada a cuidados de la salud" (NACS), "neumonía asociada al uso de la ventilación mecánica invasiva" (NAV) en su presentación temprana y tardía (Mackenzie, 2016).

#### **1.1.2.1 Neumonía adquirida en la comunidad**

La NAC se define como la infección aguda del parénquima pulmonar, con síntomas que aparecen en la comunidad o hasta 48 horas después de su ingreso a una unidad hospitalaria (Morgan & Glossop, 2015).

Se ha conseguido establecer que el desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda grave (IRAG), la presencia de disfunción orgánica aguda extra pulmonar y las comorbilidades del paciente son los parámetros de pronóstico temprano más importantes, especialmente en aquellos de edad avanzada (Kolditz & Ewig, 2017).

Un estudio de vigilancia epidemiológica publicó que 21% de los pacientes con NAC requirieron ingreso a UCI y el 26% de este grupo ameritó asistencia ventilatoria mecánica (Torres et al., 2019); se ha reportado una tasa de mortalidad de 17% a los 28 días para estos pacientes, se incrementa hasta 24.4% en aquellos que requieren ventilación mecánica invasiva y 28.8% en

aquellos que desarrollan choque séptico (Morgan & Glossop, 2015).

### **1.1.2.2 Neumonía nosocomial**

La NN ha sido reportada como una de las complicaciones frecuentes de la estancia hospitalaria, suponiendo entre el 1% al 5% de esta población. Se define como NN al proceso cuyos signos y síntomas se presentan al menos 48 horas después del ingreso a un centro asistencial de salud o cuidado. En EEUU presenta una tasa de mortalidad del 13.1%, con una admisión a la UCI del 3 a 5% (Russell et al., 2016); en Europa se han reportado resultados similares (Luyt et al., 2018).

### **1.1.2.3 Neumonía asociada al uso de la ventilación mecánica**

La NAV se ha reportado como la infección secundaria más frecuente en pacientes ventilados de UCI, ocupa la mitad de los casos de neumonía hospitalaria reportados, ocurre en el 9 a 27% de los pacientes con asistencia ventilatoria mecánica, se conoce que “ El riesgo de VAP es de un 3% durante los primeros 5 días de ventilación mecánica con una duración media entre la intubación y el desarrollo de VAP de 3,3 días, éste riesgo disminuye a 2% por día entre los días 5 a 10 de ventilación y 1% por día a partir de entonces” (Kalanuria, Zai, & Mirski, 2014). La mortalidad es entre el 6 al 10% mayor en relación a quienes no la padecen. Para su confirmación amerita la presencia de signos clínicos, de laboratorio e imagen que sustenten la sospecha diagnóstica en pacientes con asistencia ventilatoria invasiva (Karakuzu et al., 2018).

Los estudios estadísticos desarrollados en base a esta patología han establecido que el factor de riesgo de mayor peso es el uso de ventilación mecánica por más de dos semanas; otros factores de riesgo descritos son la intubación pre hospitalaria o en emergencia, trauma encefálico o de la

médula espinal, traumatismo cerrado de tórax, estado de choque, exposición a humo, la enfermedad coronaria, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la estancia hospitalaria prolongada (Valley, Sjoding, Ryan, Iwashyna, & Cooke, 2015)(Arumugam et al., 2018).

Para su estudio epidemiológico y manejo se ha subdividido en NAV temprana y NAV tardía.

La NAV temprana se define a la infección presentada dentro de las 48 a 72 horas después de la intubación, otras bibliografías lo extienden hasta el día 4, los microorganismos responsables suelen ser gérmenes multisensibles; mientras que la NAV tardía es la que se desarrolla después de 48 a 72 horas del inicio de la ventilación mecánica, suelen estar involucrados gérmenes multiresistentes (Wu, Wu, Zhang, & Zhong, 2019).

Fisiopatológicamente se cree que al establecer una vía aérea artificial se cambia la función de defensa de la mucosa de la vía aérea normal, debilitando la capacidad de tragar y la capacidad de barrido de los cilios; este dato asociado a la presencia de patógenos en los humidificadores y circuitos de ventilación incrementa el riesgo de infección (Morgan & Glossop, 2015)(Chang et al., 2017) (Wu et al., 2019).

Las guías clínicas del 2016 de la IDSA/ATS reportan la tasa de mortalidad en EEUU por esta causa hasta de un 13%; en Europa, un estudio prospectivo multicéntrico informó que la mortalidad dada a los 30 días fue de 29.9%, la tasa de NAV temprana fue de 19.2% y la tasa de NAV tardía fue de 31.4% (Hellyer et al., 2016).

#### **1.1.2.4 Neumonía asociada a cuidados de la salud**

Por otro lado la IDSA/ATS definen a la NACS como una infección que se desarrolla en quien mantiene contacto cercano con la atención de salud, como ingreso hospitalario reciente,

residencia en un hogar de ancianos o la recepción de antibióticos intravenosos en los últimos treinta días (Russell et al., 2016). Estos pacientes tienen más comorbilidades, están más gravemente enfermos y experimentan tasas de mortalidad más altas, además de presentar como etiología la presencia de patógenos resistentes a múltiples fármacos con mayor frecuencia (Russell et al., 2016). Sin embargo las recomendaciones actuales proponen retirar esta definición por las dudas que plantea respecto al manejo, sin embargo su difusión es altamente aceptada.

## **1.2 Historia de la ventilación mecánica.**

La primera descripción de ventilación artificial fue emitida por Andreas Vesalius en 1543, cuando se reportó el uso de un tubo fabricado con carrizo de caña que fue insertado en la tráquea de un perro a través del cual fue ventilado con un fuelle; a pesar de esta descripción temprana de ventilación con presión positiva no hubo avances significativos durante un periodo de tiempo, no fue sino hasta el año 1800 cuando se describe la ventilación con presión negativa, sin embargo su aplicación se realizó a gran escala con el advenimiento de la epidemia de polio en 1928 (Drinker & Shaw, 1929).

Inicialmente, el objetivo de administrar soporte ventilatorio con presión positiva fue imitar el patrón de la respiración del ser humano con la finalidad de conseguir un intercambio de gases adecuado, hecho que llevó a profundizar en el estudio de la fisiología hasta lograr la determinación de volúmenes pulmonares normales y patrones respiratorios (Hutchinson, 1846)(NEEDHAM, ROGAN, & McDONALD, 1954)(Radford, 1955). A mediados del siglo veinte la mayoría de avances reportados acerca del manejo de la ventilación con presión positiva se originaron en las salas de operaciones (Bendixen, Whyte, & Laver, 1963), recomendaciones que fueron transferidas a la UCI sobretodo las que hacían referencia al manejo del volumen

corriente y la PEEP; a pesar de que estas fueron desarrolladas en pulmones sanos, su aplicación en UCI fue para pacientes con fallo respiratorio asociadas a múltiples etiologías (Pontoppidan, Geffin, & Lowenstein, 1972).

### **1.3 Lesión asociada a la ventilación mecánica**

#### **1.3.1 Definición**

Esta entidad fue definida formalmente en el año de 1998 por el ICCICM (International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine) como una lesión pulmonar aguda establecida directamente por el efecto de la ventilación mecánica; estas alteraciones imitan en su presentación morfológica, fisiológica y radiológicamente a las lesiones causadas por el SDRA.

Actualmente el uso del soporte ventilatorio mecánico invasivo a despertado preocupación; no solo por el desarrollo o aumento de la lesión pulmonar (Pinhu, Whitehead, Evans, & Griffiths, 2003)(Slutsky & Ranieri, 2013), sino también por el daño y atrofia en las fibras de los músculos respiratorios principalmente del diafragma, ocasionando la llamada disfunción diafragmática inducida por el ventilador (Levine et al., 2008)(Jung et al., 2010)(Petrof, Jaber, & Matecki, 2010). A nivel central se ha determinado también disturbios neuropsicológicos que ocasionan resultados cognitivos adversos a corto y largo plazo por la interacción pulmón cerebro (Gonzalvo, Martí-Sistac, Blanch, & López-Aguilar, 2007)(Quílez, López-Aguilar, & Blanch, 2012)(Turon et al., 2018).

### **1.3.2 Mecanismos de Lesión**

La ventilación mecánica invasiva es un método de soporte vital, idealmente debe ser programada de tal manera que evite el desarrollo de efectos adversos de su uso, incluido la lesión asociada a la ventilación mecánica (VALI).

Dentro de los factores que influyen en la presentación de VALI se han descrito principalmente: el tamaño del pulmón "baby lung", el potencial de reclutamiento y la heterogeneidad del parénquima. La determinación del tamaño pulmonar funcional se realiza por medio del "strain"; la evaluación del potencial de reclutamiento requiere de técnicas de imagen para determinar de forma objetiva el aumento del tamaño pulmonar funcional al incrementar la PEEP y la heterogeneidad del parénquima puede promover VALI al convertir las zonas lesionadas en potenciadoras de stress global.

El efecto adverso de la ventilación mecánica se deriva globalmente de dos causas: incremento fisiológico de la presión transpulmonar y el incremento o disminución de la presión pleural (Luciano Gattinoni et al., 2017).

Los cambios en la presión transpulmonar están directamente relacionados con el VALI, lo cual es el resultado de la disrupción mecánica de la unidad alveolo vascular, sitio donde se efectúa el intercambio de gases con la consecuente hemorragia, inflamación local, aumento de la permeabilidad, disfunción del surfactante, formación de edema y colapso alveolar (Cressoni et al., 2016). La presión transmural entre la barrera alveolo vascular es la responsable directa del VALI; se considera que una vez identificado el causante del daño o VALI, éste puede ser atenuado, detenido, pero no eliminado por completo.

Etiologicamente, el daño ocasionado por la programación de la ventilación mecánica puede ser de dos orígenes, el establecido por la injuria física: "barotrauma", "volutrauma" y "atelectrauma",

y la injuria inflamatoria o "biotrauma"; a la fecha conocemos que todos estos mecanismos de lesión están relacionados el uno con el otro y su presentación es concomitante y exponencialmente lesiva (Tejerina et al., 2017).

### **1.3.2.1 Barotrauma**

Los efectos adversos de la ventilación mecánica se reconocieron de manera temprana durante su uso; el barotrauma fue la primera forma descrita de lesión (Kumar, Pontoppidan, Falke, Wilson, & Laver, 1973). Mencionado por primera vez por Macklin et al en 1940 quienes estudiaron los mecanismos que llevan a la ruptura alveolar y encontraron que la sobredistensión es la causa determinante para su daño, deformación y ruptura, presentando como requisito básico la existencia de una gradiente de presiones entre el alvéolo y la vía aérea; para ese entonces la expresión clínica fue el neumotórax (MACKLIN & MACKLIN, 1944); tres décadas después Mead et al, desarrolló un nuevo modelo matemático de lesión pulmonar asociado a presión y el stress generado (Mead, Takishima, & Leith, 1970). Hasta este momento de la historia se mantiene la idea de barotrauma como sinónimo de VALI.

El gradiente de presiones establecido genera una ruptura por stress cuando la presión contra el tejido excede las propiedades de deformación máxima de las fibras de colágeno (Shosholcheva, Jankulovski, Kartalov, Kuzmanovska, & Miladinova, 2017). Las formas de presentación que se han descrito de este tipo de VALI son: neumotórax, neumomediastino, enfisema pulmonar intersticial, enfisema subcutáneo, neumoperitoneo, quistes pulmonares a tensión y embolia aérea (Zimmerman, Dunbar, & Klingenmaier, 1975)(de Latorre et al., 1977)(Woodring, 1985)(Gammon, Shin, & Buchalter, 1992)(J. J. Marini & Culver, 1989). La incidencia mundial de barotrauma en pacientes con SDRA que reciben ventilación mecánica invasiva se encuentra

entre el 3% a 13% con una mortalidad menor al 2% (Silva, Pelosi, & Rocco, 2016), hasta el momento los estudios no se han realizado formalmente en pacientes con otras patologías.

### **1.3.2.2 Volutrauma**

No es hasta 1988 que Dreyfuss et al, demuestra en ratas que al limitar la expansión de la caja torácica con apoyo de sujeción externa, independientemente del volumen corriente que se administre a los pulmones, esta estrategia previene el desarrollo de edema pulmonar, por lo que propone que la lesión es asociada a distensión y no a presión, lo que da origen al concepto de volutrauma como expresión de VALI (Dreyfuss, Soler, Basset, & Saumon, 1988).

Años después estudios desarrollados en humanos bajo ventilación mecánica establecieron la presencia de injuria pulmonar asociada al uso de un volumen tidal alto, lo que ratificaba para éste entonces la relación de VALI y volumen corriente elevado (Dreyfuss et al., 1988).

### **1.3.2.3 Atelectrauma**

Técnicas de biomicroscopía muestran como los alvéolos sanos en un ciclo respiratorio típico tienen una deformación mínima y serían los bronquiolos respiratorios los que experimentan mayor cambio físico; sin embargo en el pulmón de un paciente lesionado existe tendencia al colapso alveolar sobre todo en las regiones inferiores "zonas dependientes", situación que se ve favorecida por diferentes factores tales como: la pérdida y desnaturalización de surfactante, el efecto del peso del tejido adyacente, el peso del corazón y el edema inflamatorio intra alveolar; de esta manera se han discriminado dos zonas en un pulmón lesionado: las zonas de colapso pasivo por compresión y las zonas de consolidación inflamatoria. Las primeras serían por

definición "reclutables" y las consolidadas lo son parcialmente o presentan un potencial de reclutamiento nulo (John J. Marini & Jaber, 2016).

La lesión asociada a reclutamiento y desreclutamiento cíclico o atelectrauma es la forma de VALI que resulta del daño causado por las fuerzas de deformación o de cizallamiento que experimentan las unidades alveolares sometidas a un fenómeno de expansión alveolar durante la inspiración y colapso alveolar durante la espiración (Cressoni et al., 2017). En 1974 Webb and Tierney, demostraron el efecto protector del uso PEEP en modelos experimentales al disminuir el desarrollo de edema pulmonar cuando se aplicaba PEEP extrínseca en sujetos con altas presiones pico; sin embargo su uso no fue considerado sino hasta años posteriores, cuando se demostró que la titulación adecuada de la PEEP era un factor para evitar VALI previniendo la lesión por atelectrauma (Tierney, 2003) (Muscedere, Mullen, Gan, & Slutsky, 1994)(Corbridge et al., 1990).

De acuerdo al modelo clásico de Mead et al, la tensión local incrementada por los potenciadores de stress es de 4,64 veces (Mead et al., 1970) y la sobredistensión concomitante que ocurre en las regiones de pulmón sanas puede ser el mecanismo de lesión asociado más importante (Muscedere et al., 1994).

#### **1.3.2.4 Biotrauma**

Caracterizado inicialmente como la lesión pulmonar secundaria al efecto que genera la respuesta inflamatoria local que es desencadenada por la asistencia respiratoria mecánica invasiva; en 1977 Tremblay and Slutsky, añaden el contexto biológico a la fisiopatología del VALI, sugiriendo que la lesión local asociada a la disrupción de la unidad alveolo vascular ocasionada por el barotrauma, volutrauma y atelectrauma inician una respuesta inflamatoria que progresa hacia un

compromiso multisistémico y la consecuente lesión en órganos distantes, a lo que se determinó como biotrauma (Tremblay & Slutsky, 1998), en años siguientes se ha estudiado en profundidad los mecanismos inmunológicos que median esta compleja respuesta (Curley, Laffey, Zhang, & Slutsky, 2016).

### **1.3.2.5 Ergotrauma**

Se interpreta como energía a la fuerza capaz de realizar un trabajo, esta energía aplicada al sistema respiratorio puede ser estática y dinámica, representada como el producto del stress, el strain, el "strain rate" y los potenciadores de stress o "stress raisers", factores que son conocidos también como causantes de lesión.

Inicialmente se creía que la lesión pulmonar estaba establecida por dos mecanismos; el volutrauma y atelectrauma, ambos como consecuencia del stress mecánico con afectación focal y global del parenquima pulmonar respectivamente (Vasques et al., 2018); éste enfoque quedó sin sustento al considerarse una definición que integra todos los mecanismos de lesión cuantificados y que pueden expresar la energía y trabajo aplicado al pulmón, a lo que se define como "ergotrauma" (Luciano Gattinoni et al., 2017)(L. Gattinoni et al., 2016)(Tonetti et al., 2017)(Maia et al., 2017). Años después se consideró una nueva forma de daño al desencadenar un incremento del gradiente de presión microvascular que genera mayor disipación de energía a través del endotelio, parámetro que entró en esta definición (John J. Marini, 2019).

La evidencia que sustenta la "teoría del ergotrauma" es escasa, el estudio emblemático que lo describe es el desarrollado por Amato et al, que incluye más de 3.000 pacientes con SDRA donde se critica al barotrauma, el volutrauma y el atelectrauma como mecanismo de lesión y establecen al ergotrauma ocasionado por la DP como única variable que explica la mortalidad

(Marcelo B.P. Amato et al., 2015); dando aún más sustento a la teoría del ergotrauma como causa del VALI secundaria a la expansión de energía dinámica durante cada ciclo respiratorio (Grune, Tabuchi, & Kuebler, 2019).

Con este sustento se cree ahora que la atención debe orientarse a controlar la carga energética entregada al sistema respiratorio manteniendo un equilibrio de los valores de stress y el strain en una zona segura y evitando la heterogeneidad mecánica a través de una adecuada programación de los parámetros ventilatorios, situaciones que pueden contribuir para brindar un soporte ventilatorio seguro (John J. Marini, 2018).

#### **1.3.2.6 Stress y Strain**

Con el advenimiento de nueva tecnología se ha podido ampliar el conocimiento de los factores que determinan el desarrollo de VALI, dentro de los conceptos que sobresalen se encuentra el stress y strain pulmonar; describiéndose como "stress" a la fuerza o presión aplicada a las estructuras del fibroesqueleto pulmonar y "strain" al cambio en longitud o volumen asociado a la deformación generada por el stress desde su estado basal o de reposo (Chiumello et al., 2008). Estos nuevos conceptos han permitido redefinir los conocimientos clásicos de VALI, llegando a la conclusión que el volutrauma está dado por una "lesión por excesivo strain" y al barotrauma como una "lesión por excesivo stress" (Chiumello et al., 2008). En humanos un valor de strain de 1,5 corresponde a un stress de 20 aproximadamente; datos que constituyen niveles lesivos en estudios experimentales (Protti et al., 2015).

Basándose en las propiedades físicas de los materiales, se determina al stress como un factor directamente proporcional al strain gobernado por una constante de acuerdo al modelo de Young.

