



Relación entre Intensidad de la Ventilación Mecánica y agravamiento de la disfunción multiorgánica por COVID-19

Dr. Raúl de Jesús Delgado Serrano¹,
Mijail Hernández Oliva²

Hospital Clínico Quirúrgico Docente Aleida Fernández Chardiet. Mayabeque. Cuba

RESUMEN:

Introducción: La Intensidad de la Ventilación Mecánica está reflejada por la Presión de Conducción Dinámica y el Poder Mecánico. Es un predictor de lesión pulmonar inducida por el ventilador y está asociada a la mortalidad.

Objetivo: Determinar si existe relación entre Intensidad de la Ventilación Mecánica y el Δ SOFA >0 (agravamiento) en los pacientes con COVID-19 en las 72 horas posteriores a la intubación.

Métodos: Universo de 35 pacientes, no se trabajó con muestra. Se empleó la prueba de chi cuadrado (χ^2) o test exacto de Fisher para comparar variables cualitativas; para las cuantitativas se empleó la prueba t de Student o U de Mann-Whitney. Se realizó una Regresión Logística Binaria Simple para encontrar relación de las variables con Δ SOFA dicotomizada para

Δ SOFA ≤ 0 y Δ SOFA >0 . La capacidad discriminativa de los modelos se evaluó mediante la Curva ROC.

Resultados: Presentaron SOFA >0 21 pacientes (60%). No se encontraron diferencias significativas de la Presión de Conducción entre ambos grupos (15 vs 18, U=94.00, z= -1.795, p=0.77). Fueron buenas predictoras de Δ SOFA >0 el Poder Mecánico (OR 3.421 [95% IC 1.510 a 7.750, p=0.003]) y el Volumen Tidal (OR 1.03 [95% IC 1.012 a 1.068], p=0.005). El Modelo Predictivo de Δ SOFA >0 en función del Poder Mecánico (AUC 0.888 [95% IC 0.775 a 1], p<0.001) mostró una buena capacidad discriminativa.

Conclusiones: El Poder Mecánico está relacionado con el agravamiento de la Disfunción Multiorgánica en pacientes sometidos a Ventilación Mecánica por COVID 19.

ABSTRACT:

Background: Intensity of Mechanical Ventilation is reflected by Driving Pressure and Mechanical Power. It is a predictor of Ventilator Induced Lung Injury and it can be associated with mortality.

Objective: Determine if there is relation between Intensity of Mechanical Ventilation and Δ SOFA >0 (worsening) in patients with COVID-19 at 72 h after intubation.

Methods: Universe formed by 35 patients, no sample. We used ji square test (χ^2) or Fisher's exact test to compare qualitative variables; for quantitative ones a t Student test or U Mann-Whitney test was employed. A Simple Logistic Regression Model was made in order to find relation between variables and Δ SOFA dichotomize in Δ SOFA ≤ 0 and Δ SOFA >0 . Discriminatory capacity of the models was tested by ROC Curve.

Results: 21 (60%) patients presented Δ SOFA >0 (worsening). No significant differences was founded between the two groups related to Driving Pressure (15 vs. 18, U=94.00, z= -1.795, p=0.77). Mechanical Power (OR 3.421 [95% CI 1.510 a 7.750, p=0.003]) and Volume Tidal (OR 1.03 [95% CI 1.012 a 1.068], p=0.005) were good predictors of Δ SOFA >0 . The Predictive Model of Δ SOFA >0 depending on Mechanical Power (AUC 0.888 [95% CI 0.775 a 1], p<0.001) showed a good discriminatory capacity.

Conclusions: Mechanical Power is related with worsening of Multi-Organ Dysfunction in patients mechanically ventilated with COVID-19.