En el caso del tejido pulmonar, el stress es la presión transpulmonar, en tanto que el strain es la relación entre el volumen corriente para la capacidad funcional residual y la constante es la elastancia pulmonar específica (Nieman, Satalin, Andrews, Habashi, & Gatto, 2016)(Rahaman, 2017). Con este razonamiento queda establecido que la lesión pulmonar asociada a volumen o presiones guarda un concepto integral ya que no puede existir volutrauma sin barotrauma al considerarse los dos eventos idénticos al ajustarlos a una constante que es la elastancia pulmonar. Sin embargo, como el pulmón es un órgano formado por un material visco-elástico, esta consideración modifica las leyes físicas por los cambios dinámicos del sistema respiratorio durante la asistencia respiratoria mecánica. Es así, que el VALI puede estar relacionado con el strain ocasionado por su componente estático y dinámico. El "strain estático" hace referencia al cambio pulmonar asociado al uso de PEEP y el "strain dinámico" al cambio cíclico del parénquima pulmonar en cada ciclo respiratorio; en el strain dinámico intervienen adicionalmente el flujo inspiratorio y el cambio de volumen en su caracterización; y al considerarse que el cambio se da en relación al tiempo se incluye la frecuencia respiratoria. Protti y colegas, demostraron en cerdos sanos que el edema como expresión de VALI se presentaba cuando se usaba un volumen tidal que resultaba en un strain dinámico mayor de 1,5 a 2 (Protti et al., 2011). En las últimas investigaciones se ha demostrado mayor asociación lesiva con el strain dinámico que con el estático (Protti et al., 2013). Al momento la intervención de factores vasculares en el desarrollo de lesión pulmonar se ha convertido en un campo de continuo desarrollo (Protti et al., 2016)(Beitler, Malhotra, & Thompson, 2016)(John J. Marini & Gattinoni, 2018)(Slutsky & Ranieri, 2013).

## **1.4 Soporte Ventilatorio Mecánico Invasivo**

### **1.4.1 Síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto**

Su descripción inicial está documentada en el año de 1967 por Ashbaugh, el SDRA fue identificado a través de estudios de imagen pulmonar por radiografía y se describió como una enfermedad relativamente homogénea ocasionada por daño de la membrana alveolo capilar manifestada como un pulmón fuerte y duro (Ashbaugh, Boyd Bigelow, Petty, & Levine, 1967); no fue sino hasta el año del 1980 cuando con la ayuda de estudios realizados con tomógrafos se caracterizó de mejor manera la distribución heterogénea de la lesión pulmonar (Maunder, Shuman, McHugh, Marglin, & Butler, 1986). Estos hallazgos posteriormente se describieron como “baby lung” al correlacionar la porción aireada de un pulmón con SDRA severo con el volumen de un pulmón sano de un niño de cinco años (Luciano Gattinoni & Pesenti, 2005)(Luciano Gattinoni et al., 2016).

El SDRA se caracteriza por un rápido inicio de insuficiencia respiratoria hipoxémica y alteración de su mecánica respiratoria (Tejerina et al., 2017); es una patología pulmonar de etiología multifactorial que se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad (Bellani et al., 2016).

El manejo histórico se enfocó en la corrección de la hipoxemia para lo que se recomendaba el uso de un volumen corriente entre 12 a 24 ml/kg (Falke et al., 1972)(L. Gattinoni et al., 2003)(Pontoppidan et al., 1972); como efecto adverso al ajustar el ventilador mecánico de ésta manera se determinó la presentación de VALI.

En 1994, en un intento de normalizar y unificar criterios diagnósticos, los miembros de la AECC (American – Europea Consensus Conference) consideraron las definiciones de “lesión pulmonar aguda” (ALI) y SDRA (Bernard et al., 1994). Por inconvenientes en su aplicabilidad se

identificó la necesidad de revisar nuevamente cada uno de los planteamientos que constituyen este síndrome y se llevó a cabo en el 2012 la conferencia que dio como resultado la “definición de Berlín” y la clasificación actual del SDRA en leve, moderado, severo, descartando el termino del ALI (Umbrello, Formenti, Bolgiaghi, & Chiumello, 2016)(Ferguson et al., 2012). Sin ser una recomendación aceptada universalmente y a medida que disponemos de nuevos conocimientos también ha sido necesario redefinir ciertos direccionamientos y se encuentra en marcha algunas propuestas sobre las definiciones y reclasificación del SDRA (Maiolo et al., 2018).

Dentro de los factores de riesgo para su presentación destacan: neumonía, sepsis de origen no pulmonar, aspiración de contenido gástrico, politrauma grave, contusión pulmonar, pancreatitis, quemadura severa, choque no cardiogénico, toxicidad farmacológica, reacción transfusional y vasculitis pulmonar (Ferguson et al., 2012). A su vez la lesión de la unidad alveolo vascular característica del SDRA puede tener relación con la presencia de un desencadenante que puede ser primario o secundario, clasificándose su etiología en relación a su origen, determinando como SDRA primario al que se desarrolla como un daño directo de este órgano y SDRA secundario al que tiene un origen extra pulmonar (Umbrello et al., 2016).

#### **1.4.1.1 Ventilación mecánica invasiva en pacientes con Síndrome de Dificultad**

##### **Respiratoria Agudo del Adulto**

El uso adecuado de la ventilación mecánica ha sido considerado el eje fundamental del tratamiento para el SDRA; el campo orientado a evitar el desarrollo del VALI en el soporte ventilatorio mecánico históricamente se ha enfocado en la prevención de la sobredistensión alveolar utilizando volúmenes y presiones bajos.

En 1988 un pequeño estudio randomizado demuestra un beneficio en supervivencia al manejar

pacientes con SDRA en ventilación mecánica utilizando un volumen tidal de 6 ml/kg vs 12 ml/kg (Marcelo Britto Passos Amato et al., 1998); sin embargo otros estudios pequeños que utilizaron un volumen corriente bajo no lograron demostrar este beneficio (Brochard et al., 1998)(Brower et al., 1999)(Stewart et al., 1998). No es hasta el año 2000 cuando el ARDS Network en su emblemático estudio comparó valores de volumen corriente de 6 ml/kg y presiones meseta menores de 30 cmH<sub>2</sub>O con valores de volumen corriente más alto 12 ml/kg y presión meseta menor de 40 cmH<sub>2</sub>O en pacientes con SDRA, demostrando de ésta manera una reducción absoluta en la mortalidad del 9% y cambiando desde entonces la práctica clínica de manejo ventilatorio para pacientes con SDRA (“Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome”, 2000).

Estudios han demostrado que la aplicación de las recomendaciones brindadas por el grupo ARDS Network resultó en una disminución de los niveles plasmáticos de interleucinas lo que se asoció a una reducción de la respuesta inflamatoria sistémica con la consecuente reducción de la mortalidad (Marcelo Britto Passos Amato et al., 1998)(Curley et al., 2016).

El cambio direccionado al uso de un volumen corriente bajo en pacientes con SDRA fue ampliamente aceptado en décadas previas por su fácil aplicabilidad, pero como fue demostrado en estudios epidemiológicos, en la práctica habitual su uso no se cumplió como se esperaba (Bellani et al., 2016).

Desde hace varios años se ha establecido que el método para prevenir el atelectrauma es mantener el alveolo abierto con el uso de un nivel óptimo de PEEP (Kacmarek et al., 2016)(Xie et al., 2017); en el escenario mecánico la respuesta clínica adecuada sería mantener el mayor grado de reclutamiento con una cuidadosa selección de la PEEP, ya que áreas de sobredistensión

pueden coexistir y mostrar un comportamiento de zonas potenciadoras de stress y lesión concomitante (Borges, Hedenstierna, Larsson, & Suarez-Sipmann, 2015). Varios estudios han descrito que las áreas de parenquima pulmonar normal sometidas a hiperinsuflación son las más lesionadas (Borges, Hansen, Larsson, & Hedenstierna, 2017)(Spadaro et al., 2018). En el paciente con SDRA se han planteado múltiples estrategias para la titulación de PEEP sin llegar a determinar cual es la mejor estrategia con un nivel de evidencia fuerte que la respalde.

## **1.4.2 Ventilación mecánica invasiva en pacientes sin Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda**

La mayoría de pacientes que son sometidos a asistencia ventilatoria mecánica son pacientes sin SDRA, sin embargo los estudios desarrollados para esta población son escasos. Esto ha dejado un camino de investigación amplio sobre la mejor estrategia de soporte ventilatorio a seguir en este grupo de pacientes, condición a tomar en cuenta como se ha reportado por la comunidad médica de las unidades de cuidados intensivos (Determann et al., 2010)(Gajic et al., 2004).

### **1.4.2.1 Ventilación mecánica en pulmones sanos**

Este es el caso de los pacientes con pulmones sanos que ingresan a sala de operaciones y se someten a anestesia general en quienes se han aplicado las recomendaciones para el soporte ventilatorio mecánico emulando las directrices brindadas por los estudios iniciales desarrollados en pacientes con SDRA; esto ha direccionado a los profesionales a mantener un volumen corriente bajo por el riesgo de desarrollar VALI.

Estudios posteriores apoyan esta conducta al identificar un menor porcentaje de fallo respiratorio

postoperatorio y menor número de días de estancia hospitalaria en los pacientes que fueron ventilados en el transoperatorio con un volumen corriente más bajo y con el uso de PEEP (Fernández-Pérez, Keegan, Brown, Hubmayr, & Gajic, 2006)(Lellouche, Dionne, Simard, Bussières, & Dagenais, 2012)(Futier et al., 2013)(Serpa Neto et al., 2015). Estas recomendaciones también se han aplicado como una alternativa para el mantenimiento de pulmones destinados a la donación de órganos (Mascia et al., 2010).

#### **1.4.2.2 Ventilación mecánica invasiva en la unidad de Cuidados Intensivos**

Desde el desarrollo de las unidades de cuidados para pacientes críticos agudos se ha propuesto el uso de un volumen corriente bajo como estrategia adecuada durante la programación de la ventilación mecánica invasiva en cualquier escenario requerido. Se ha descrito que el uso de un volumen corriente bajo (6 ml/kg vs 12 ml/kg) en la UCI es una estrategia segura y que reporta mejores resultados clínicos en pacientes quirúrgicos sin SDRA sometidos a ventilación mecánica desde inicios de 1990 (Lee, Helmsmoortel, Cohn, & Fink, 1990)(Neto et al., 2012). Además, varios estudios han demostrado la asociación de un incremento en el riesgo de desarrollar SDRA a medida que se incrementa el volumen corriente sobre 6 ml/kg, que sería la expresión más grave de lesión pulmonar inducida por un inadecuado soporte ventilatorio mecánico (Gajic et al., 2004)(Neto et al., 2015) (Schultz, Haitsma, Slutsky, & Gajic, 2007).

Un estudio reciente no demuestra beneficio entre el uso de un VC bajo vs un volumen corriente intermedio (Writing Group for the PREVENT Investigators et al., 2018); esta situación de falta de concordancia entre estudios llevados a cabo bajo la misma hipótesis es similar a los resultados encontrados en la evolución histórica del concepto de “ventilación protectora” en pacientes con SDRA a inicios de este siglo.

Hasta la fecha no existe una recomendación con un grado de evidencia fuerte sobre la ventilación mecánica protectora o segura en los pacientes de UCI sin SDRA. Ante la falta de este direccionamiento científico se ha considerado por lo menos prudente el uso de un volumen corriente bajo en esta población. Esta suposición ha desarrollado una falsa asociación de ventilación mecánica protectora en pacientes sin SDRA basándose en proporcionar un volumen corriente bajo.

## **1.5 Ventilación mecánica protectora**

Es aquella que tiene como objetivo evitar el VALI al brindar un medio de soporte ventilatorio adecuado, seguro y eficaz que logre mejorar la supervivencia de los pacientes. Las recomendaciones realizadas para mejorar la programación ventilatoria en pacientes con SDRA no suelen ser las adecuadas para el manejo de aquellos que no tienen esta patología. Con el desarrollo de nueva tecnología y el conocimiento actual se sabe que mantener una ventilación lo más homogénea posible con el manejo de volúmenes y presiones individualizadas entregando la menor carga de energía, con la preservación de los músculos respiratorios, una adecuada interacción paciente ventilador para evitar asincronías, promoviendo la respiración espontánea y evitando el impacto hemodinámico serán las mejores directrices de una ventilación segura.

### **1.5.1 Volumen corriente bajo**

Desde la publicación del estudio del ARDS Network en el año 2000 donde se sugería una mayor supervivencia en pacientes con SDRA que recibieron un volumen corriente (VC) bajo, la ventilación bajo esta consideración se ha convertido en el estándar de atención para pacientes

con esta patología (Esteban et al., 2008)(Matthay, Ware, & Zimmerman, 2012)(Needham et al., 2012). Estudios posteriores han mostrado resultados contradictorios, es así que en el meta-análisis del 2017 donde comparan VC bajo vs VC alto en pacientes con SDRA sugieren, pero no prueban, que su uso mejora la mortalidad (Walkey et al., 2017).

Se considera que el uso de valores de VC bajo también pueden mejorar los resultados clínicos en pacientes sin SDRA. Un meta-análisis de veinte publicaciones (Neto et al., 2012) y un ensayo multicéntrico realizado en pacientes en ventilación mecánica sometidos a cirugía abdominal (Futier et al., 2013), encontraron que una estrategia de bajo VC en pacientes sin SDRA se asoció con beneficios de supervivencia; si bien los resultados son alentadores debemos tomar en cuenta que la mayoría de estudios se centraron en el soporte ventilatorio durante la anestesia general y por lo tanto su uso no puede generalizarse a otras situaciones clínicas como la ventilación de pacientes críticos en la UCI. Aún con resultados controversiales, se ha sugerido que un VC bajo "6 a 8 ml/kg" debería usarse en la mayoría de los pacientes que reciben ventilación mecánica y no presentan SDRA (Ferguson, 2012).

Actualmente, varios estudios para responder esta incógnita se encuentran en marcha tomando en cuenta las limitaciones de investigaciones previas, entre ellos el "PReVENT" que está en desarrollo y que se realiza con el objetivo específico de determinar si una estrategia de ventilación con un VC bajo es superior a la que usa un VC intermedio en pacientes críticos sin SDRA ("PRotective VENTilation in Patients Without ARDS - Full Text View - ClinicalTrials.gov", s/f).

Existen varias preocupaciones sobre las posibles consecuencias de una estrategia de bajo VC durante el soporte ventilatorio mecánico; más allá del VALI, la lesión diafragmática (Luciano Gattinoni, Pesenti, Avalli, Rossi, & Bombino, 1987) y los disturbios neuropsicológicos; se han

descrito un aumento de las necesidades de sedación (Ferguson, 2012), mayor riesgo de delirio de la UCI (Seymour et al., 2012) y la presentación de miopatía adquirida en la UCI (Lipshutz & Gropper, 2013). Otros argumentos contra el uso de un VC bajo es que podría promover el colapso del tejido pulmonar (Haynes, 2001), y aumentar el riesgo de asincronías (Richard H. Kallet, Campbell, Dicker, Katz, & Mackersie, 2006)(R. H. Kallet, Corral, Silverman, & Luce, 2001). Se ha documentado además, que el aumento de los esfuerzos de los pacientes en ventilación espontánea con un VC más bajo podría inducir más "pendelluft", lo que aumenta el riesgo de lesión pulmonar (Yoshida et al., 2013)(Yoshida et al., 2016).

Estos efectos asociados a estrategias de ventilación con bajo VC pueden opacar su potencial efecto beneficiosos, especialmente en pacientes sin SDRA en los que los beneficios del uso de un volumen corriente bajo podrían ser menor que en aquellos con SDRA. Por lo tanto, persiste la duda sobre si la ventilación con un volumen corriente bajo debe usarse de manera rutinaria en todos los pacientes de la UCI, determinar un valor estándar de VC para todos los pacientes con patología pulmonar puede no ser adecuado y aún no se recomienda de forma generalizada para la programación de la ventilación mecánica de pacientes sin SDRA (Azevedo et al., 2013) (Lellouche et al., 2012).

El método más utilizado para programar el VC es el "peso corporal ajustado"; sin embargo se ha demostrado ampliamente que su uso no se correlaciona con el volumen pulmonar funcional; un mejor acercamiento puede involucrar estrategias complementarias donde se individualice su manejo y se considere como objetivo limitar el stress y strain pulmonar o la "driving pressure" y el consecuente "mechanical power" como potenciales subrogados de VALI.

### 1.5.2 Driving pressure

La mejor combinación de volumen corriente y PEEP deben ser individualizados, una manera de realizarlo ha sido apoyándose de parámetros como la driving pressure (DP).

Este valor es determinado con la finalidad de ajustar los valores de volumen corriente para la compliance del sistema respiratorio; como la compliance del sistema respiratorio está directamente relacionado con la cantidad de tejido pulmonar funcional, la DP refleja la relación del VC con el volumen pulmonar funcional; de esta manera permite individualizar el manejo de acuerdo a las características mecánicas del sistema respiratorio de cada paciente.

La DP es la diferencia de la presión meseta medida idealmente a 0,5 segundos de pausa al final de la inspiración y la PEEP total (Xie et al., 2017).

Un inconveniente al programar el VC con la DP es que la presión meseta es uno de los componentes para su cálculo y éste es influenciado por la caja torácica. La única manera que se dispone para discriminar la presión que se ejerce sobre el pulmón y sobre la caja torácica es midiendo la presión pleural. Sin embargo hasta la fecha la única manera de determinar la presión pleural es por medio de un catéter esofágico con sus múltiples limitaciones y controversias asociadas a la técnica de uso y resultados (Sahetya & Brower, 2016). Es por esto que dos pacientes con la misma DP pueden tener diferente riesgo de VALI; "un mejor indicador del stress dinámico en el pulmón puede ser la DP transpulmonar tomando en cuenta la presión pleural" (Loring, Topulos, & Hubmayr, 2016)(Sahetya & Brower, 2016).

Existe el pensamiento que la DP puede ser medida solo durante la parálisis muscular; sin embargo una breve pausa inspiratoria durante la ventilación con presión soporte permite de manera objetiva estimar la verdadera presión meseta al considerar la brecha total asociada al soporte mecánico y del paciente en conjunto, determinando de esta manera su valor real de

presión meseta (Bellani, Grassi, Sosio, & Foti, 2019).

En un estudio reciente, Amato et al, realizó un análisis de mediación de manera retrospectiva incluyendo los estudios emblemáticos en el manejo ventilatorio de pacientes con SDRA, se incluyeron pacientes ventilados con diferentes combinaciones de VC y niveles de PEEP, sin embargo la DP fue el factor que se relaciono con mejor supervivencia independientemente del VC o presión utilizada, concluyendo que un valor menor a quince es el adecuado (Marcelo B.P. Amato et al., 2015). De esta manera se ha logrado conseguir un parámetro que nos permita fabricar una estrategia para ajustar el VC al tamaño pulmonar residual funcional por medio de la compliance del paciente. Por lo tanto, lo que conocemos hasta hoy es que establecer parámetros que permitan disminuir la DP puede desempeñar un papel importante en la búsqueda de mejores resultados en pacientes que requieren ventilación mecánica.

Estudios posteriores replicaron esta relación entre la DP y mortalidad, demostrando que el VC por si solo puede no ser protector si mantiene valores de DP elevados, consideración similar a la encontrada en el estudio de Amato et al (Villar et al., 2017) (Samary et al., 2015), Otro estudio mostró que la DP y el stress pulmonar estuvieron estrechamente relacionados (Chiumello, Carlesso, Brioni, & Cressoni, 2016); una DP de 15 cmH<sub>2</sub>O predijo un stress pulmonar de 24 cmH<sub>2</sub>O, un valor que ha sido asociado con VALI (Chiumello et al., 2008)(Ranieri et al., 1997)(Grasso et al., 2012)(Grasso et al., 2002).

La DP es el subrogado no invasivo del strain, pero su relación con la presión transpulmonar es dependiente de la compliance de la pared torácica. Los cambios en la presión transpulmonar están directamente relacionados con el VALI; a su vez los cambios relacionados de la presión transpulmonar y presión pleural resultan de un la DP aplicada que depende también de la elastancia pulmonar y de la pared torácica.

La introducción de la DP tuvo su origen en estudios realizados a pacientes con SDRA; sin embargo por los resultados favorables se extrapoló inmediatamente a pacientes sin SDRA, dando lugar a una brecha científica con resultados prometedores en esta población.

### **1.5.2.1 Procedimiento para medición**

Como se describe en estudios clásicos (Bachofen, 1968)(Brusasco, Warner, Beck, Rodarte, & Rehder, 1989)(Fredberg & Stamenovic, 1989), disminuir la insuflación con un flujo menor a 20 L/min, o el uso de una pausa al final de la inspiración de por lo menos 0.5 segundos, puede provocar atenuación del stress y la consecuente adaptación del tejido pulmonar (Barberis, Manno, & Guérin, 2003). Una pausa inspiradora más larga ocasiona una caída en su valor típicamente de 2 a 3 cmH<sub>2</sub>O; múltiples fenómenos participan en esta disminución entre ellos sobresale la expansión lineal de la capa de surfactante, acomodación pulmonar, fenómeno de pendelluft entre unidades alveolares contiguas, pequeño "reclutamiento tidal" (Hildebrandt, 1970). En base a estos datos no se aconseja utilizar pausas inspiradoras prolongadas ya que puede causar una infraestimación de las presiones que se manejan en el sistema respiratorio (Mezidi et al., 2017).

En este sentido utilizar una pausa al final de la inspiración corta menor o igual a 0.5 segundos para medir la presión meseta, especialmente para estimar el stress aplicado al tejido pulmonar por el ventilador puede proveer una estimación de la compliance similar a la llamada "compliance dinámica" en la fisiología clásica. El término es ambiguo ya que generalmente hace referencia al cálculo de la compliance utilizando la presión pico en lugar de la presión alveolar, sin embargo varios expertos prefieren el término de "compliance cuasiestática" (Henderson, Chen, Amato, & Brochard, 2017).

Durante la ventilación asistida es necesario realizar la medición de las características mecánicas del sistema respiratorio, esto es posible con una pausa al final de la inspiración y una pausa al final de la espiración; como no hay cambios en el volumen pulmonar durante este procedimiento se ha denominado maniobras estáticas al considerar una presión muscular nula por parte del paciente.

La presión meseta medida de esta manera se considera igual a la presión alveolar, en tanto que la presión pulmonar es el resultado de la diferencia entre la presión alveolar y la presión pleural.

Cuando los músculos respiratorios están en reposo, la presión sobre la caja torácica es la diferencia entre la presión pleural y la presión en la superficie corporal que es igual a la presión atmosférica de cero; por lo tanto la presión en el sistema respiratorio será igual a la presión alveolar menos la presión en la superficie corporal. Por lo tanto, este valor tiene dos componentes: uno determinado por la presión dependiente del componente pulmonar y otro de pared.

### **1.5.3 Mechanical Power**

La ecuación del movimiento de los fluidos aplicado para el sistema respiratorio fue descrita por primera vez por Rohrer y fue basado en la tercera ley de Newton (Mead, 1961). En el año 2016 Cressoni et al, conceptualiza todos los componentes de lesión: volumen, presión, flujo, PEEP y frecuencia respiratoria en términos de "mechanical power" (MP) expresado en Julios/minuto, este estudio fue realizado experimentalmente en animales donde se demostró una asociación sobre 12 J/min con la presentación de edema alveolar (Cressoni et al., 2016). Gattinoni et al posteriormente propone el cálculo del MP con los elementos de la ecuación del movimiento de los gases y lo define como la cantidad de energía que el ventilador aplica al sistema respiratorio

en una unidad de tiempo (L. Gattinoni et al., 2016).

Su significado como expresión de una fórmula compleja no es sino la determinación de la energía entregada en cada parte del sistema respiratorio por todos los factores que se han asociado a desarrollo de VALI. Se describe entonces en la fórmula la fuerza entregada para abrir el pulmón (vencer la elastancia pulmonar), la energía entregada para movilizar el gas en la vía aérea (vencer la resistencia) y la energía necesaria para mantener el pulmón abierto al final de la espiración (energía determinada por el PEEP). Si cada uno de estos elementos se multiplica por el VC se obtiene la energía por respiración y si se multiplica por la frecuencia respiratoria se obtiene el MP, de esta manera se puede determinar la energía entregada por unidad de tiempo (Nieman et al., 2016).

Cabe mencionar que no todos los factores que intervienen en el cálculo del MP no asocian al mismo nivel de lesión; el VC estrechamente relacionado con la DP así como el flujo inspiratorio son factores que se asocian de manera exponencial con el MP, seguido de la frecuencia respiratoria; la elastancia, la resistencia y la PEEP que se asocian de manera lineal con este parámetro. Con esto queda claro que debemos priorizar el ajuste del VC, el flujo y la frecuencia respiratoria para disminuir la carga energética entregada al pulmón y disminuir el riesgo de VALI. Sin embargo, conseguir un valor de PEEP adecuado es crucial ya que su incremento no afecta de manera exponencial el valor final del MP, pero permitirá reclutar zonas afectadas y disminuir la heterogeneidad con la consecuente disminución de potenciadores de stress lo cual traduce atenuación de la lesión por el componente dinámico del strain para lograr objetivos de volumen planteados con la menor carga energética; el resultado final es promover una ventilación mecánica segura o protectora.

### **1.5.3.1 Procedimiento para medición**

Su determinación se realiza automáticamente introduciendo los valores de elastancia, resistencia, VC, frecuencia respiratorio, PEEP y relación inspiración espiración en una calculadora "Energy Calc" de distribución gratuita a través de un enlace que se encuentra en el artículo de Gattinoni del 2016 (L. Gattinoni et al., 2016).

## **2 MATERIALES Y MÉTODOS**

### **2.1 Línea de investigación**

Intervenciones clínico – quirúrgicas para mejorar la toma de decisiones clínicas y el proceso de atención médica.

### **2.2 Pregunta de Investigación**

¿Existe un punto de corte de la Driving Pressure y Mechanical Power que se asocie con mortalidad en pacientes adultos con diagnóstico de Neumonía sin Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda bajo ventilación mecánica invasiva?

### **2.3 Objetivos**

#### **2.3.1 Objetivo general**

Determinar el efecto de la “Driving Pressure” y “Mechanical Power” en la mortalidad de pacientes con Neumonía sin Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda bajo ventilación mecánica invasiva.

#### **2.3.2 Objetivos específicos**

- Identificar valores de corte de la driving pressure que se asocian con aumento de riesgo de muerte en pacientes con neumonía sin SDRA.

- Identificar valores de corte de mechanical power que se asocian con aumento de riesgo de muerte en pacientes con neumonía sin SDRA.
- Determinar si el análisis conjunto de la driving pressure y mechanical power tienen mejor capacidad de predicción de mortalidad que el estudio de las variables por separado.
- Analizar si la driving pressure y mechanical power predicen mejor mortalidad que el volumen corriente en pacientes con neumonía sin SDRA.

## **2.4 Hipotesis**

La Driving Pressure y Mechanical Power presentan un punto de corte que se asocia con mortalidad en pacientes adultos con Neumonía sin Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda bajo ventilación mecánica invasiva.

## **2.5 Población y Muestra**

### **2.5.1 Población**

Pacientes adultos que se encuentran en la Unidad de Terapia Intensiva bajo ventilación mecánica invasiva con diagnóstico de neumonía sin SDRA.

### **2.5.2 Tamaño de la muestra**

Durante un periodo de 10 meses ingresaron al estudio 200 pacientes que representan el 100% de la muestra estimada.

### **2.5.3 Criterios de inclusión**

Se incluyó a los pacientes hospitalizados en la UCI de adultos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) con diagnóstico de neumonía; los datos fueron tomados durante las primeras 48 horas de ventilación mecánica luego del diagnóstico inicial.

### **2.5.4 Criterios de exclusión**

- Edad menor a 18 años.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes que cumplan los criterios de BERLIN para SDRA.
- Neumotórax no evacuado.
- Deformidad de la caja torácica.
- Contusiones pulmonares.
- Aspiración pulmonar.
- Atelectasias.

## **2.6 Tipo de estudio:**

Estudio de Cohorte.

## **2.7 Procedimientos de recolección de información**

Diariamente se revisó la historia clínica de los pacientes ingresados en la UCI de adultos del

HECAM para identificar los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión de nuestro estudio. Los datos se tomaron del sistema AS400, historia clínica física, bitácoras y ventilador mecánico durante las primeras 48 horas de soporte ventilatorio desde el diagnóstico de neumonía. Los datos fueron registrados en el formulario de recolección de información (Anexo 1).

## **2.8 Procedimientos de diagnóstico e intervención**

No aplica.

## **2.9 Análisis de datos**

Inicialmente, se agruparon las variables cuantitativas: edad, índice de masa corporal, puntaje en la escala de Charlson, volumen corriente, puntaje APACHE-II, puntaje SOFA e índice  $PaO_2/FiO_2$ , con la finalidad de transformarlas en categóricas y describir la muestra de estudio.

Se realizó el cálculo del peso corporal predicho tanto para hombres como para mujeres con las siguientes expresiones:

$$\text{Peso Predicho en mujeres (PBW)} = 45.5 + 0.91 (\text{talla en cm} - 152.4)$$

$$\text{Peso Predicho en hombres (PBW)} = 50 + 0.91 (\text{talla en cm} - 152.4)$$

El cálculo de volumen corriente en ml/kg, se realizó mediante la relación entre el VC en mililitros para el peso predicho antes calculado.

Para la valoración de las variables de ventilación, se calcularon los valores correspondientes a MP y DP, a través de las siguientes expresiones:

$$\text{Mechanical Power} = 0.098 \times Vt \times Fr \times Ppico - \left( Pplat - \frac{PEEP}{2} \right)$$

Donde, Vt corresponde al volumen corriente (ml), Fr a la frecuencia respiratoria programada en ventilación, Ppico equivale a la presión pico (cmH2O), Pplat es la presión meseta (cmH2O) y PEEP es la presión positiva al final de la espiración (cmH2O). El MP se expresó en Joules/minuto.

$$\text{Driving Pressure} = Pplat - PEEP$$

Donde, Pplat es la presión meseta (cmH2O) y PEEP es la presión positiva al final de la espiración (cmH2O). El DP se expresó en cmH2O.

Para optimizar la fiabilidad de resultados, se calculó el índice PaO2/FiO2 o PF ajustado a la presión barométrica de la ciudad de Quito, misma que es de 546 mmHg, mediante la siguiente expresión:

$$\frac{PaO2}{FiO2} \text{ajustado} = PF \times \left( \frac{546}{760} \right)$$

Donde PF se obtiene del cociente porcentual entre la PaO<sub>2</sub> y FiO<sub>2</sub> establecido en análisis de gases arteriales en el paciente. La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ajustado se expresó como un índice sin una escala específica.

Para la descripción muestral, se agrupó a los pacientes en función del sexo, y se describieron las variables categóricas de: edad, índice de masa corporal, escala de Charlson, diagnóstico, puntaje APACHE II, puntaje SOFA, modo ventilatorio, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ajustado, VC calculado en ml/kg y condición al egreso.

Se utilizaron frecuencias relativas y absolutas para la descripción, mediante una tabla de contingencia, y se aplicó el test Chi Cuadrado de Pearson, para establecer correlaciones y diferencias entre los subgrupos, asumiendo un valor de  $p < 0.05$  para significancia estadística.

Las variables cuantitativas discretas y continuas: talla, peso corporal predicho, compliance, volumen corriente, resistencias, presión arterial de oxígeno, fracción inspirada de oxígeno, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ajustado, pH arterial, presión arterial de dióxido de carbono, presión pico, presión meseta, PEEP, frecuencia respiratoria, MP y DP fueron analizados con medidas de tendencia central (media) y dispersión (valor máximo, valor mínimo y desviación estándar).

Para establecer los valores de corte del VC, Dp y MP, se diseñaron curvas ROC, con la variable relativa a la condición de egreso del paciente de la UCI y los valores por cada uno de los parámetros, de la cual, se obtuvo una tabla de coordenadas y las áreas bajo la curva. Se aplicó el cálculo de índice Youden, para determinar el punto de corte exacto por cada uno de los parámetros antes mencionados.

El análisis de riesgo relativo (RR), se realizó mediante diseño de tablas de 2 x 2, cuyas filas, estuvieron condicionadas por los puntos de corte del VC, DP y MP, en tanto que, las columnas se

condicionaron por la condición al egreso del paciente de la unidad de cuidados intensivos. Se calcularon además intervalos de confianza al 95% en cada una de las relaciones de las tablas.

Considerando a los parámetros MP y DP como los mayores predictores de mortalidad, se realizó un análisis multinivel con puntos de corte equidistantes antes del valor de corte obtenido. Se obtuvo mediante tablas 2 x 2, el riesgo relativo por cada punto de corte y su correspondiente intervalo de confianza. Se diseñaron gráficas de forest plot para la expresión de la variación del riesgo en función de cada uno de los puntos determinados para MP y DP.

Se realizó una agrupación óptima entre los valores de corte tanto de DP como de MP, de las cuales, se diseñaron 4 tablas de 2 x 2, para el análisis del RR. Se diseñó un gráfico forest plot para analizar la variación del riesgo por cada una de las asociaciones posibles.

Se ejecutaron análisis de supervivencia mediante diseño de modelos de Kaplan Meier, tomando como factor de temporalidad a los días de hospitalización, como evento a la condición de egreso (fallecido) de la UCI. Por cada modelo, los factores a analizarse correspondieron a las categorías de corte del VC, DP y MP. Se obtuvieron tablas de supervivencia, y se especificaron las medias y medianas de supervivencia con sus intervalos de confianza al 95%. Se aplicó el test de Log Rango Mantel Cox para establecer relación entre categoría, asumiendo un valor de  $p < 0.05$  para significancia estadística.

Para llevar a cabo el análisis de los datos de este estudio, se utilizó el programa SPSS statistics versión 24 y EXCEL de Microsoft Office.

## **2.10 Aspectos bioéticos**

La investigación se realizó siguiendo los principios de las Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki vigente que promulga la Asociación Médica Mundial. Previo al inicio

de la investigación se obtuvo mediante trámite formal el permiso de la coordinación de la UCI y del Comité de Ética del HECAM la autorización para iniciar a recolectar los datos.

Los pacientes se mantuvieron en anonimato y la base de datos se manejó con códigos numéricos, se mantuvo total confidencialidad durante toda la investigación, siendo únicamente compartida por el equipo de investigadores.

El desarrollo del estudio no involucró preguntas a personas, ni toma de muestras biológicas; la recolección de datos no representó efectos adversos para los pacientes ni modificó el tratamiento recibido.

Por todo lo antes mencionado, y considerando que el estudio se basó en la recolección de fuente secundaria no ameritó de un consentimiento informado del paciente o acompañante legal.

### 3 RESULTADOS

En la Tabla 1, se muestra la caracterización general de los pacientes sometidos a ventilación mecánica debido a neumonía en función del sexo. Se analizaron 200 pacientes, de los cuales, 66 pertenecen al género femenino y 134 al género masculino. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en relación a la distribución por edad, aunque, hubo un porcentaje relativamente menor de pacientes con una edad de 18 a 45 años. La media general de edad fue de 58.38 años (DE±: 20.28), con un mínimo de 18 años y un máximo de 91 años. La relación entre peso y talla, considerada con el índice de masa corporal (IMC), muestra diferencias estadísticamente significativas entre el sexo femenino y masculino, en especial, en categorías de obesidad, en la que, el sexo femenino acapara el 10.6% (n=7) de la muestra analizada y el sexo masculino el 1.5% (n=2). Se debe considerar que, en ambos grupos, la categoría de peso normal y sobrepeso es relativamente similar. La media general de peso obtenida fue de 66.65 kg (DE±: 12.80), con un mínimo de 33 kg y un máximo de 110 kg. No se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a las comorbilidades presentadas por los pacientes, mediante la puntuación de la escala de Charlson, sin embargo, hubo una mayor frecuencia de puntuaciones superiores a 3 en pacientes del sexo femenino. La valoración de severidad y predicción de mortalidad, mediante los sistemas APACHE II y SOFA, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. La media general de puntaje obtenido en APACHE II fue de 16.85 (DE±: 9.298), en tanto que, en la escala de SOFA la media general obtenida fue de 10.49 (DE±: 3.494). Hay una tendencia a puntajes más extremos en pacientes del sexo femenino, sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad en ambos grupos (36.4% en el sexo femenino y 33.6% en el sexo masculino).

**Tabla 1. Caracterización de los parámetros clínicos obtenidos en pacientes adultos bajo ventilación mecánica invasiva en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín**

Variable	Sexo				p*
	Femenino		Masculino		
	n	%	n	%	
<b>Edad</b>					
18 a 45 años	17	25,8%	39	29,1%	0,882
46 a 65 años	23	34,8%	44	32,8%	
Mayor a 65 años	26	39,4%	51	38,1%	
<b>Índice de Masa Corporal (Kg/m<sup>2</sup>)</b>					
18 a 25	26	39,4%	60	44,8%	0,027
26 a 29	33	50,0%	72	53,7%	
30 a 35	5	7,6%	2	1,5%	
Mayor a 35	2	3,0%	0	0,0%	
<b>Escala Charlson (Comorbilidades)</b>					
Menor o igual a 3	24	36,4%	51	38,1%	0,816
Mayor a 3	42	63,6%	83	61,9%	
<b>Diagnóstico</b>					
Neumonía adquirida en la comunidad	13	19,7%	25	18,7%	0,992
Neumonía asociada a cuidados de la salud	5	7,6%	8	6,0%	
Neumonía nosocomial	18	27,3%	37	27,6%	
Neumonía asociada a ventilación mecánica temprana	6	9,1%	12	9,0%	
Neumonía asociada a ventilación mecánica tardía	24	36,4%	52	38,8%	
<b>Puntaje APACHE II</b>					
0 a 4 puntos	1	1,5%	3	2,2%	0,483
5 a 9 puntos	5	7,6%	21	15,7%	
10 a 14 puntos	23	34,8%	50	37,3%	
15 a 19 puntos	17	25,8%	23	17,2%	
20 a 24 puntos	6	9,1%	15	11,2%	
25 a 29 puntos	7	10,6%	10	7,5%	
30 a 34 puntos	1	1,5%	5	3,7%	
Mayor a 34 puntos	6	9,1%	7	5,2%	
<b>Puntaje SOFA</b>					
0 a 1 punto	0	0,0%	0	0,0%	0,752
2 a 3 puntos	1	1,5%	3	2,2%	
4 a 5 puntos	3	4,5%	6	4,5%	
6 a 7 puntos	7	10,6%	17	12,7%	
8 a 9 puntos	11	16,7%	23	17,2%	
10 a 11 puntos	15	22,7%	24	17,9%	
12 a 14 puntos	17	25,8%	46	34,3%	
Mayor a 14 puntos	12	18,2%	15	11,2%	
<b>Modo Ventilatorio</b>					
Presión	49	74,2%	97	72,4%	0,02
Volumen	13	19,7%	13	9,7%	
Soporte	4	6,1%	24	17,9%	
<b>Volumen Corriente (ml/kg)</b>					
Menor a 6	3	4,5%	8	6,0%	0,019
6 a 8	20	30,3%	67	50,0%	
Mayor a 8	43	65,2%	59	44,0%	
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Ajustado</b>					
Menor a 100	39	59,1%	65	48,5%	0,371
200 a 101	25	37,9%	64	47,8%	
300 a 201	2	3,0%	5	3,7%	
Mayor a 300	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Condición al Egreso de UCI</b>					
Fallecido	24	36,4%	45	33,6%	0,697
Vivo	42	63,6%	89	66,4%	

\*Chi Cuadrado de Pearson

El modo ventilatorio más utilizado en ambos grupos fue controlado por presión, sin embargo, los modos controlados por volumen, fueron notablemente más frecuentes en el sexo femenino (19.7% versus 9.7% en el sexo masculino), en tanto que, en el sexo masculino, hubo mayor frecuencia de ventilación en modo soporte (17.9% versus el 6.1% en el sexo femenino). En al menos el 30.3% de pacientes del sexo femenino y 50% de pacientes de sexo masculino, se aplicó un VC entre 6 a 8 ml/kg, sin embargo, en el 65.2% de pacientes del sexo femenino se aplicaron volúmenes significativamente mayores respecto al sexo masculino.