INTRODUCCIÓN:

La Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) fue declarada como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020.¹ La presentación más grave de la enfermedad es el Síndrome Respiratorio Agudo Severo causado por el Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que se convirtió en una catástrofe mundial al provocar la sobrecarga y el colapso de los servicios médicos en la mayoría de los países. La terapéutica médica ha evolucionado rápidamente, sin embargo, la ventilación mecánica sigue siendo el principal pilar del manejo del paciente con COVID-19 severo.²

El principal objetivo del manejo ventilatorio del Síndrome de Distres Respiratorio Agudo es garantizar el intercambio de gas sin provocar daño adicional a los pulmones del paciente. La Ventilación Mecánica se asocia a serias complicaciones, en parte porque es administrada a pacientes con alto riesgo de compromiso respiratorio o cardiovascular. Estas complicaciones pueden relacionarse con el efecto mecánico directo de la presión intratorácica generada por el ventilador, sobredistensión de los alveolos, inflamación sistémica o estimulación neuronal. Muchas de las complicaciones pueden ser potencialmente evitadas o minimizadas. Este hecho es importante desde la perspectiva clínica y es un área investigativa fundamental en la actualidad.³

Las causas reconocidas de Lesión Pulmonar Inducida por el Ventilador incluyen: Presión, Volumen, Flujo y Frecuencia Respiratoria. La Presión de Conducción Dinámica, definida como la presión aplicada por el ventilador necesaria para entregar el Volumen Corriente, refleja la fuerza que reciben los pulmones en cada respiración. Todos estos factores mecánicos pueden considerarse partes de una sola entidad física: Poder Mecánico, el cual se define como la cantidad de energía por unidad de tiempo transferida desde el ventilador al sistema respiratorio; parte de esta energía actúa directamente sobre el tejido pulmonar donde puede causar daño.³

La Intensidad de la Ventilación Mecánica está reflejada por la Presión de Conducción Dinámica y el Poder Mecánico. El Síndrome de Disfunción Múltiple de Órganos puede definirse como la incapacidad de uno o más órganos para mantener su funcionamiento de manera espontánea, sin intervención. Entre los sistemas de evaluación de Disfunción Multiorgánica los más comúnmente usados son el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y el LODS (Logistic Organ Dysfunction Score).⁴

Al reportarse el SOFA en días predefinidos, nos permite comparar con la media de disfunción orgánica; mientras el Δ SOFA nos permite comparar la trayectoria de la disfunción orgánica a partir de la puntuación de base. El Δ SOFA refleja confiablemente las diferencias de mortalidad entre grupos. Describe los cambios en la disfunción de órganos a lo largo del tiempo. Se asocia fuertemente con la mortalidad y explica el 32 % de los efectos del tratamiento sobre la mortalidad.⁵

Resulta intuitivo que un agravamiento de la Disfunción Multiorgánica evaluada con la escala SOFA, se manifiesta en un aumento de la puntuación con respecto al estado previo, lo cual se traduce en un valor de Δ SOFA > 0.

Varios estudios han mostrado una asociación entre la Intensidad de la Ventilación Mecánica y la mortalidad en el Síndrome de Distres Respiratorio Agudo y específicamente en el Síndrome de Distres Respiratorio por COVID-19. Sin embargo, no existen estudios donde se evalúe la asociación entre estos predictores de Lesión Pulmonar Inducida por el Ventilador y el agravamiento de la Disfunción Multiorgánica en pacientes con COVID 19.

Por lo que se decidió realizar el presente trabajo con el objetivo de determinar si existe relación entre Intensidad de la Ventilación Mecánica y Δ SOFA > 0 (agravamiento) en los pacientes con COVID-19 a las 72 horas posteriores a la intubación.

METODO:

Tipo de Estudio: Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo en los pacientes ingresados con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Aleida Fernández Chardiet desde el 1/7/2021 hasta el 30/9/2021.

Universo: En el período que se realizó el estudio, ingresaron con el diagnóstico de neumonía por COVID-19 (PCR positivo) un total de 68 pacientes. El universo estuvo conformado por 35 casos que cumplieron con los criterios de inclusión exclusión. En este estudio no se trabajó con muestra.

- Criterios de Inclusión: Pacientes que requirieron Ventilación Mecánica Invasiva.
- Criterios de Exclusión: Pacientes fallecidos antes de las 72 h posteriores a la intubación. Pacientes que presenten información incompleta en las Historias Clínicas sobre las variables necesarias para el estudio.