Se consideraron las variables antropométricas para el cálculo del VC aportado al paciente, considerando la talla y el peso predicho. En el sexo femenino, la talla promedio fue de 153.06 cm (DE±: 9.51), mientras que, en el sexo masculino, la media fue de 164.07 cm (DE±: 9.01). El peso predicho medio en el sexo masculino fue de 60.62 kg (DE±: 8.20), en tanto que, en el sexo femenino, la media fue de 50.60 kg (DE±: 8.66).

De acuerdo a esto, se determina que, en el sexo femenino la media de VC aportado fue de 9.48 ml/kg (DE±: 2.93), en tanto que, en el sexo masculino la media de VC aportado fue de 7.90 ml/kg (DE±: 1.48).

Otras variables como el volumen corriente, alcanzaron una media en el sexo femenino de 462.26 ml (DE±: 76.81) y en el sexo masculino 472.01 ml (DE±: 73.76). La compliance pulmonar media en el sexo femenino fue de 36.80 (DE±: 11.36), en tanto que, en el sexo masculino fue de 39.30 (DE±: 10.48). Las resistencias encontradas fueron de 14.29 (DE±: 4.65) y 14.04 (DE±: 5.20), tanto para el sexo femenino como masculino respectivamente.

En cuanto a los parámetros gasométricos, se obtuvo una media de PaO<sub>2</sub> de 66.87 mmHg (DE±: 13.36) en el sexo femenino y de 68.58 mmHg (DE±: 16.81) en el género masculino. La PaCO<sub>2</sub> obtenida como media fue de 34.08 mmHg (DE±: 6.50) y 35.34 mmHg (DE±: 15.41) en el sexo

femenino y masculino respectivamente. El cálculo ajustado a la presión barométrica de la ciudad de Quito del índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, fue de 100.45 (DE±: 41.65) en mujeres y de 106.40 (DE±: 45.11) en hombres. La fracción inspirada de oxígeno, fue de 0.53 (DE±: 0.16) en el grupo de pacientes de sexo femenino y de 0.52 (DE±: 0.17) en el grupo de pacientes del sexo masculino.

En relación a las presiones y constantes aplicadas durante la ventilación mecánica, se obtuvo una presión pico media de 21.58 cmH<sub>2</sub>O (DE±: 3.77) en mujeres y de 21 cmH<sub>2</sub>O (DE±: 3.92) en hombres, asimismo, la presión meseta media en el sexo femenino fue de 19.19 cmH<sub>2</sub>O (DE±: 2.99) y 18.79 cmH<sub>2</sub>O (DE±: 3.10) en pacientes del sexo masculino. Los valores medio de PEEP fueron similares en ambos grupos (6.53 en el sexo femenino y 6.33 en el sexo masculino). Los valores medio del MP calculado fue de 13.51 J/min (DE±: 5.72) en el sexo femenino y de 12.96 J/min (DE±: 5.93), en tanto que, el valor medio de DP fue de 12.67 cmH<sub>2</sub>O (DE±: 2.46) y de 12.47 (DE±: 2.45) respectivamente.

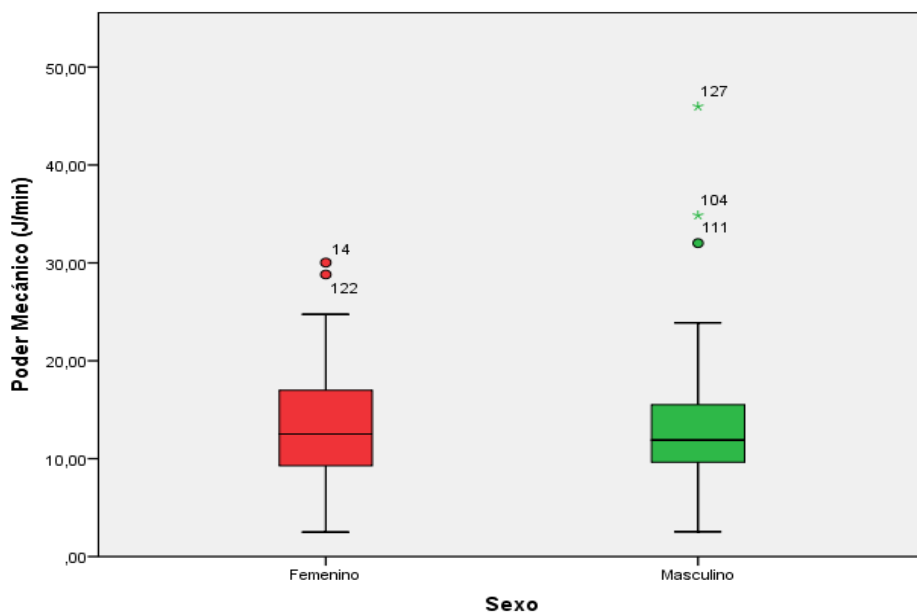
En la Tabla 2, se muestran los resultados de variables antropométricas, mecánica pulmonar, y parámetros de gasometría arterial.

**Tabla 2. Análisis de constantes fisiológicas asociados a ventilación pulmonar en pacientes adultos bajo ventilación mecánica invasiva en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín**

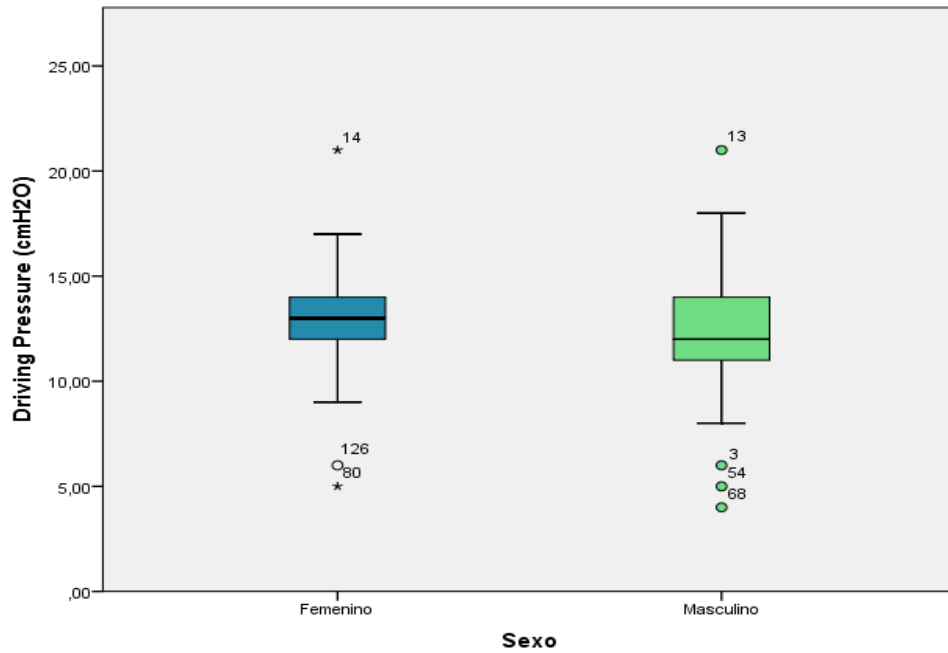
Variable	Sexo							
	Femenino				Masculino			
	Valor Máximo	Valor Mínimo	Media	DE(±)	Valor Máximo	Valor Mínimo	Media	DE(±)
<b>VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS</b>								
Talla (cm)	179,00	115,00	153,06	9,51	186,00	139,00	164,07	9,01
Peso Corporal Predicho (kg)	74,21	15,97	50,60	8,66	80,58	37,81	60,62	8,20
<b>PARÁMETROS DE VOLUMEN Y FISIOLÓGIA PULMONAR</b>								
Volumen Corriente (ml)	610,00	280,00	462,26	76,81	789,00	283,00	472,01	73,76
Volumen Corriente (ml/kg)	26,93	5,67	9,48	2,93	12,34	5,05	7,90	1,48
Compliance	72,00	18,00	36,80	11,36	69,00	12,00	39,30	10,48

Resistencia	29,00	8,00	14,29	4,65	39,00	5,00	14,04	5,20
<b>Parámetros de oxigenación</b>								
Presión arterial de oxígeno (mmHg)	106,20	42,00	66,87	13,36	157,00	31,00	68,58	16,81
Fracción inspirada de oxígeno	1,00	0,25	0,53	0,16	1,00	0,28	0,52	0,17
PaO2/FiO2 Ajustado	226,82	36,64	100,45	41,65	289,76	24,75	106,40	45,11
pH Arterial	7,53	7,00	7,35	0,10	7,52	7,01	7,36	0,10
Presión arterial de dióxido de carbono (mmHg)	52,00	21,80	34,08	6,50	193,00	7,49	35,34	15,41
<b>Parámetros en ventilación mecánica</b>								
Presión Pico (cmH2O)	32,00	11,00	21,58	3,77	34,00	12,00	21,00	3,92
Presión Meseta (cmH2O)	29,00	10,00	19,19	2,99	29,00	10,00	18,79	3,10
PEEP (cmH2O)	11,00	5,00	6,53	1,62	15,00	5,00	6,33	1,66
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	29,00	12,00	20,14	3,06	28,00	10,00	19,51	2,92
Mechanical Power (J/min)	30,03	2,50	13,51	5,72	45,98	2,54	12,96	5,93
Driving Pressure (cmH2O)	21,00	5,00	12,67	2,46	21,00	4,00	12,47	2,45

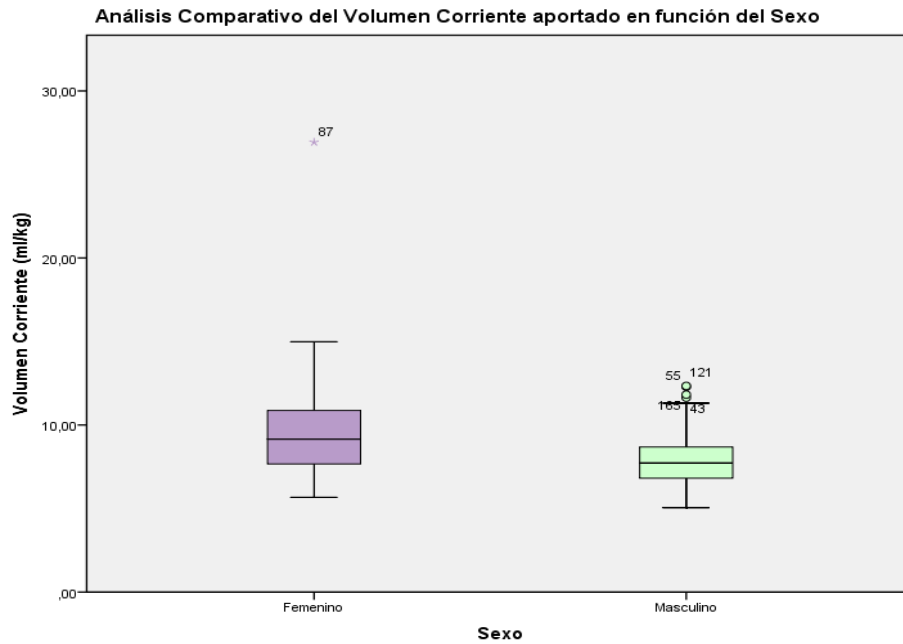
En los gráficos 1, 2 y 3 se demuestra el análisis de los valores obtenidos del MP, DP y VC (ml/kg) en función del sexo.



**Gráfico 1.** Análisis comparativo de los valores obtenidos de mechanical power en función del sexo.



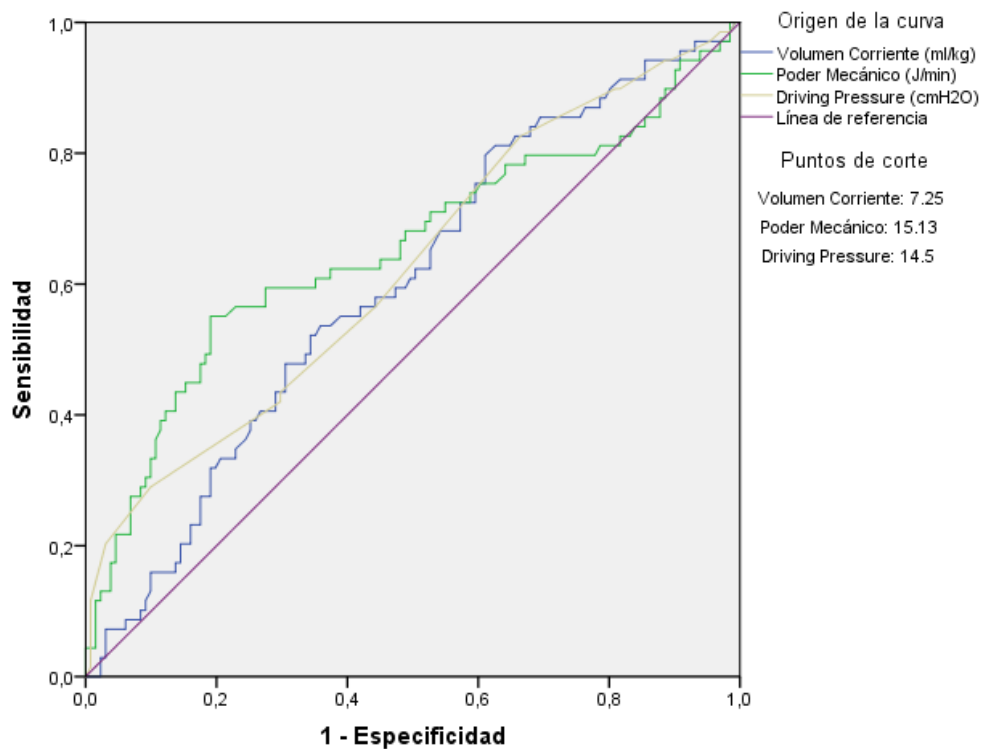
**Gráfico 2.** Análisis comparativo de los valores obtenidos de mechanical power en función del sexo.



**Gráfico 3.** Análisis comparativo de los valores obtenidos del volume corriente (ml/kg) en función del sexo.

El análisis de las variables consideradas para discriminación de mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva en paciente sin SDRA en la UCI los siguientes resultados: se obtuvo para el VC de 7.25 ml/kg un valor de área bajo la curva de 0,598 para la discriminación de mortalidad, en tanto que, el valor de corte establecido para el MP es de 15.13 J/min, con un valor de área bajo la curva de 0.653, y en el caso de DP el valor corte obtenido fue de 14.5 cmH<sub>2</sub>O con un valor de área bajo la curva de 0.624.

En el Gráfico 4, se muestran las curvas ROC correspondientes a VC, DP y MP y en la Tabla 3, se muestran las áreas bajo la curva obtenidas.



**Gráfico 4.** Curvas ROC de parámetros ventilatorios y su capacidad de discriminación de mortalidad. **En cada una de las curvas, se evidencia la influencia de los falsos positivos en el rendimiento de cada parámetro.**

**Tabla 3. Valoración de la capacidad de discriminación de la mortalidad del volumen corriente, driving pressure y mechanical power en pacientes bajo ventilación mecánica en el Hospital Carlos Andrade Marín**

Parámetro	AUC*	IC 95%**		p
		Límite inferior	Límite superior	
Volumen Corriente (ml/kg)	0,598	0,517	0,680	0,022
Mechanical Power (J/min)	0,653	0,567	0,740	0,003
Driving Pressure (cmH2O)	0,624	0,541	0,706	0,004

\*AUC: Área bajo la curva; IC: Intervalo de Confianza

Dada la significancia estadística de los parámetros ventilatorios para la discriminación de la mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva, se ha establecido, que los pacientes con valores superiores a 15.13 J/min en el cálculo de MP presenta un incremento de riesgo, con un RR: 1.905, siendo mayor, al obtenido, cuando el paciente tiene valores de DP superiores a 14.5 cmH<sub>2</sub>O, el riesgo de mortalidad se incrementa en 1.794 veces, mientras que, el aporte de VC inferior a 6 ml/kg o mayores a 8 ml/kg, se asocia con un RR: 1.235, para mortalidad en la unidad de cuidados intensivos.

En la Tabla 4, se muestra la valoración del riesgo por cada uno de los parámetros relacionados a MP, DP y VC.

**Tabla 4 Valoración del riesgo de mortalidad asociada al punto de corte de mechanical power driving pressure y volumen corriente, en pacientes adultos bajo ventilación mecánica invasiva en el Hospital Carlos Andrade Marín**

Parámetro	RR*	IC 95%**	
		Inferior	Superior
Mechanical Power > 15.13 J/min	1,905	1,388	2,614
Driving Pressure > 14.5 cmH2O	1,794	1,162	2,769
Volumen Corriente > o < 6-8 ml/kg	1,235	0,619	2,462

\*RR: Riesgo Relativo, \*\*IC: Intervalo de confianza

Dado que los parámetros relativos a DP y MP muestran mayor capacidad de discriminación de mortalidad y asociación con el riesgo de mortalidad, es importante analizar, los valores seguros y

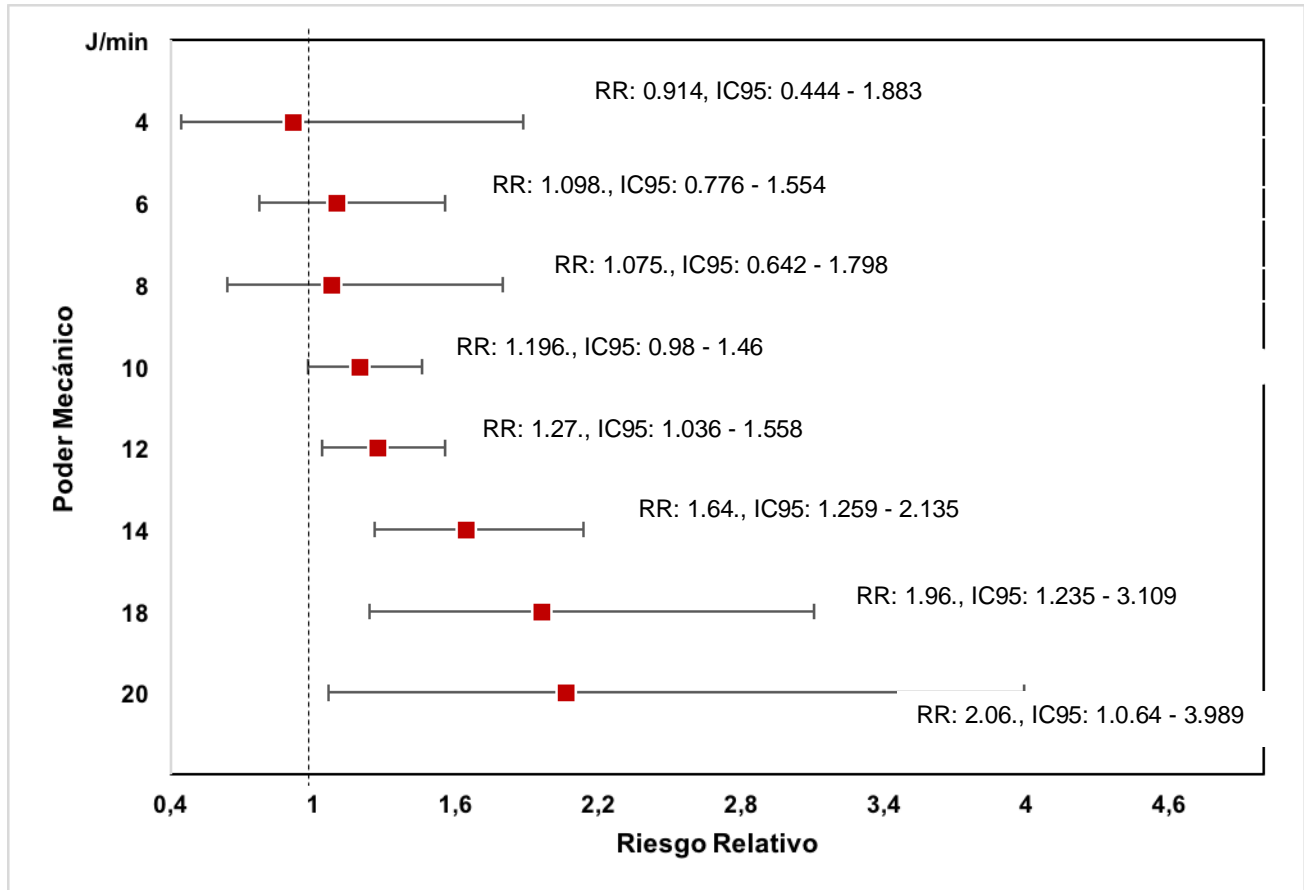
no seguros, a considerar durante la ventilación mecánica invasiva en pacientes adultos sin criterios de SDRA. En relación al MP se evidencia que los valores entre 4 a 8 J/min, no incrementan de forma significativa el riesgo de mortalidad en el paciente bajo ventilación mecánica. Cuando el valor calculado de MP se acerca al punto de corte, hay una asociación no significativa con el incremento del riesgo. Los valores de 10 J/min, muestran un RR: 1.196, sin significancia estadística en la asociación con mortalidad, en tanto que, los valores de 12 a 14 J/min, muestran un perfil de incremento logarítmico con un RR: 1.27 y RR: 1.64 respectivamente. Una vez superado el valor de corte calculado para el MP se evidencia un incremento significativo del riesgo de mortalidad, en la que, los valores de 18 e incluso 20 J/min, se asocian con RR: 1.96 y RR: 2.06 respectivamente, por lo que, un corte superior a 15 J/min, permite estimar de forma fiable la mortalidad en el pacientes adultos con neumonía sin SDRA bajo ventilación mecánica invasiva.

En el Gráfico 5, se muestran la variación del riesgo por puntos de corte seguros y no seguros del MP.

Del mismo modo, la valoración de los valores seguros y no seguros de la DP, muestra una variación significativa, una vez que se acercan o superan el valor de corte establecido. Se evidencia que un valor de DP de 6 cmH<sub>2</sub>O, es un valor protector, y por tanto, reduce el riesgo de mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva. Los valores entre 8 a 12 cmH<sub>2</sub>O, incrementan el riesgo de mortalidad aunque sin una fuerza estadística significativa, alcanzado un RR: 1.152 cuando el valor es 8 cmH<sub>2</sub>O, RR: 1.223 cuando la DP es 10 cmH<sub>2</sub>O y un RR: 1.185 cuando es 12 cmH<sub>2</sub>O.

En contraste de lo anterior, hay un significativo incremento del riesgo de mortalidad, cuando el valor calculado de DP es mayor o igual al punto de corte, que es alrededor de 14.5 cmH<sub>2</sub>O. Se

obtuvo un RR: 1.794, cuando el valor de DP alcanzó los 14 cmH<sub>2</sub>O, pero, se evidenció un RR: 6.129, cuando el valor era 16 cmH<sub>2</sub>O o mayor.



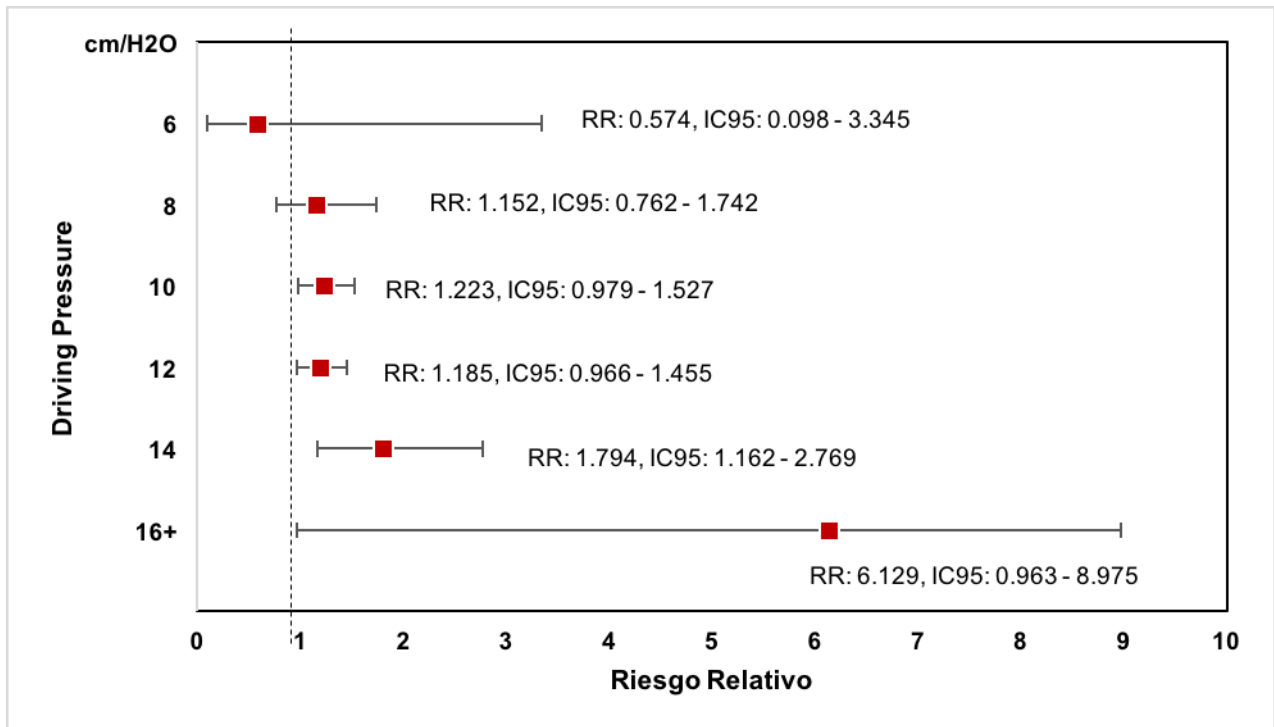
**Gráfico 5.** Evaluación del riesgo de mortalidad asociado a mechanical power en pacientes bajo ventilación mecánica. **Cada uno de los plots, muestra el riesgo relativo de mortalidad asociado al incremento en el valor de mechanical power.**

En el Gráfico 6, se muestran la variación del riesgo por puntos de corte seguros y no seguros de DP.

Dado los incrementos del riesgo asociados a valores superiores al punto de corte tanto para DP y MP, es importante determinar su correlación cuando ambos parámetros combinan sus riesgos. Se

evidencia que, cuando los valores de DP y MP son menores al punto de corte, hay una relación de protección y por tanto, de reducción del riesgo de mortalidad con un RR: 0.399.

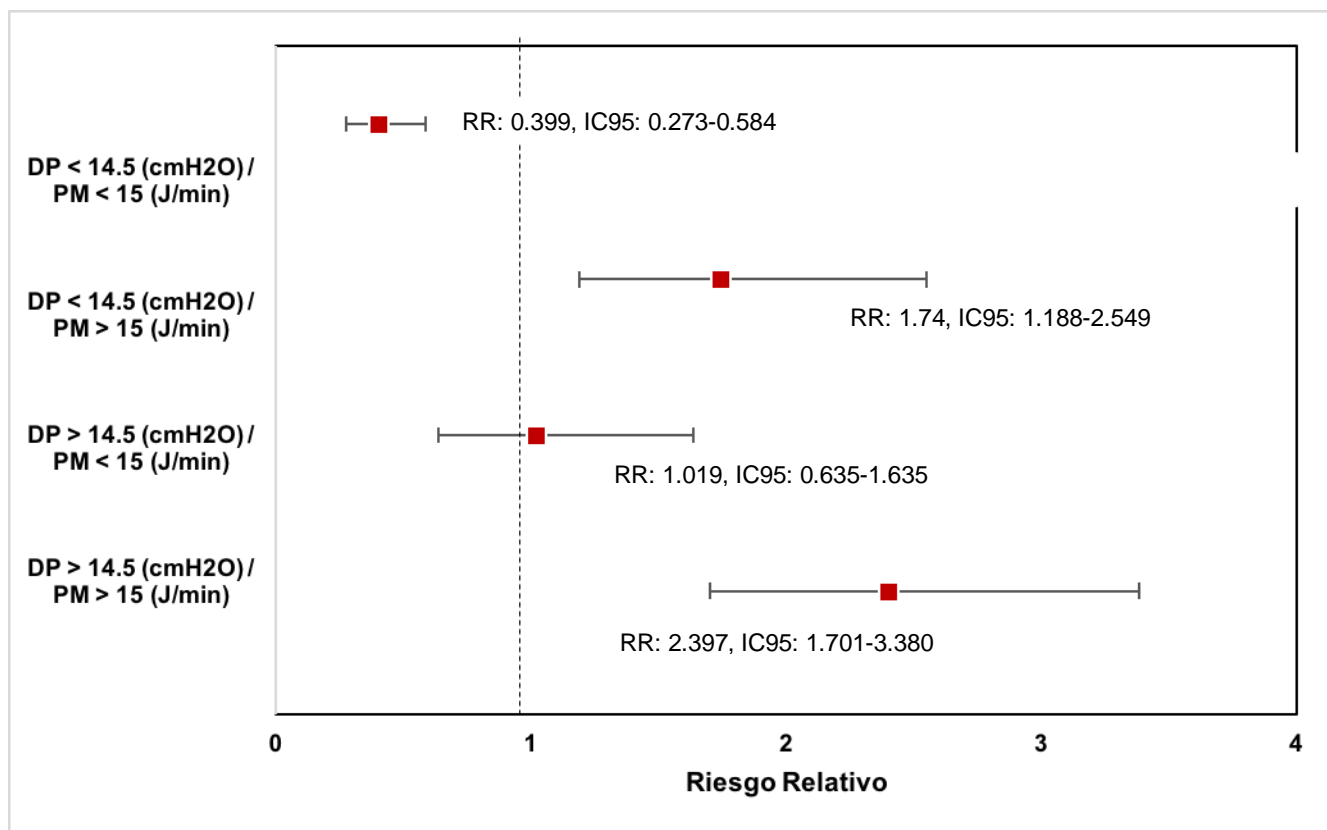
Sin embargo, cuando se alcanzan valores superiores al punto de corte en el MP hay un incremento notable del riesgo de mortalidad, incluso con valores normales de DP, encontrando un RR: 1.74, lo cual contrasta con la reducción del riesgo observado cuando solamente hay un incremento del valor de corte de DP donde el RR es de 1.019, por tanto, la influencia del MP en el riesgo de mortalidad es notable cuando supera el punto de corte, aún más, que la elevación del DP. La elevación sobre el punto de corte tanto de DP como de MP incrementan el riesgo hasta un RR: 2.397.



**Gráfico 6.** Evaluación del riesgo de mortalidad asociado a driving pressure en pacientes bajo ventilación mecánica. **Cada uno de los plots, muestra el riesgo relativo de mortalidad asociado al incremento en el valor de driving pressure.**

En el Gráfico 7, se muestran las variaciones en la estimación del riesgo, en virtud de los valores corte de driving pressure y mechanical power.

De acuerdo a la asociación con la mortalidad observada por cada uno de los parámetros ventilatorios, se analizó el tiempo de sobrevida asociada a cada uno de ellos.



**Gráfico 7.** Evaluación del riesgo de mortalidad respecto a la asociación de driving pressure y mechanical power en pacientes bajo ventilación mecánica. **Cada uno de los plots, muestra el riesgo relativo de mortalidad asociado a las diversas probabilidades respecto al punto de corte entre driving pressure y mechanical power.**

En el caso del MP se observa que los valores bajo el punto de corte, tienen una mediana de sobrevida de 29 días, misma que cae cuando los valores superan al punto de corte de 15.13 J/min hasta 20 días ( $p=0.003$ ). En el caso de la DP, se observa una variación similar a la observada con

el MP, en este caso, el tiempo de sobrevida cuando los valores son menores o iguales al punto de corte de 14.5 cmH<sub>2</sub>O es de 28 días, en tanto que, cuando los valores son mayores a este punto de corte, el tiempo de sobrevida fue de 20 días (p=0.001). En cuanto al VC, un aporte en un rango de 6 a 8 ml/kg, tiene una mediana de sobrevida de 27 días, mientras que un aporte inferior o superior a este rango, muestra una mediana de supervivencia de 22 días (p=0.684).

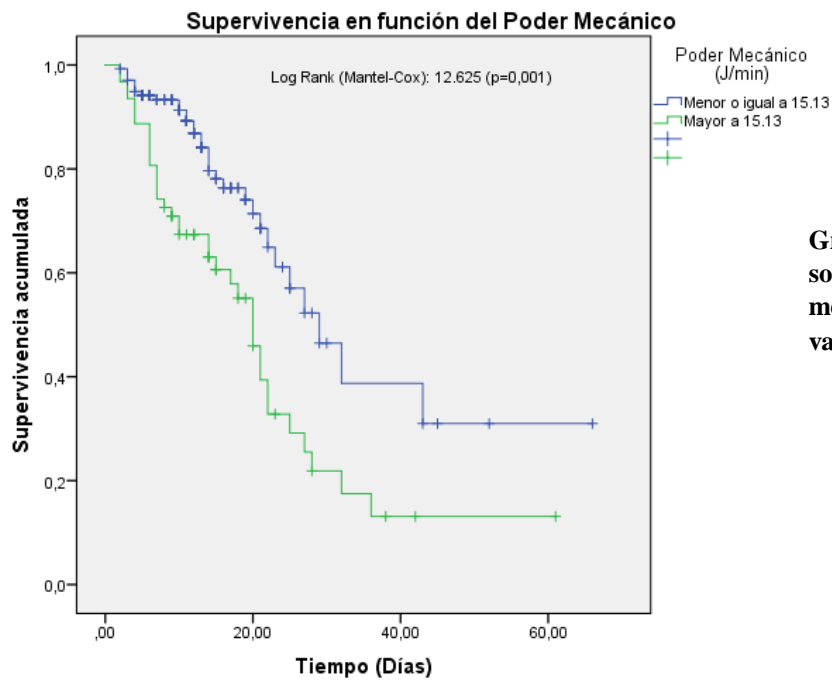
En la Tabla 5, se describen las características de supervivencia por cada uno de los parámetros.

**Tabla 5. Análisis de supervivencia asociada a mechanical power Driving Pressure y Volumen Corriente en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín**

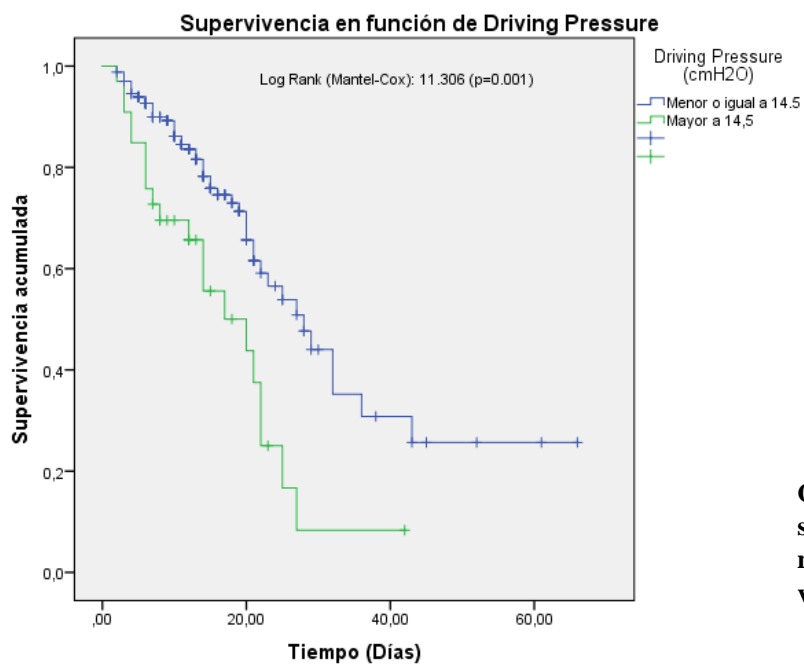
Parámetro	Tiempo de Supervivencia (días)			p**
	Mediana	IC 95%*		
		Límite inferior	Límite superior	
<b>Mechanical Power (J/min)</b>				
Menor o igual a 15.13	29,000	21,985	36,015	0,003
Mayor a 15.13	20,000	17,163	22,837	
<b>Driving Pressure (cmH<sub>2</sub>O)</b>				
Menor o igual a 14.5	28,000	21,388	34,612	0,001
Mayor a 14,5	20,000	9,364	30,636	
<b>Volumen Corriente (ml/kg)</b>				
Entre 6 a 8	27,000	21,257	32,743	0,684
Menor a 6 o Mayor a 8	22,000	19,038	24,962	

\*IC: Intervalo de Confianza; \*\*Log Rank Test (Mantel-Cox)

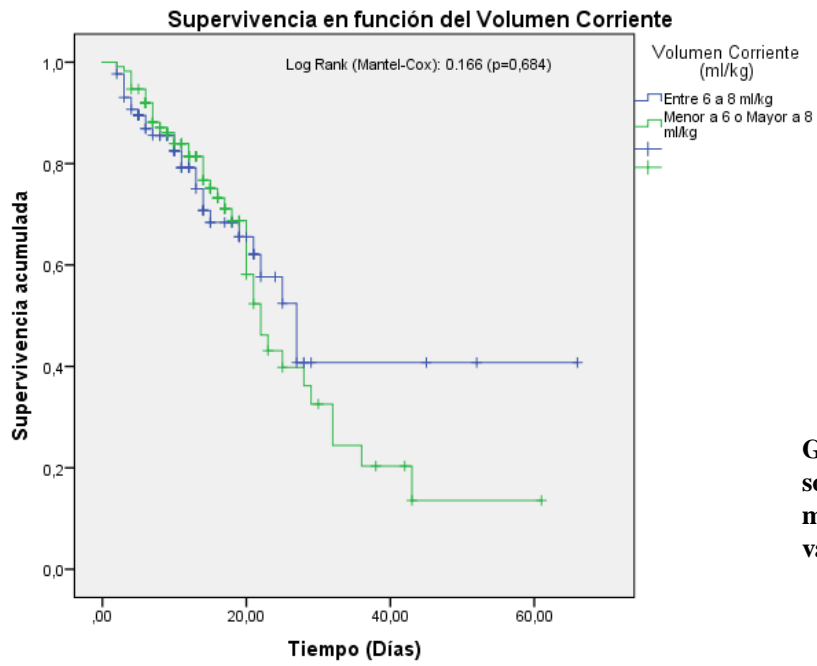
Los Gráficos 8, 9 y 10 se muestran las curvas de supervivencia de cada una.