Variables analizadas: Las variables recogidas fueron Edad, Sexo, Presión Pico (Pp), Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP), Presión de Conducción Dinámica (Δ P), Volumen Tidal (Vt), Frecuencia Respiratoria (Fr), Poder Mecánico (PM) y Delta SOFA (Δ SOFA).

Se calculó la Presión de Conducción Dinámica (Δ P) a partir de:

$$\Delta P = Pp - PEEP^6$$

El Poder Mecánico se calculó a partir de las fórmulas:

$$PM = 0,098 * Fr * (Vt/1000) * (Pp - \frac{1}{2} * \Delta P)^6 \text{ para modos ventilatorios controlados por volumen}$$

$$PM = 0,098 * (Vt/1000) * Fr * (\Delta P + PEEP)^6 \text{ para modos ventilatorios controlados por presión}$$

La variable de medición de la respuesta que se escogió fue Δ SOFA para el tercer día de Ventilación Mecánica y se categorizó en Δ SOFA > 0 y Δ SOFA \leq 0, correspondiéndose con el agravamiento o no de la Disfunción Multiorgánica, respectivamente.



El Δ SOFA para el tercer día de Ventilación Mecánica se calculó a partir de:

$$\Delta \text{SOFA} = \text{SOFA}_{\text{día3}} - \text{SOFA}_{\text{día1}}$$

SOFA_{día1}: SOFA registrado a las 24 h de ventilación mecánica
 SOFA_{día3}: SOFA registrado a las 72 h de ventilación mecánica

Recolección de la Información: Los datos fueron recogidos de las Historias Clínicas. Para lo que se creó una planilla de recolección de datos. Las variables demográficas y parámetros ventilatorios fueron recogidos en la primera hora tras la intubación y ventilación mecánica y la variable SOFA a las 24 y 72 horas posteriores a la ventilación. Luego fueron digitalizados en una computadora en el programa Excel.

Procesamiento y Análisis estadístico: Los datos recogidos fueron procesados en el programa SPSS Statistics versión 25. Las variables cualitativas fueron resumidas en frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se representaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según se cumpliera la hipótesis de normalidad o no (prueba de Kolmogorov-Smirnov). La información fue presentada en tablas de dos entradas.

Para identificar relación entre las variables cualitativas estudiadas se confeccionaron tablas de contingencias y se obtuvo el valor de la prueba estadística de χ^2 o el test exacto de Fisher según correspondió. La comparación de variables cuantitativas se realizó con la prueba t de Student y U de Mann Whitney respectivamente, según la distribución de las variables. Se estableció un intervalo de confianza para los resultados del 95%, con un nivel de significación asintótica bilateral de $p=0,05$.

Se realizó una Regresión Logística Binaria Simple para cada una de las variables cuantitativas, que difirieron significativamente, para comprobar cuales se relacionaron de forma independiente con Δ SOFA dicotomizada para Δ SOFA ≤ 0 y SOFA > 0 ; empleando el método de introducir. Se consideró que existía riesgo cuando el OR ajustado y el límite inferior de su IC eran mayores que 1 con una $p < 0,05$.

La capacidad discriminativa de los modelos de Regresión Logística se evaluó mediante la Curva ROC y el área bajo la curva.

Aspectos Éticos: La investigación fue sometida a revisión, valoración y aprobación por el Comité de Ética del Hospital. Se garantizó la protección de la confidencialidad y el anonimato de los pacientes cuyos documentos clínicos fueron utilizados en esta investigación

RESULTADOS:

De los 35 pacientes el 74.3% (26) fueron hombres y el 25.7% (9) mujeres. Presentaron Δ SOFA > 0 el 60% (21) y Δ SOFA ≤ 0 el 40% (14). No existieron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al sexo o edad de los pacientes. No hubo diferencias significativas con respecto a la Presión de Conducción entre ambos grupos (15 vs 18, U=94.00, z= -1.795, p=0.77).

Existieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al Volumen Tidal (417[\pm 26] vs 462 [\pm 39]), diferencia de medias de -45.47 (95% IC [-69.47 a -21.47]), t (33) = -3.855, p =0.001); el Poder Mecánico (11.62 [\pm 1.28] vs 14,34[\pm 2.14]), diferencia de medias de -2.72 (95 % IC [-4.02 a -1.42]), t (33) = -4.25, p< 0.001); y Frecuencia Respiratoria (medianas: 15 vs 16), U= 79.00, Z= -2.394, p = 0.022). (Tabla 1.)

Tabla 1. Comparación de las variables registradas en función del Δ SOFA

	Variables	(N=35)	Δ SOFA ≤ 0 (n=14)	Δ SOFA > 0 (n=21)	p
Sexo	Masculino(%)	26(74.3%)	11(78.6%)	15(71.4%)	0.317
	Femenino(%)	9(25.7%)	3(21.4%)	6(28.6%)	0.433
	Edad(años) *	60(\pm 16)	56(\pm 15)	63(\pm 17)	0.252
	Presión Pico(cmH ₂ O)*	28(\pm 4)	28(\pm 4)	29 (\pm 4)	0.206
	Volumen Tidal(ml)*	444(\pm 41)	417(\pm 26)	462(\pm 39)	0.001
	Poder Mecánico(J/min)*	13.25(\pm 2.27)	11.62(\pm 1.28)	14,34(\pm 2.14)	< 0.001
	PEEP(cmH ₂ O)**	10(9-13)	11(9-13)	10(8-13)	0.561
	Fr(resp/min)**	15(15-16)	15(14-15)	16(15-16)	0.022
	Δ P(cmH ₂ O)**	17(15-21)	15(14-18)	18(16-20)	0.77

Leyenda: * media (\pm desviación estándar)** mediana (rango intercuartílico 25%-75%), PEEP: Presión Positiva al Final de la Espiración, Fr: Frecuencia Respiratoria

Fuente: Historias Clínicas



De las variables significativamente diferentes, sólo fueron buenas predictoras de Δ SOFA > 0, el Poder Mecánico (OR 3.421, 95 % [1.510 a 7.750, p= 0.003]) y el Volumen Tidal (OR 1.03, 95 % IC [1.012 a 1.068], p= 0.005) (Tabla 2.). Para el modelo con la variable independiente Poder Mecánico el valor de R^2 de Cox y Snell fue de 0.417; o sea, un valor de Δ SOFA > 0 depende en un 41.7 % de la variación del Poder Mecánico.

Tabla 2. Regresiones Logísticas Binarias para cada variable independiente con respecto a Δ SOFA dicotomizada (Δ SOFA \leq 0 o Δ SOFA > 0).

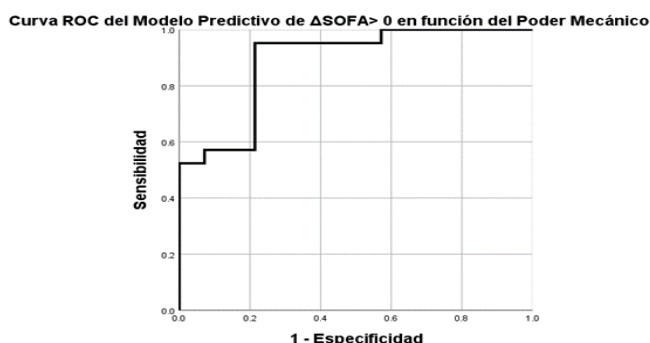
Variables	B*	E.T	Wald	gl	Sig. †	Exp(B) ‡	95% IC Exp(B)	
							Inferior	Superior
Poder Mecánico	1.230	0.417	8.689	1	0.003	3.421	1.510	7.750
Volumen Tidal	0.039	0.014	7.778	1	0.005	1.039	1.012	1.068
Frecuencia Respiratoria	0.716	0.371	3.713	1	0.054	2.046	0.988	4.237

Leyenda: B*: coeficientes estimados del modelo de regresión logística que expresa la probabilidad de Δ SOFA > 0 en función de cada variable, Sig.†: significación estadística, Exp(B) ‡: Odds Ratio (OR) independiente para cada variable

Fuente: SPSS Statistics

La probabilidad de Δ SOFA > 0 aumenta en un 3.421 % por cada unidad en que se incrementa del Poder Mecánico. Se evaluaron los Modelos de Regresión Logística mediante la Curva ROC. El Área Bajo la Curva (AUC) del Modelo Predictivo de Δ SOFA > 0 en función del Poder Mecánico (Fig.1.) (AUC 0.888, 95 % IC [0.775 a 1], p < 0.001) evidencia una buena capacidad discriminatoria y un buen poder predictivo.

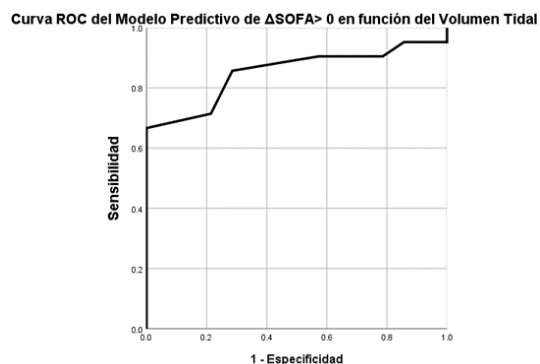
Fig. 1. Curva ROC para Modelo en función del Poder Mecánico



Fuente: SPSS Statistics

El Modelo Predictivo de Δ SOFA > 0 en función del Volumen Tidal (Fig.2.) también tiene una buena capacidad discriminatoria (AUC 0.852, 95 % IC [0.722 a 0.982], p < 0.001).

Fig. 2. Curva ROC para Modelo en función del Volumen Tidal



Fuente: SPSS Statistics



DISCUSION:

En el estudio sobre pacientes con COVID-19 en el Reino Unido se evaluaron 633 pacientes admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos que requirieron ventilación mecánica invasiva. Fueron hombres el 76 % y la edad promedio estuvo entre 51 y 66 años.⁷ Otro estudio donde se recoge la edad de pacientes ventilados con COVID⁸, muestra una edad media de 63 años, en este fueron hombres el 77.2 %. En un estudio en Andorra y España, con 742 pacientes ventilados, la mediana de la edad fue 64, con 504 hombres para un 68 %.⁹ En ninguno de estos trabajos, ni en el nuestro se encontraron diferencias significativas en cuanto a la distribución del sexo con respecto a los grupos en que se distribuyeron los pacientes.

Los parámetros ventilatorios registrados en los estudios antes referidos, se comportaron: frecuencia respiratoria (media de 18.8 resp/min), la Presión Pico (media de 26 cmH₂O) oscilando entre 23 cmH₂O y 30cmH₂O. La PEEP media de 10 cmH₂O, variando entre 8 cmH₂O y 12 cmH₂O.⁷ En otro estudio la PEEP mediana fue de 12 (10 a 14) y la Presión de Conducción de 12 (9-14)⁸. La mediana de la frecuencia respiratoria en la investigación realizada por Ferrando y col. fue de 24 (20-30) y la Presión de Conducción máxima registrada fue de 15 como mediana y un rango (12-19)⁹

Como puede observarse, en estos trabajos la PEEP prefijada a los pacientes en general no varió mucho respecto a los valores empleados por nosotros. Sin embargo, la Presión de Conducción fue muy por debajo de la registrada en nuestro estudio. Esto se debe a que nosotros evaluamos la Presión de Conducción Dinámica, a partir de la Presión Pico, como componente de la Intensidad de la Ventilación Mecánica; en dichos estudios se evaluó la Presión de Conducción en función de la Presión Meseta.