**Gráfico 8. Análisis Kaplan-Meier de supervivencia en pacientes con ventilación mecánica invasiva en función del valor de mechanical power**



**Gráfico 9. Análisis Kaplan-Meier de supervivencia en paciente con ventilación mecánica invasiva en función del valor de la driving pressure.**



**Gráfico 10. Análisis Kaplan-Meier de supervivencia en paciente con ventilación mecánica invasiva en función del valor de volumen corriente.**

## 4 DISCUSIÓN

Los pacientes con neumonía sin SDRA que requieren asistencia ventilatoria mecánica invasiva son causa frecuente de ingreso en UCI, los últimos años se ha descrito en ellos una asociación importante con mortalidad (Morris, 2018)(Aykac et al., 2017)(Torres et al., 2019)(Morgan & Glossop, 2015). Buscamos responder la interrogante sobre ventilación protectora en este grupo de pacientes a través de la relación de la DP y MP con mortalidad en UCI. Esta asociación se ha investigado desde hace pocos años en pacientes con SDRA y es fuente de continua trabajo (Tonetti et al., 2017).

Este estudio es el primero en realizarse en pacientes adultos con neumonía sin SDRA, no existen investigaciones comparativas en poblaciones similares; a pesar de que no estén establecidas técnicas para guiar el soporte ventilatorio mecánico con DP y MP, mantenemos como base el contexto fisiopatológico y el sustento de la evidencia reciente apoyada en la nueva tecnología disponible (Luciano Gattinoni et al., 2017).

La media general de edad es 58.38 años (DE±: 20.28) grupo etario mayoritario en las UCI del país; con el valor de CHARLSON se determina que la mayoría de pacientes de este estudio son portadores de comorbilidades; la severidad y predicción de mortalidad con las escalas de APACHE II y SOFA fue de 16.85 (DE±: 9.298) y 10.49 (DE±: 3.494) respectivamente, lo que expresa que el riesgo de mortalidad también estuvo influenciado por las características de base propias del paciente.

En este trabajo el modo ventilatorio más utilizado es controlado por presión, diferente a los resultados del estudio LUNG SAFE realizado en pacientes con SDRA donde fue controlado por volumen (Bellani et al., 2016), este hallazgo solo demuestra las prácticas habituales de manejo en el medio sin influenciar el resultado final; las características mecánicas demuestran una

compliance pulmonar con una media de 36,8 ml/cmH<sub>2</sub>O en hombres y 39,3 ml/cmH<sub>2</sub>O en mujeres, valores que justifican los resultados de los parámetros de oxigenación y ventilación en los gases sanguíneos (pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>) como expresión de un menor compromiso del tamaño pulmonar funcional en relación a los pacientes con SDRA (Bellani et al., 2016). Los valores programados en el ventilador mecánico se encontraron dentro de un rango aceptado bajo la concepción de protección pulmonar tradicional, la presión meseta con una media de 19,19 cmH<sub>2</sub>O en mujeres y 18,79 cmH<sub>2</sub>O en hombres; la PEEP 6,53 cmH<sub>2</sub>O en mujeres y 6,33 cmH<sub>2</sub>O en hombres y la frecuencia respiratoria con una media de 20,14 r/min en mujeres y 19,51 r/min en hombres.

En estudios recientes la DP y el MP han sido asociados con mejor supervivencia en pacientes con SDRA (Marcelo B.P. Amato et al., 2015)(L. Gattinoni et al., 2016), actualmente son considerados objetivos para el ajuste personalizado de la ventilación mecánica invasiva al lograr evitar o atenuar la presentación de VALI y la mortalidad asociada (Tonetti et al., 2017).

En nuestro estudio la DP tuvo una media de manejo de 12,67 cmH<sub>2</sub>O en mujeres y 12,47 cmH<sub>2</sub>O en hombres y el MP con una media de 13,51 J/min en mujeres y 12,96 J/min en hombres. El objetivo principal del estudio es demostrar la asociación entre la DP y el MP con mortalidad y determinar los puntos de corte en pacientes adultos con neumonía sin SDRA en UCI; además de comparar estos resultados con el uso de VC bajo que es la recomendación considerada el estándar de atención a pesar de la evidencia contradictoria al respecto (Neto et al., 2012)(Futier et al., 2013)(Ferguson, 2012).

El MP presenta como punto de corte un valor superior a 15.13 J/min, un RR: 1.905 (IC 95%: 1,38 – 2,61) y una ROC de 0.653; cuando el paciente tiene un valor de DP superior a 14.5 cmH<sub>2</sub>O presenta un RR: 1.794 (IC 95%: 1,16 – 2,76) y una ROC de 0.624. Mientras que un VC

fuera de rango protector se asocia con un RR: 1.235 (IC 95%: 0,61 – 2,46), y presenta como mejor punto de corte 7.25 ml/kg con una ROC de 0,598.

El valor de DP determinado en este estudio es muy parecido al encontrado por Amato et al en pacientes con SDRA (Marcelo B.P. Amato et al., 2015); en cuanto al MP, los puntos de corte no tienen comparación en estudios realizados en seres humanos. Puede considerarse entonces que los valores de DP y MP como factores asociados a mortalidad no son cifras específicas, sino que varían de acuerdo al compromiso del parénquima pulmonar, siendo diferente la interpretación dependiendo de la patología de base y su severidad. Estos resultados sugieren que debe prestarse atención a la carga energética entregada a través de las características estáticas y dinámicas del soporte respiratorio mecánico para brindar una guía objetiva de programación que garantice protección pulmonar y evite VALI (John J. Marini, 2016)(Protti et al., 2016).

El MP presenta una asociación significativa con la mortalidad de manera paralela y exponencial desde valores de 12 J/min y la DP desde valores de 10 cmH<sub>2</sub>O; valores de MP de 18 e incluso 20 J/min, se asocian con un RR: 1.96 y RR: 2.06 respectivamente, mientras que una DP de 16 cmH<sub>2</sub>O presenta un RR: 6.129, lo que sugiere como mejor estrategia conseguir los valores más bajos posibles de DP y MP y no orientarse de manera aislada con un punto de corte.

Encontramos que la DP es mejor predictor de mortalidad que el VC, aún cuando éste se mantiene dentro de las recomendaciones internacionales (6 a 8 ml/kg); de la misma manera el MP resultó ser un mejor predictor de mortalidad que la DP. El análisis combinado de la curva ROC con la gráfica de supervivencia confirman el efecto benéfico de la DP y MP, no así del VC bajo.

En este estudio el MP es el indicador que presenta mayor fortaleza estadística, esta consideración concuerda con lineamientos recientes donde se considera que un VC bajo puede no ser adecuado para todos los pacientes (Ferguson, 2012)(Rackley & MacIntyre, 2019).

Al integrar los puntos de corte de la DP y MP se hizo un análisis para determinar si existe mayor fortaleza en su valoración conjunta, cuando la DP <14,5 cmH<sub>2</sub>O y MP <15 J/min presenta un RR: 0,399 (IC 95%: 0,27 – 0,58) y cuando la DP >14,5 cmH<sub>2</sub>O y MP >15 J/min presenta un RR: 2,399 (IC 95%: 1,70 – 3,38); podemos determinar por lo tanto que, cuando el MP y DP se encuentran por debajo de sus puntos de corte representan factores de protección; por el contrario, cuando los dos valores se encuentran sobre el punto de corte representa el grupo de mayor mortalidad.

#### Fortalezas:

La técnica de medición de la DP fue protocolizada, el registro de la presión meseta se realizó a 0,5 segundos y se consideró el valor de PEEP total, lo que garantiza una cifra exacta.

#### Limitaciones:

La PEEP programada para la asistencia respiratoria mecánica de los pacientes no siguen ninguna recomendación como en el manejo de pacientes con SDRA. Este hecho puede perturbar el resultado de las mediciones y cálculos, ya que la PEEP adecuada disminuye la heterogeneidad pulmonar, y por lo tanto la carga energética utilizada para conseguir los objetivos de manejo lo que puede sobreestimar el valor final de DP y MP.

Esta investigación está direccionada a determinar la asociación entre la DP y MP con mortalidad considerando como factor mediador el desarrollo de VALI, sin embargo este hecho en particular no forma parte de este estudio.

## 5 CONCLUSIONES

- La driving pressure se asocia a mortalidad en pacientes adultos con neumonía sin SDRA sometidos a ventilación mecánica invasiva, esta asociación de riesgo incrementa de manera paralela y exponencial con valores superiores a 10 cmH<sub>2</sub>O; sin embargo, el mejor punto de corte es de 14,5 cmH<sub>2</sub>O.
- El mechanical power se asocia a mortalidad en pacientes adultos con neumonía sin SDRA sometidos a ventilación mecánica invasiva, esta asociación de riesgo incrementa de manera paralela y exponencial con valores superiores a 12 J/min; sin embargo, el mejor punto de corte es 15,13 J/min.
- En el análisis conjunto, cuando los valores de la driving pressure y mechanical power se encuentran sobre el punto de corte (>14,5 cmH<sub>2</sub>O y >15,13 J/min respectivamente) tienen mejor capacidad de predicción de mortalidad que el estudio de análisis de las variables por separado; y cuando los valores de la driving pressure y mechanical power se encuentran por debajo del punto de corte (<14,5 cmH<sub>2</sub>O y <15,13 J/min respectivamente) son factores de protección.
- El mechanical power es el factor que mejor determina mortalidad en pacientes con neumonía sin SDRA seguido de la driving pressure, el volumen corriente bajo (6 a 8 ml/kg) no representa un factor de protección para este grupo de pacientes.

## 6 RECOMENDACIONES

- Utilizar el mechanical power y la driving pressure para la monitorización de la asistencia respiratoria mecánica invasiva de pacientes con neumonía sin SDRA.
- Utilizar el mechanical power y la driving pressure como objetivos de manejo individualizados para la programación de la asistencia respiratoria mecánica invasiva de pacientes con neumonía sin SDRA como expresión de protección pulmonar.
- Dejar de considerar un volumen corriente bajo (6 a 8 ml/kg) de manera aislada como una estrategia segura para pacientes con neumonía sin SDRA bajo ventilación mecánica invasiva.
- Con los resultados obtenidos será adecuado direccionar un ensayo aleatorizado y controlado para evaluar el mechanical power y driving pressure en términos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.

## 7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amato, M. B. P., Barbas, C. S. V., Medeiros, D. M., Magaldi, R. B., Schettino, G. P., Lorenzi-Filho, G., ... Carvalho, C. R. R. (1998). Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 338(6), 347–354. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802053380602>
- Amato, M. B. P., Meade, M. O., Slutsky, A. S., Brochard, L., Costa, E. L. V., Schoenfeld, D. A., ... Brower, R. G. (2015). Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 372(8), 747–755. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1410639>
- Antcliffe, D. B., Wolfer, A. M., O’Dea, K. P., Takata, M., Holmes, E., & Gordon, A. C. (2018). Profiling inflammatory markers in patients with pneumonia on intensive care. *Scientific Reports*, 8(1), 14736. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32938-6>
- Arumugam, S. K., Mudali, I., Strandvik, G., El-Menyar, A., Al-Hassani, A., & Al-Thani, H. (2018). Risk factors for ventilator-associated pneumonia in trauma patients: A descriptive analysis. *World Journal of Emergency Medicine*, 9(3), 203–210. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.03.007>
- Ashbaugh, D., Boyd Bigelow, D., Petty, T., & Levine, B. (1967). ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. *The Lancet*, 290(7511), 319–323. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90168-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7)
- Aykac, K., Ozsurekci, Y., & Tanir Basaranoglu, S. (2017). Future Directions and Molecular Basis of Ventilator Associated Pneumonia. *Canadian Respiratory Journal*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2614602>

- Azevedo, L. C., Park, M., Salluh, J. I., Rea-Neto, A., Souza-Dantas, V. C., Varaschin, P., ... The ERICC (Epidemiology of Respiratory Insufficiency in Critical Care) investigators. (2013). Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Critical Care*, *17*(2), R63. <https://doi.org/10.1186/cc12594>
- Bachofen, H. (1968). Lung tissue resistance and pulmonary hysteresis. *Journal of Applied Physiology*, *24*(3), 296–301. <https://doi.org/10.1152/jappl.1968.24.3.296>
- Barberis, L., Manno, E., & Guérin, C. (2003). Effect of end-inspiratory pause duration on plateau pressure in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Medicine*, *29*(1), 130–134. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1568-z>
- Beitler, J. R., Malhotra, A., & Thompson, B. T. (2016). Ventilator-induced Lung Injury. *Clinics in Chest Medicine*, *37*(4), 633–646. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.07.004>
- Bellani, G., Grassi, A., Sosio, S., & Foti, G. (2019). Plateau and driving pressure in the presence of spontaneous breathing. *Intensive Care Medicine*, *45*(1), 97–98. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5311-9>
- Bellani, G., Laffey, J. G., Pham, T., Fan, E., Brochard, L., Esteban, A., ... ESICM Trials Group. (2016). Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*, *315*(8), 788–800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
- Bendixen, H. H., Whyte, H., & Laver, M. B. (1963). Impaired Oxygenation in Surgical Patients during General Anesthesia with Controlled Ventilation. *New England Journal of Medicine*, *269*(19), 991–996. <https://doi.org/10.1056/NEJM196311072691901>

- Bernard, G. R., Artigas, A., Brigham, K. L., Carlet, J., Falke, K., Hudson, L., ... Spragg, R. (1994). The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *149*(3 Pt 1), 818–824. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.7509706>
- Bianchini, M. L., Mercurio, N. J., Kenney, R. M., Peters, M. A., Samuel, L. P., Swiderek, J., & Davis, S. L. (2019). Improving care for critically ill patients with community-acquired pneumonia. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *76*(12), 861–868. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz068>
- Borges, J. B., Hansen, T., Larsson, A., & Hedenstierna, G. (2017). The “normal” ventilated airspaces suffer the most damaging effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine*, *43*(7), 1057–1058. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4708-1>
- Borges, J. B., Hedenstierna, G., Larsson, A., & Suarez-Sipmann, F. (2015). Altering the mechanical scenario to decrease the driving pressure. *Critical Care*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1063-x>
- Brochard, L., Roudot-Thoraval, F., Roupie, E., Delclaux, C., Chastre, J., Fernandez-Mondéjar, E., ... Lemaire, F. (1998). Tidal Volume Reduction for Prevention of Ventilator-induced Lung Injury in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *158*(6), 1831–1838. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9801044>
- Brower, R. G., Shanholtz, C. B., Fessler, H. E., Shade, D. M., White, P., Wiener, C. M., ... Piantadosi, S. (1999). Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome

- patients. *Critical Care Medicine*, 27(8). Recuperado de [https://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/1999/08000/Prospective,\\_randomized,\\_controlled\\_clinical\\_trial.15.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/1999/08000/Prospective,_randomized,_controlled_clinical_trial.15.aspx)
- Brusasco, V., Warner, D. O., Beck, K. C., Rodarte, J. R., & Rehder, K. (1989). Partitioning of pulmonary resistance in dogs: effect of tidal volume and frequency. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 66(3), 1190–1196. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.66.3.1190>
- Chang, L., Dong, Y., & Zhou, P. (2017). Investigation on Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Cerebral Hemorrhage Patients in Intensive Care Unit. *Canadian Respiratory Journal*, 2017, 7272080. <https://doi.org/10.1155/2017/7272080>
- Chiumello, D., Carlesso, E., Brioni, M., & Cressoni, M. (2016). Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Critical Care*, 20. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1446-7>
- Chiumello, D., Carlesso, E., Cadringer, P., Caironi, P., Valenza, F., Polli, F., ... Gattinoni, L. (2008). Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 178(4), 346–355. <https://doi.org/10.1164/rccm.200710-1589OC>
- Corbridge, T. C., Wood, L. D. H., Crawford, G. P., Chudoba, M. J., Yanos, J., & Sznajder, J. I. (1990). Adverse Effects of Large Tidal Volume and Low PEEP in Canine Acid Aspiration. *American Review of Respiratory Disease*, 142(2), 311–315. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/142.2.311>

- Cressoni, M., Chiumello, D., Algieri, I., Brioni, M., Chiurazzi, C., Colombo, A., ... Gattinoni, L. (2017). Opening pressures and atelectrauma in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine*, 43(5), 603–611. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4754-8>
- Cressoni, M., Gotti, M., Chiurazzi, C., Massari, D., Algieri, I., Amini, M., ... Gattinoni, L. (2016). Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 124(5), 1100–1108. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001056>
- Curley, G. F., Laffey, J. G., Zhang, H., & Slutsky, A. S. (2016). Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications. *CHEST*, 150(5), 1109–1117. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.019>
- de Latorre, F. J., Tomasa, A., Klamburg, J., Leon, C., Soler, M., & Rius, J. (1977). Incidence of pneumothorax and pneumomediastinum in patients with aspiration pneumonia requiring ventilatory support. *Chest*, 72(2), 141–144. <https://doi.org/10.1378/chest.72.2.141>
- De Pascale, G., Bello, G., Tumbarello, M., & Antonelli, M. (2012). Severe pneumonia in intensive care: cause, diagnosis, treatment and management: a review of the literature. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 18(3), 213–221. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328351f9bd>
- Determann, R. M., Royakkers, A., Wolthuis, E. K., Vlaar, A. P., Choi, G., Paulus, F., ... Schultz, M. J. (2010). Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Critical Care*, 14(1), R1. <https://doi.org/10.1186/cc8230>
- Dreyfuss, D., Soler, P., Basset, G., & Saumon, G. (1988). High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-

- expiratory pressure. *The American Review of Respiratory Disease*, 137(5), 1159–1164.  
<https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.5.1159>
- Drinker, P., & Shaw, L. A. (1929). AN APPARATUS FOR THE PROLONGED ADMINISTRATION OF ARTIFICIAL RESPIRATION: I. A Design for Adults and Children. *The Journal of Clinical Investigation*, 7(2), 229–247.  
<https://doi.org/10.1172/JCI100226>
- Esteban, A., Ferguson, N. D., Meade, M. O., Frutos-Vivar, F., Apezteguia, C., Brochard, L., ... Anzueto, A. (2008). Evolution of Mechanical Ventilation in Response to Clinical Research. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177(2), 170–177. <https://doi.org/10.1164/rccm.200706-893OC>
- Falke, K. J., Pontoppidan, H., Kumar, A., Leith, D. E., Geffin, B., & Laver, M. B. (1972). Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 51(9), 2315–2323. <https://doi.org/10.1172/JCI107042>
- Ferguson, N. D. (2012). Low Tidal Volumes for All? *JAMA*, 308(16), 1689–1690.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2012.14509>
- Ferguson, N. D., Fan, E., Camporota, L., Antonelli, M., Anzueto, A., Beale, R., ... Ranieri, V. M. (2012). The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Medicine*, 38(10), 1573–1582.  
<https://doi.org/10.1007/s00134-012-2682-1>
- Fernández-Pérez, E. R., M. D., Keegan, M. T., M. B. M. R. C. P. I., Brown, D. R., M. D. ..Ph. D., Hubmayr, R. D., M. D., & Gajic, O., M. D. .. M.Sc. (2006). Intraoperative Tidal Volume as a Risk Factor for Respiratory Failure after Pneumonectomy. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 105(1), 14–18.