Se han realizado varios estudios para determinar asociación entre Presión de Conducción y Poder Mecánico y mortalidad en pacientes con Síndrome de Distres Respiratorio Agudo antes de la Pandemia de COVID 19. En uno llevado a cabo por Guerin y col. con un total de 787 pacientes la media de la frecuencia respiratoria fue de 27 (± 6), el volumen tidal de 397 (± 76), la presión de conducción promedio de 13 (± 4) y el poder mecánico de 13.4 (± 5)¹⁰; tanto la Presión de Conducción como el Poder Mecánico se asociaron a un incremento de la mortalidad. Sin embargo, en el trabajo de Coppola y col. no se encontró asociación entre Poder Mecánico y mortalidad en UCI, ya que no se encontraron diferencias significativas de esta variable entre el grupo de fallecidos (14.03) y sobrevivientes (14.97)¹¹. En ambas investigaciones la PEEP mediana fue de 10, similar a la reportada entre los pacientes con SDRA por COVID 19.^{7, 8, 9}

Resulta notable la elevada frecuencia respiratoria registrada en los estudios de Ferrando y col. y Guerin y col. muy por encima de la media del resto de los trabajos, incluyendo el nuestro.

El trabajo de Yildirim y col. se evalúa el efecto de la Presión de Conducción en el SDRA por COVID 19 en 58 pacientes. Entre el grupo de sobrevivientes y fallecidos no hubo diferencias significativas en cuanto a la PEEP empleada; si hubo una diferencia significativa en cuanto a la mortalidad para el día 28 entre los grupos con Presión de Conducción de 15 (12-17) vs 19 (14-22); siendo mayor en el grupo con la ΔP más alta.¹²

En nuestra investigación no hubo diferencias significativas entre el grupo de pacientes con agravamiento de la Disfunción Multiorgánica ($\Delta SOFA > 0$) y los que no empeoraron clínicamente ($\Delta SOFA \leq 0$) con respecto a la Presión de Conducción

En una investigación realizada por Boscolo y col. también se encontró relación directa entre la Presión de Conducción y la mortalidad en pacientes intubados con COVID-19, demostrándose una asociación lineal entre ambas variables. También se evidenció que el volumen tidal no se asoció con un riesgo incrementado de muerte.¹³

En nuestra investigación, sin embargo, se encontró una significativa asociación entre el volumen tidal y el agravamiento de los pacientes; siendo este de entre todas las variables a partir de las cuales se calcula el Poder Mecánico, la de mejor asociación independiente. Hay que señalar que los pacientes que entraron en nuestro estudio recibieron un volumen tidal, como promedio, ligeramente superior al registrado en los trabajos anteriormente analizados, aunque siempre se mantuvo en el rango establecido de Ventilación Protectora (4 - 6 ml/Kg de Peso Ideal).

La asociación entre la intensidad de la ventilación mecánica y la mortalidad se ha investigado tanto en pacientes con SDRA por COVID 19 como por otras causas. En el trabajo de Urner y col. se estudiaron 13408 pacientes, la presión pico promedio fue de 20 (14-25), ΔP dinámica de 13 (9-17) Poder Mecánico de 11 (8-16). Se encontró que un aumento significativo del riesgo de muerte se asoció a un incremento diario de la Presión de Conducción o el Poder Mecánico.¹⁴

En el trabajo de Schujit y col. la Presión Pico fue de 27 (24.2-30), ΔP de 14 (12-16) y Poder Mecánico de 18.5 (15.5-22.2), la frecuencia respiratoria prefijada de 22 (20-24). El Poder Mecánico se asoció de manera independiente a la mortalidad para el día 28, sin embargo, la Presión de Conducción no.⁶ Similar a como sucedió con nuestra población de estudio respecto al agravamiento de la Disfunción Multiorgánica.

La principal fortaleza de nuestro estudio es que se realizó en una única Unidad de Cuidados Intensivos, por lo que no hubo variabilidad en los protocolos de Ventilación Mecánica, resultando en uniformidad de la práctica clínica. Esto nos permite descartar influencias externas. Otra fortaleza fue que las variables estudiadas se ajustaron a una adecuada revisión para determinar asociación teórica, antes de llevar a la práctica los modelos logísticos.



La principal limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño de la población; lo cual no nos permite generalizar los resultados alcanzados.