- Fredberg, J. J., & Stamenovic, D. (1989). On the imperfect elasticity of lung tissue. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 67(6), 2408–2419.  
<https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.6.2408>
- Futier, E., Constantin, J.-M., Paugam-Burtz, C., Pascal, J., Eurin, M., Neuschwander, A., ... Jaber, S. (2013). A Trial of Intraoperative Low-Tidal-Volume Ventilation in Abdominal Surgery. *New England Journal of Medicine*, 369(5), 428–437.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301082>
- Gajic, O., Dara, S. I., Mendez, J. L., Adesanya, A. O., Festic, E., Caples, S. M., ... Hubmayr, R. D. (2004). Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation\*. *Critical Care Medicine*, 32(9), 1817–1824.  
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000133019.52531.30>
- Gammon, R. B., Shin, M. S., & Buchalter, S. E. (1992). Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation. Patterns and risk factors. *Chest*, 102(2), 568–572.  
<https://doi.org/10.1378/chest.102.2.568>
- Gattinoni, L., Carlesso, E., Cadringer, P., Valenza, F., Vagginelli, F., & Chiumello, D. (2003). Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *The European Respiratory Journal. Supplement*, 47, 15s–25s.
- Gattinoni, L., Marini, J. J., Collino, F., Maiolo, G., Rapetti, F., Tonetti, T., ... Quintel, M. (2017). The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Critical Care*, 21(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1750-x>
- Gattinoni, L., Marini, J. J., Pesenti, A., Quintel, M., Mancebo, J., & Brochard, L. (2016). The “baby lung” became an adult. *Intensive Care Medicine*, 42(5), 663–673.  
<https://doi.org/10.1007/s00134-015-4200-8>

- Gattinoni, L., & Pesenti, A. (2005). The concept of “baby lung”. *Intensive Care Medicine*, 31(6), 776–784. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2627-z>
- Gattinoni, L., Pesenti, A., Avalli, L., Rossi, F., & Bombino, M. (1987). Pressure-Volume Curve of Total Respiratory System in Acute Respiratory Failure: Computed Tomographic Scan Study. *American Review of Respiratory Disease*, 136(3), 730–736. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.3.730>
- Gattinoni, L., Tonetti, T., Cressoni, M., Cadringer, P., Herrmann, P., Moerer, O., ... Quintel, M. (2016). Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Medicine*, 42(10), 1567–1575. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4505-2>
- Gonzalvo, R., Martí-Sistac, O., Blanch, L., & López-Aguilar, J. (2007). Bench-to-bedside review: Brain-lung interaction in the critically ill – a pending issue revisited. *Critical Care*, 11(3), 216. <https://doi.org/10.1186/cc5930>
- Grasso, S., Mascia, L., Del Turco, M., Malacarne, P., Giunta, F., Brochard, L., ... Marco Ranieri, V. (2002). Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*, 96(4), 795–802. <https://doi.org/10.1097/00000542-200204000-00005>
- Grasso, S., Terragni, P., Birocco, A., Urbino, R., Del Sorbo, L., Filippini, C., ... Ranieri, V. M. (2012). ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive Care Medicine*, 38(3), 395–403. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2490-7>
- Grune, J., Tabuchi, A., & Kuebler, W. M. (2019). Alveolar dynamics during mechanical ventilation in the healthy and injured lung. *Intensive Care Medicine Experimental*, 7(Suppl 1), 34. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0226-5>

- Haynes, J. M. (2001). Lung collapse during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Respiratory Care*, 46(5), 489–490.
- Hellyer, T. P., Ewan, V., Wilson, P., & Simpson, A. J. (2016). The Intensive Care Society recommended bundle of interventions for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Journal of the Intensive Care Society*, 17(3), 238–243. <https://doi.org/10.1177/1751143716644461>
- Henderson, W. R., Chen, L., Amato, M. B. P., & Brochard, L. J. (2017). Fifty Years of Research in ARDS. Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2495CI>
- Hildebrandt, J. (1970). Pressure-volume data of cat lung interpreted by a plastoelastic, linear viscoelastic model. *Journal of Applied Physiology*, 28(3), 365–372. <https://doi.org/10.1152/jappl.1970.28.3.365>
- Hutchinson, J. (1846). On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Medico-Chirurgical Transactions*, 29, 137–252. <https://doi.org/10.1177/095952874602900113>
- Jung, B., M. D., Constantin, J.-M., M. D. ..Ph. D., Rossel, N., M. D., Le Goff, C., M. D., Sebbane, M., M. D., Coisel, Y., M. D., ... Jaber, S., M. D. ..Ph. D. (2010). Adaptive Support Ventilation Prevents Ventilator-induced Diaphragmatic Dysfunction in Piglet: An In Vivo and In Vitro Study. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 112(6), 1435–1443. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181d7b036>
- Kacmarek, R. M., Villar, J., Sulemanji, D., Montiel, R., Ferrando, C., Blanco, J., ... Open Lung Approach Network. (2016). Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress

- Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Critical Care Medicine*, 44(1), 32–42.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001383>
- Kalanuria, A. A., Zai, W., & Mirski, M. (2014). Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Critical Care*, 18(2), 208. <https://doi.org/10.1186/cc13775>
- Kallet, R. H., Campbell, A. R., Dicker, R. A., Katz, J. A., & Mackersie, R. C. (2006). Effects of tidal volume on work of breathing during lung-protective ventilation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome\*. *Critical Care Medicine*, 34(1). Recuperado de [https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2006/01000/Effects\\_of\\_tidal\\_volume\\_on\\_work\\_of\\_breathing.2.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2006/01000/Effects_of_tidal_volume_on_work_of_breathing.2.aspx)
- Kallet, R. H., Corral, W., Silverman, H. J., & Luce, J. M. (2001). Implementation of a low tidal volume ventilation protocol for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respiratory Care*, 46(10), 1024–1037.
- Karakuzu, Z., Iscimen, R., Akalin, H., Girgin, N. K., Kahveci, F., & Sinirtas, M. (2018). Prognostic Risk Factors in Ventilator-Associated Pneumonia. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 24, 1321–1328.  
<https://doi.org/10.12659/MSM.905919>
- Kolditz, M., & Ewig, S. (2017). Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Deutsches Arzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0838>
- Kumar, A., Pontoppidan, H., Falke, K. J., Wilson, R. S., & Laver, M. B. (1973). Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Critical Care Medicine*, 1(4), 181–186.  
<https://doi.org/10.1097/00003246-197307000-00001>

- Lee, P. C., Helmsmoortel, C. M., Cohn, S. M., & Fink, M. P. (1990). Are Low Tidal Volumes Safe? *CHEST*, 97(2), 430–434. <https://doi.org/10.1378/chest.97.2.430>
- Lellouche, F., M. D. ..Ph. D., Dionne, S., Simard, S., M.Sc., Bussi eres, J., M. D., & Dagenais, F., M. D. (2012). High Tidal Volumes in Mechanically Ventilated Patients Increase Organ Dysfunction after Cardiac Surgery. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 116(5), 1072–1082. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182522df5>
- Levine, S., Nguyen, T., Taylor, N., Friscia, M. E., Budak, M. T., Rothenberg, P., ... Shrager, J. B. (2008). Rapid Disuse Atrophy of Diaphragm Fibers in Mechanically Ventilated Humans. *New England Journal of Medicine*, 358(13), 1327–1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070447>
- Lipshutz, A. K. M., M. D. .. M. P. H., & Gropper, M. A., M. D. ..Ph. D. (2013). Acquired Neuromuscular Weakness and Early Mobilization in the Intensive Care Unit. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 118(1), 202–215. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31826be693>
- Loring, S. H., Topulos, G. P., & Hubmayr, R. D. (2016). Transpulmonary Pressure: The Importance of Precise Definitions and Limiting Assumptions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 194(12), 1452–1457. <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2448CP>
- Luyt, C.-E., H ekimian, G., Kourenti, D., & Chastre, J. (2018). Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Critical Care*, 24(5), 332–338. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000526>

- Mackenzie, G. (2016). The definition and classification of pneumonia. *Pneumonia*, 8(1), 14.  
<https://doi.org/10.1186/s41479-016-0012-z>
- MACKLIN, M. T., & MACKLIN, C. C. (1944). MALIGNANT INTERSTITIAL EMPHYSEMA OF THE LUNGS AND MEDIASTINUM AS AN IMPORTANT OCCULT COMPLICATION IN MANY RESPIRATORY DISEASES AND OTHER CONDITIONS: AN INTERPRETATION OF THE CLINICAL LITERATURE IN THE LIGHT OF LABORATORY EXPERIMENT. *Medicine*, 23(4). Recuperado de [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/1944/12000/MALIGNANT\\_INTERSTITIAL\\_EMPHYSEMA\\_OF\\_THE\\_LUNGS\\_AND.1.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/1944/12000/MALIGNANT_INTERSTITIAL_EMPHYSEMA_OF_THE_LUNGS_AND.1.aspx)
- Maia, L. de A., Samary, C. S., Oliveira, M. V., Santos, C. L., Huhle, R., Capelozzi, V. L., ... Rocco, P. R. M. (2017). Impact of Different Ventilation Strategies on Driving Pressure, Mechanical Power, and Biological Markers During Open Abdominal Surgery in Rats. *Anesthesia & Analgesia*, 125(4), 1364–1374.  
<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002348>
- Maiolo, G., Collino, F., Vasques, F., Rapetti, F., Tonetti, T., Romitti, F., ... Gattinoni, L. (2018). Reclassifying Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(12), 1586–1595. <https://doi.org/10.1164/rccm.201709-1804OC>
- Marini, J. J. (2016). Strain Rate and Cycling Frequency-The “Dynamic Duo” of Injurious Tidal Stress. *Critical Care Medicine*, 44(9), 1800–1801.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001785>

- Marini, J. J. (2018). Dissipation of energy during the respiratory cycle: conditional importance of ergotrauma to structural lung damage. *Current Opinion in Critical Care*, 24(1), 16–22. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000470>
- Marini, J. J. (2019). Evolving concepts for safer ventilation. *Critical Care*, 23(Suppl 1). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2406-9>
- Marini, J. J., & Culver, B. H. (1989). Systemic gas embolism complicating mechanical ventilation in the adult respiratory distress syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 110(9), 699–703. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-110-9-699>
- Marini, J. J., & Gattinoni, L. (2018). Protecting the Ventilated Lung: Vascular Surge and Deflation Energetics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(9), 1112–1114. <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1082ED>
- Marini, J. J., & Jaber, S. (2016). Dynamic predictors of VILI risk: beyond the driving pressure. *Intensive Care Medicine*, 42(10), 1597–1600. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4534-x>
- Mascia, L., Pasero, D., Slutsky, A. S., Arguis, M. J., Berardino, M., Grasso, S., ... Ranieri, V. M. (2010). Effect of a Lung Protective Strategy for Organ Donors on Eligibility and Availability of Lungs for Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 304(23), 2620–2627. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1796>
- Matthay, M. A., Ware, L. B., & Zimmerman, G. A. (2012). The acute respiratory distress syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(8), 2731–2740. <https://doi.org/10.1172/JCI60331>
- Maunder, R. J., Shuman, W. P., McHugh, J. W., Marglin, S. I., & Butler, J. (1986). Preservation of Normal Lung Regions in the Adult Respiratory Distress Syndrome: Analysis by

- Computed Tomography. *JAMA*, 255(18), 2463–2465.  
<https://doi.org/10.1001/jama.1986.03370180089038>
- Mead, J. (1961). Mechanical properties of lungs. *Physiological Reviews*, 41, 281–330.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.1961.41.2.281>
- Mead, J., Takishima, T., & Leith, D. (1970). Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *Journal of Applied Physiology*, 28(5), 596–608.  
<https://doi.org/10.1152/jappl.1970.28.5.596>
- Metersky, M. L., & Kalil, A. C. (2017). New guidelines for nosocomial pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 23(3), 211–217.  
<https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000367>
- Mezidi, M., Yonis, H., Aublanc, M., Lissonde, F., Louf-Durier, A., Perinel, S., ... Guérin, C. (2017). Effect of end-inspiratory plateau pressure duration on driving pressure. *Intensive Care Medicine*, 43(4), 587–589. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4651-6>
- Moreau, A.-S., Martin-Loeches, I., Povoas, P., Salluh, J., Rodriguez, A., Thille, A. W., ... TAVeM Study Group. (2018). Impact of immunosuppression on incidence, aetiology and outcome of ventilator-associated lower respiratory tract infections. *The European Respiratory Journal*, 51(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.01656-2017>
- Morgan, A., & Glossop, A. (2015). Severe community-acquired pneumonia. *BJA Education*, 16(5), 167–172. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkv052>
- Morris, A. C. (2018). Management of pneumonia in intensive care. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine*; December 2018. Recuperado de <http://jeccm.amegroups.com/article/view/4830>

- Muscedere, J. G., Mullen, J. B., Gan, K., & Slutsky, A. S. (1994). Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *149*(5), 1327–1334. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.5.8173774>
- NEEDHAM, C. D., ROGAN, M. C., & McDONALD, I. (1954). Normal standards for lung volumes, intrapulmonary gas-mixing, and maximum breathing capacity. *Thorax*, *9*(4), 313–325. <https://doi.org/10.1136/thx.9.4.313>
- Needham, D. M., Colantuoni, E., Mendez-Tellez, P. A., Dinglas, V. D., Sevransky, J. E., Dennison Himmelfarb, C. R., ... Pronovost, P. J. (2012). Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ: British Medical Journal*, *344*, e2124. <https://doi.org/10.1136/bmj.e2124>
- Neto, A. S., Cardoso, S. O., Manetta, J. A., Pereira, V. G. M., Espósito, D. C., Pasqualucci, M. de O. P., ... Schultz, M. J. (2012). Association Between Use of Lung-Protective Ventilation With Lower Tidal Volumes and Clinical Outcomes Among Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-analysis. *JAMA*, *308*(16), 1651–1659. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13730>
- Neto, A. S., Cardoso, S. O., Manetta, J. A., Pereira, V. G. M., Espósito, D. C., Pasqualucci, M. de O. P., ... Schultz, M. J. (2012). Association Between Use of Lung-Protective Ventilation With Lower Tidal Volumes and Clinical Outcomes Among Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-analysis. *JAMA*, *308*(16), 1651–1659. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13730>
- Neto, A. S., Simonis, F. D., Barbas, C. S. V., Biehl, M., Determann, R. M., Elmer, J., ... PROtective Ventilation Network Investigators. (2015). Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without

- Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis. *Critical Care Medicine*, 43(10), 2155–2163. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001189>
- Nieman, G. F., Satalin, J., Andrews, P., Habashi, N. M., & Gatto, L. A. (2016). Lung stress, strain, and energy load: engineering concepts to understand the mechanism of ventilator-induced lung injury (VILI). *Intensive Care Medicine Experimental*, 4, 16. <https://doi.org/10.1186/s40635-016-0090-5>
- Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress...: Critical Care Medicine. (s/f). <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001383>
- Petrof, B. J., Jaber, S., & Matecki, S. (2010). Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Current Opinion in Critical Care*, 16(1). Recuperado de [https://journals.lww.com/cocriticalcare/Fulltext/2010/02000/Ventilator\\_induced\\_diaphragmatic\\_dysfunction.5.aspx](https://journals.lww.com/cocriticalcare/Fulltext/2010/02000/Ventilator_induced_diaphragmatic_dysfunction.5.aspx)
- Phua, J., Dean, N. C., Guo, Q., Kuan, W. S., Lim, H. F., & Lim, T. K. (2016). Severe community-acquired pneumonia: timely management measures in the first 24 hours. *Critical Care (London, England)*, 20, 237. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1414-2>
- Pinhu, L., Whitehead, T., Evans, T., & Griffiths, M. (2003). Ventilator-associated lung injury. *The Lancet*, 361(9354), 332–340. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12329-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12329-X)
- Pontoppidan, H., Geffin, B., & Lowenstein, E. (1972). Acute Respiratory Failure in the Adult. *New England Journal of Medicine*, 287(16), 799–806. <https://doi.org/10.1056/NEJM197210192871605>
- PRotective VENTilation in Patients Without ARDS - Full Text View - ClinicalTrials.gov. (s/f). Recuperado el 8 de mayo de 2018, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02153294>

- Protti, A., Andreis, D. T., Milesi, M., Iapichino, G. E., Monti, M., Comini, B., ... Gattinoni, L. (2015). Lung anatomy, energy load, and ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Medicine Experimental*, 3. <https://doi.org/10.1186/s40635-015-0070-1>
- Protti, A., Andreis, D. T., Monti, M., Santini, A., Sparacino, C. C., Langer, T., ... Gattinoni, L. (2013). Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Critical Care Medicine*, 41(4), 1046–1055. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827417a6>
- Protti, A., Cressoni, M., Santini, A., Langer, T., Mietto, C., Febres, D., ... Gattinoni, L. (2011). Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(10), 1354–1362. <https://doi.org/10.1164/rccm.201010-1757OC>
- Protti, A., Maraffi, T., Milesi, M., Votta, E., Santini, A., Pagni, P., ... Gattinoni, L. (2016). Role of Strain Rate in the Pathogenesis of Ventilator-Induced Lung Edema. *Critical Care Medicine*, 44(9), e838-845. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001718>
- Quílez, M. E., López-Aguilar, J., & Blanch, L. (2012). Organ crosstalk during acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and mechanical ventilation. *Current Opinion in Critical Care*, 18(1). Recuperado de [https://journals.lww.com/co-criticalcare/Fulltext/2012/02000/Organ\\_crosstalk\\_during\\_acute\\_lung\\_injury,\\_acute.5.aspx](https://journals.lww.com/co-criticalcare/Fulltext/2012/02000/Organ_crosstalk_during_acute_lung_injury,_acute.5.aspx)
- Rackley, C. R., & MacIntyre, N. R. (2019). Low Tidal Volumes for Everyone? *Chest*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.007>
- Radford, E. P. (1955). Ventilation Standards for Use in Artificial Respiration. *Journal of Applied Physiology*, 7(4), 451–460. <https://doi.org/10.1152/jappl.1955.7.4.451>

- Rahaman, U. (2017). Mathematics of Ventilator-induced Lung Injury. *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 21(8), 521–524. [https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM\\_411\\_16](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_411_16)
- Ranieri, V. M., Brienza, N., Santostasi, S., Puntillo, F., Mascia, L., Vitale, N., ... Slutsky, A. S. (1997). Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: role of abdominal distension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156(4 Pt 1), 1082–1091. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.4.97-01052>
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. *Critical Care Medicine*, 45(3), 486. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
- Russell, C. D., Koch, O., Laurenson, I. F., O’Shea, D. T., Sutherland, R., & Mackintosh, C. L. (2016). Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. *The Journal of Hospital Infection*, 92(3), 273–279. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.11.013>
- Sahetya, S. K., & Brower, R. G. (2016). The promises and problems of transpulmonary pressure measurements in acute respiratory distress syndrome. *Current Opinion in Critical Care*, 22(1), 7–13. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000268>
- Samary, C. S., Santos, R. S., Santos, C. L., Felix, N. S., Bentes, M., Barboza, T., ... Rocco, P. R. M. (2015). Biological Impact of Transpulmonary Driving Pressure in Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 123(2), 423–433. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000716>

- Schultz, M. J., Haitisma, J. J., Slutsky, A. S., & Gajic, O. (2007). What Tidal Volumes Should Be Used in Patients without Acute Lung Injury? *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, *106*(6), 1226–1231. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000267607.25011.e8>
- Serpa Neto, A., Hemmes, S. N. T., Barbas, C. S. V., Beiderlinden, M., Biehl, M., Binnekade, J. M., ... for the PROVE Network Investigators. (2015). Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, *123*(1), 66–78. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000706>
- Seymour, C. W., Pandharipande, P. P., Koestner, T., Hudson, L. D., Thompson, J. L., Shintani, A. K., ... Girard, T. D. (2012). Diurnal sedative changes during intensive care: Impact on liberation from mechanical ventilation and delirium\*. *Critical Care Medicine*, *40*(10). Recuperado de [https://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/2012/10000/Diurnal\\_sedative\\_changes\\_during\\_intensive\\_care\\_.7.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/2012/10000/Diurnal_sedative_changes_during_intensive_care_.7.aspx)
- Shono, A., & Kotani, T. (2019). Clinical implication of monitoring regional ventilation using electrical impedance tomography. *Journal of Intensive Care*, *7*(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0358-4>
- Shosholcheva, M., Jankulovski, N., Kartalov, A., Kuzmanovska, B., & Miladinova, D. (2017). Synergistic Effect of Hyperoxia and Biotrauma On Ventilator-Induced Lung Injury. *PRILOZI*, *38*(1), 91–96. <https://doi.org/10.1515/prilozi-2017-0012>
- Silva, P. L., Pelosi, P., & Rocco, P. R. M. (2016). Optimal mechanical ventilation strategies to minimize ventilator-induced lung injury in non-injured and injured lungs. *Expert Review*

- of Respiratory Medicine*, 10(12), 1243–1245.  
<https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1251842>
- Slutsky, A. S., & Ranieri, V. M. (2013). Ventilator-Induced Lung Injury. *New England Journal of Medicine*, 369(22), 2126–2136. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208707>
- Spadaro, S., Mauri, T., Böhm, S. H., Scaramuzza, G., Turrini, C., Waldmann, A. D., ... Volta, C. A. (2018). Variation of poorly ventilated lung units (silent spaces) measured by electrical impedance tomography to dynamically assess recruitment. *Critical Care*, 22. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1931-7>
- Stewart, T. E., Meade, M. O., Cook, D. J., Granton, J. T., Hodder, R. V., Lapinsky, S. E., ... Slutsky, A. S. (1998). Evaluation of a Ventilation Strategy to Prevent Barotrauma in Patients at High Risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 338(6), 355–361. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802053380603>
- Tejerina, E., Pelosi, P., Muriel, A., Peñuelas, O., Sutherasan, Y., Frutos-Vivar, F., ... for VENTILA group. (2017). Association between ventilatory settings and development of acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients due to brain injury. *Journal of Critical Care*, 38, 341–345. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.11.010>
- Tierney, D. F. (2003). Ventilator-induced lung injury occurs in rats, but does it occur in humans? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(12), 1414–1415. <https://doi.org/10.1164/rccm.2310003>
- Tonetti, T., Vasques, F., Rapetti, F., Maiolo, G., Collino, F., Romitti, F., ... Gattinoni, L. (2017). Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Annals of Translational Medicine*, 5(14). <https://doi.org/10.21037/atm.2017.07.08>

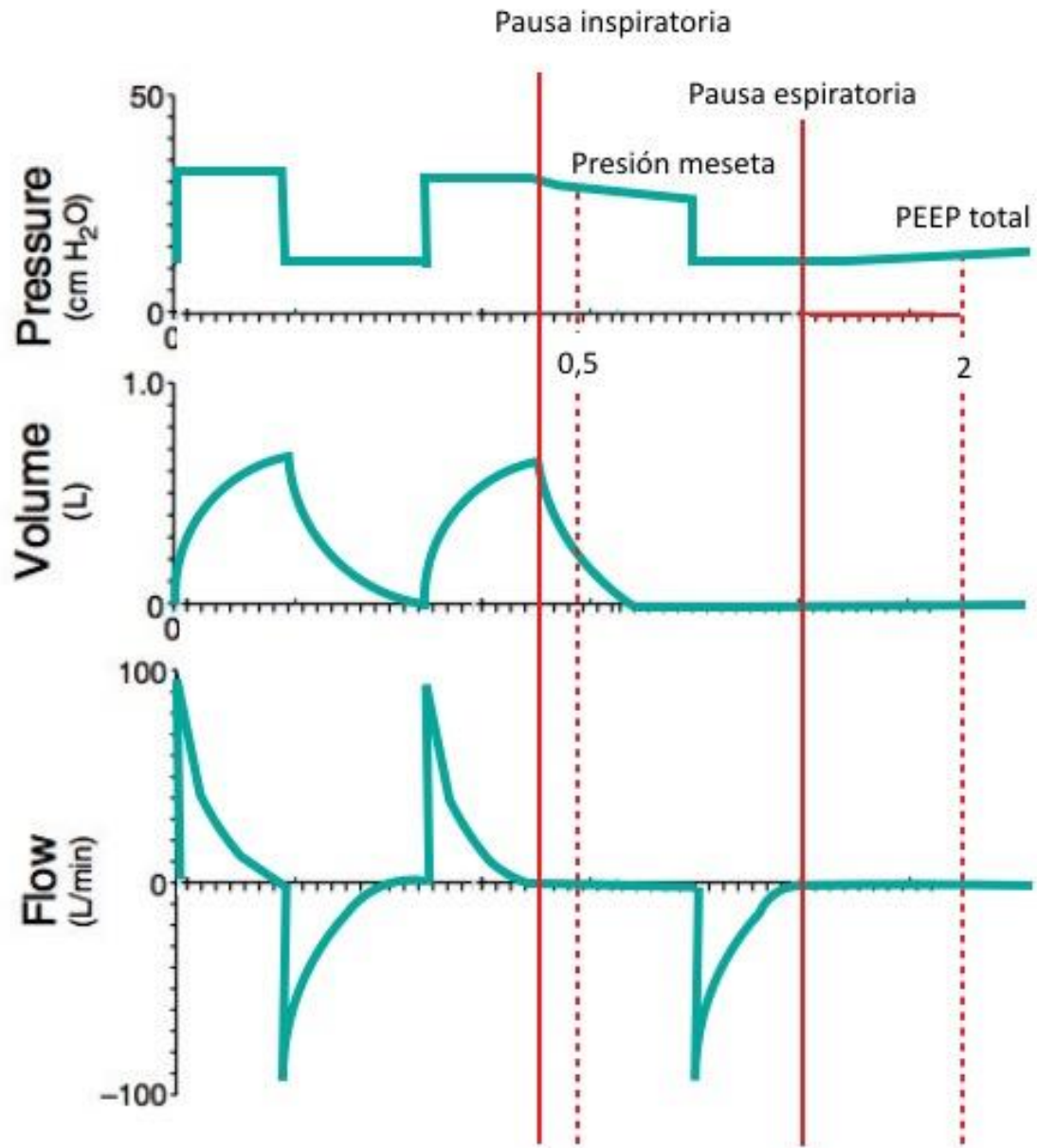
- Torres, A., Chalmers, J. D., Dela Cruz, C. S., Dominedò, C., Kollef, M., Martin-Loeches, I., ... Wunderink, R. G. (2019). Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. *Intensive Care Medicine*, 45(2), 159–171. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05519-y>
- Tremblay, L. N., & Slutsky, A. S. (1998). Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 110(6), 482–488.
- Turon, M., Fernández-Gonzalo, S., de Haro, C., Magrans, R., López-Aguilar, J., & Blanch, L. (2018). Mechanisms involved in brain dysfunction in mechanically ventilated critically ill patients: implications and therapeutics. *Annals of Translational Medicine*, 6(2), 30–30. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.12.10>
- Umbrello, M., Formenti, P., Bolgiaghi, L., & Chiumello, D. (2016). Current Concepts of ARDS: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1). <https://doi.org/10.3390/ijms18010064>
- Valley, T. S., Sjoding, M. W., Ryan, A. M., Iwashyna, T. J., & Cooke, C. R. (2015). Association of Intensive Care Unit Admission With Mortality Among Older Patients With Pneumonia. *JAMA*, 314(12), 1272–1279. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.11068>
- Vasques, F., Duscio, E., Cipulli, F., Romitti, F., Quintel, M., & Gattinoni, L. (2018). Determinants and Prevention of Ventilator-Induced Lung Injury. *Critical Care Clinics*, 34(3), 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.03.004>
- Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. (2000). *New England Journal of Medicine*, 342(18), 1301–1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>

- Villar, J., Martín-rodríguez, C., Domínguez-berrot, A. M., Fernández, L., Ferrando, C., Soler, J. A., ... Kacmarek, R. M. (2017). A Quantile Analysis of Plateau and Driving Pressures: Effects on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Lung-protective Ventilation\*. *Critical Care Medicine*, 45(5), 843–850. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002330>
- Walkey, A. J., Goligher, E. C., Del Sorbo, L., Hodgson, C. L., Adhikari, N. K. J., Wunsch, H., ... Fan, E. (2017). Low Tidal Volume versus Non–Volume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(Supplement\_4), S271–S279. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-337OT>
- Woodring, J. H. (1985). Pulmonary interstitial emphysema in the adult respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*, 13(10), 786–791. <https://doi.org/10.1097/00003246-198510000-00003>
- Writing Group for the PREVENT Investigators, Simonis, F. D., Serpa Neto, A., Binnekade, J. M., Braber, A., Bruin, K. C. M., ... Schultz, M. J. (2018). Effect of a Low vs Intermediate Tidal Volume Strategy on Ventilator-Free Days in Intensive Care Unit Patients Without ARDS: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320(18), 1872–1880. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14280>
- Wu, D., Wu, C., Zhang, S., & Zhong, Y. (2019). Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00482>

- Xie, J., Jin, F., Pan, C., Liu, S., Liu, L., Xu, J., ... Qiu, H. (2017). The effects of low tidal ventilation on lung strain correlate with respiratory system compliance. *Critical Care*, 21. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1600-x>
- Yoshida, T., Roldan, R., Beraldo, M. A., Torsani, V., Gomes, S., De Santis, R. R., ... Amato, M. B. P. (2016). Spontaneous Effort During Mechanical Ventilation: Maximal Injury With Less Positive End-Expiratory Pressure. *Critical Care Medicine*, 44(8), e678-688. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001649>
- Yoshida, T., Torsani, V., Gomes, S., De Santis, R. R., Beraldo, M. A., Costa, E. L. V., ... Amato, M. B. P. (2013). Spontaneous Effort Causes Occult Pendelluft during Mechanical Ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(12), 1420–1427. <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0539OC>
- Zimmerman, J. E., Dunbar, B. S., & Klingensmaier, C. H. (1975). Management of subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, and pneumothorax during respirator therapy. *Critical Care Medicine*, 3(2), 69–73. <https://doi.org/10.1097/00003246-197503000-00004>

## 8 ANEXOS

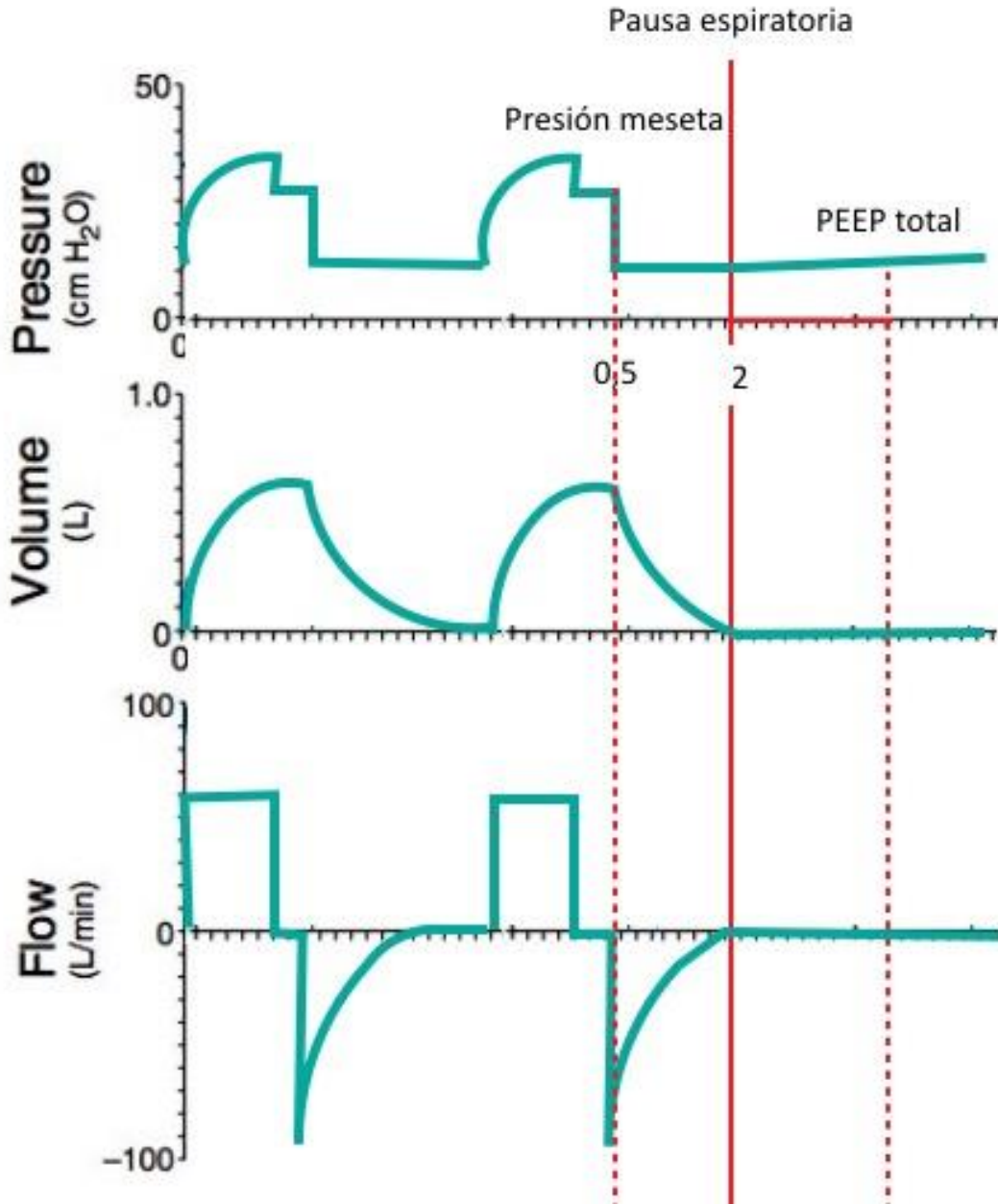
### 8.1 Medición de mecánica respiratoria, modo controlado por presión.



Elaborado por: F. Montenegro y A. Romero

**Ilustración 1** Medición mecánica respiratoria, modo controlado por presión.

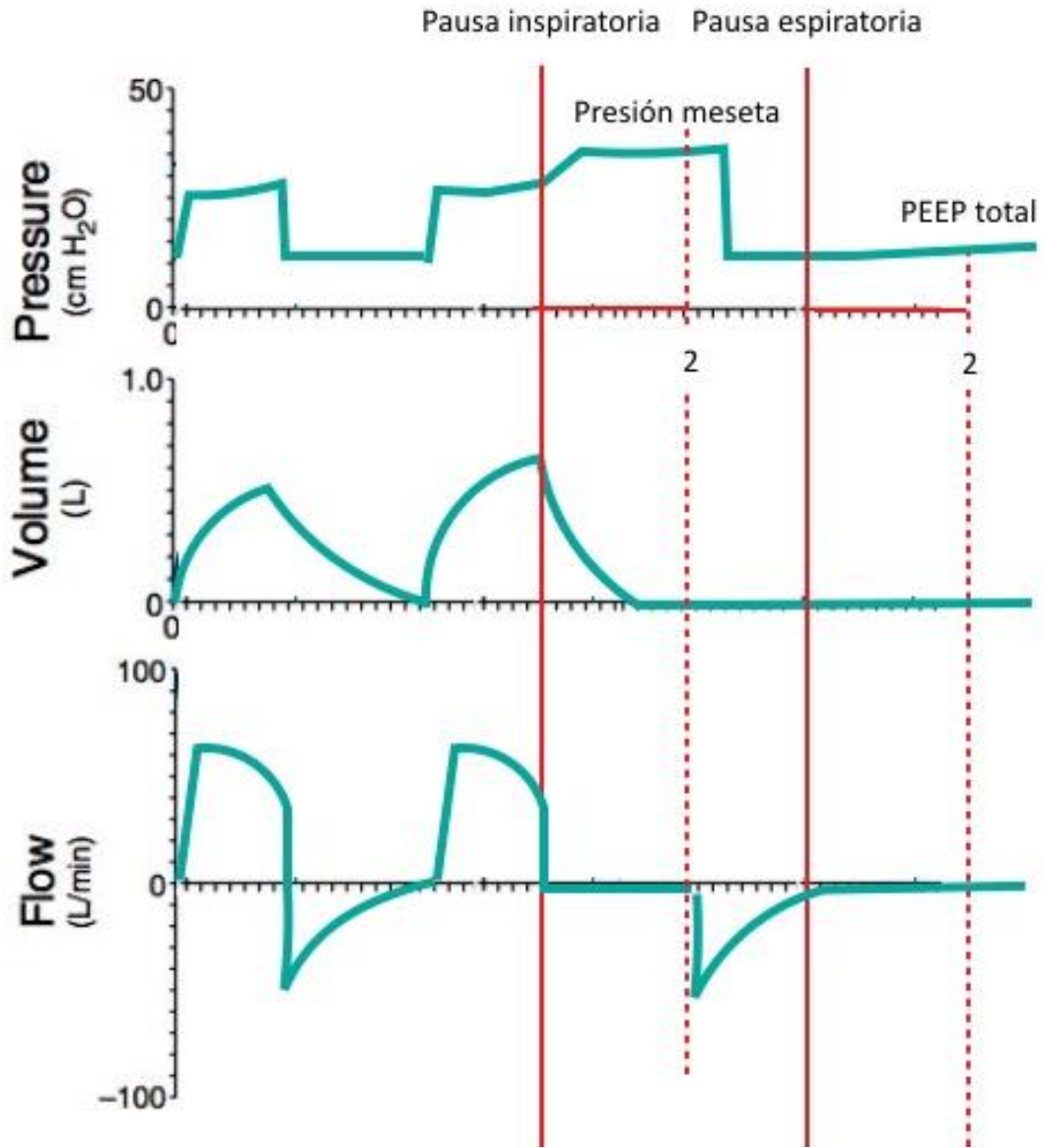
## 8.2 Medición de mecánica respiratoria, modo controlado por volumen.



Elaborado por: F. Montenegro y A. Romero

**Ilustración 2** Medición mecánica respiratoria, modo controlado por volumen.

### 8.3 Medición de mecánica respiratoria en pacientes con esfuerzo respiratorio espontáneo.



Elaborado por: F. Montenegro y A. Romero

**Ilustración 3** Medición mecánica respiratoria en pacientes con esfuerzo respiratorio espontáneo.