La conclusión a la que podemos arribar con el presente estudio es: El Poder Mecánico está relacionado con el agravamiento de la Disfunción Multiorgánica en pacientes sometidos a Ventilación Artificial Mecánica por COVID 19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* [internet]. 2021 Jun [cited 2021 Sep];26(3):107-108. Disponible en: doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536.
2. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J* [internet]. 2021 May[cited 2021 Apr];97(1147):312-320. Disponible en: doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
3. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, Maiolo G, Collino F, Romitti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med* [internet]. 2017 Jul [cited 2021 Oct];5(14):286. Disponible en: doi: 10.21037/atm.2017.07.08.
4. Irwin RS, Lilly CM, Mayo PH, Rippe JM, editors. *Intensive Care Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
5. de Grooth HJ, Geenen IL, Girbes AR, Vincent JL, Parienti JJ, Oudemans-van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care* [internet]. 2017 Feb 24 [cited 2020 Nov];21(1):38. Disponible en: doi: 10.1186/s13054-017-1609-1.
6. Schuijt MTU, Schultz MJ, Paulus F, Serpa Neto A; PRoVENT-COVID Collaborative Group. Association of intensity of ventilation with 28-day mortality in COVID-19 patients with acute respiratory failure: insights from the PRoVENT-COVID study. *Crit Care*[internet]. 2021 Aug 6[cited 2021 Jul];25(1):283. Disponible en: doi: 10.1186/s13054-021-03710-6.
7. Patel BV, Haar S, Handslip R, Auepanwiriyakul C, Lee TM, Patel S, et al. Natural history, trajectory, and management of mechanically ventilated COVID-19 patients in the United Kingdom. *Intensive Care Med* [internet]. 2021 May [cited 2021 Sep];47(5):549-565. Disponible en: doi: 10.1007/s00134-021-06389-z.
8. Lascarrou JB, Gaultier A, Soumagne T, Serck N, Sauneuf B, Piagnerelli M; COVADIS study group. Identifying Clinical Phenotypes in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Related to COVID-19: The COVADIS Study. *Front Med (Lausanne)* [internet]. 2021 Mar 11 [cited 2021 Jul]; 8:632933. Disponible en: doi: 10.3389/fmed.2021.632933.
9. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E; COVID-19 Spanish ICU Network. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* [internet]. 2020 Dec [cited 2021 Jul];46(12):2200-2211. Disponible en: doi: 10.1007/s00134-020-06192-2.
10. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM; investigators of the Acurasys and Proseva trials. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care*[internet]. 2016 Nov 29[cited 2020Dec] ;20(1):384. Disponible en: doi: 10.1186/s13054-016-1556-2.
11. Coppola S, Caccioppola A, Froio S, Formenti P, De Giorgis V, Galanti V, et al. Effect of mechanical power on intensive care mortality in ARDS patients. *Crit Care* [internet]. 2020 May 24 [cited 2021 Oct];24(1):246. Disponible en: doi: 10.1186/s13054-020-02963-x.
12. Yildirim S, Cinleti BA, Saygili SM, Senel E, Ediboglu O, Kirakli C. The effect of driving pressures in COVID-19 ARDS: Lower may still be better as in classic ARDS. *Respir Investig* [internet]. 2021 Sep [cited 2021 Oct] ;59(5):628-634. Disponible en: doi: 10.1016/j.resinv.2021.06.002.
13. Boscolo A, Sella N, Lorenzoni G, Pettenuzzo T, Pasin L, Pretto C; COVID-19 VENETO ICU Network. Static compliance and driving pressure are associated with ICU mortality in intubated COVID-19 ARDS. *Crit Care*[internet]. 2021 Jul 28[cited 2021 Sep];25(1):263. Disponible en: doi: 10.1186/s13054-021-03667-6.
14. Urner M, Jüni P, Hansen B, Wettstein MS, Ferguson ND, Fan E. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study. *Lancet Respir Med* [internet]. 2020 Sep [cited 2020Nov];8(9):905-913. Disponible en: doi: 10.1016/S2213-2600(20)30325-8.