



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
MEDICINA CRÍTICA

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR. MARIO SHAPIRO"

**"Relación entre intubación temprana y días de ventilación mecánica en pacientes críticamente enfermos con neumonía por COVID-19"**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA**

PRESENTA:

**DR. FRANCISCO JAVIER GONZÁLEZ MORENO**

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES

**DR. ALFREDO AISA ÁLVAREZ**

PROFESORES DEL CURSO:

**DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO**

**DRA. JANET SILVIA AGUIRRE SÁNCHEZ**

**DR. RODRIGO CHAIRES GUTIERREZ**

**REGISTRO DE TESIS: ABC-21-06.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS**



---

**DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA**  
**TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA**



---

**DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO**  
**DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA CRITICA**



---

**DR. ALFREDO AISA ÁLVAREZ**  
**ASESOR DE TESIS**

## **DEDICATORIA**

A mi madre, Guadalupe, que me ha enseñado el valor del trabajo y la determinación para seguir mis sueños. Por todo el apoyo incondicional que me ha brindado en mi vida personal y académica.

A mi padre, Francisco, que me invitó a no rendirme nunca y seguir adelante a pesar de las adversidades y a tener esa pizca de humor para seguir adelante.

A mi abuela, Guadalupe, que me ha cuidado desde pequeño y ha aportado inspiración para continuar mi desarrollo personal.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Alfredo Aisa que como mi asesor me ha brindado su confianza y enseñanza, para este trabajo y en mi formación como sub

A la Dra. Aguirre y el Dr. Franco que especialmente en este año, han depositado plena confianza en todos los residentes y en el trabajo que realizamos día a día. Así como la orientación para seguir creciendo como especialistas y en la toma de decisiones que fue crucial en este año.

A mis compañeros de residencia del mismo año, de años previos y de años subsecuentes, que de todos ellos he aprendido y me han ayudado a impulsar mi motivación para seguir aprendiendo y trabajando.

## ÍNDICE

<b>1. Portada</b>	<b>1</b>
<b>2. Hoja de Autorización de Tesis</b>	<b>2</b>
<b>3. Dedicatoria</b>	<b>3</b>
<b>4. Agradecimientos</b>	<b>4</b>
<b>5. Índice</b>	<b>5</b>
<b>6. Resumen</b>	<b>6</b>
<b>7. Introducción</b>	<b>7</b>
<b>8. Justificación</b>	<b>15</b>
<b>9. Pregunta de Investigación</b>	<b>16</b>
<b>10. Hipótesis</b>	<b>17</b>
<b>11. Objetivo</b>	<b>18</b>
<b>12. Diseño y Metodología</b>	<b>19</b>
<b>13. Criterios</b>	<b>20</b>
<b>14. Definición Operacional</b>	<b>21</b>
<b>15. Análisis estadístico</b>	<b>25</b>
<b>16. Consideraciones Éticas</b>	<b>26</b>
<b>17. Cronograma de actividades</b>	<b>27</b>
<b>18. Resultados</b>	<b>28</b>
<b>19. Discusión</b>	<b>31</b>
<b>20. Conclusión</b>	<b>32</b>
<b>21. Bibliografía</b>	<b>33</b>

## **RESUMEN**

En diciembre 2019 en Wuhan, China, se reportó un brote del novedoso coronavirus denominado Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV2) que ha provocada una pandemia en la actualidad, enfermedad denominada COVID-19.

A partir de este reporta se han descrito las características generales como los síntomas iniciales, evolución y requerimiento hospitalaria así como de terapia intensiva para soporte orgánico como ventilación mecánica.

Se ha descrito la fisiopatología y las diferencias clínicas respecto a los pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva Aguda, patología similares en cuanto a los criterios diagnósticos pero respecto al comportamiento clínica y de mecánica ventilatoria, es muy distinto en los pacientes con neumonía por COVID-19.

Este grupo de pacientes cursa con una respuesta reducida a la hipoxemia por mecanismo de compensación ventilatoria y alteraciones a la aferencia de señales de hipoxemia lo que condiciona disminución en la sensación de disnea.

No existen criterios actuales para determinar a que pacientes se deberá iniciar ventilación mecánica o el momento oportuno para intubación traqueal.

Por lo anterior se realizará un estudio observacional, descriptivo, para evaluar el beneficio en la intubación temprana en pacientes ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos y sus posibles complicaciones.

## **INTRODUCCIÓN**

En diciembre 2019 en Wuhan, China, se reportó un brote del novedoso coronavirus denominado Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV2) que ha provocado una pandemia en la actualidad, enfermedad denominada COVID-19.<sup>1</sup>

Más del 80% de los casos confirmados reportan una enfermedad febril leve, sin embargo, entre el 14 y el 17% de los casos confirmados, desarrollan COVID-19 grave con síndrome de dificultad respiratoria aguda que amerita incrementar el soporte ventilatorio y de oxígeno.<sup>2</sup>

Al igual que otros grupos de pacientes con el síndrome de dificultad respiratoria aguda, los pacientes con graves COVID-19 es probable que se consideren para una intubación traqueal de emergencia y la ventilación mecánica para apoyar la posible recuperación de su enfermedad.<sup>3</sup>

El concepto de “baby lung” fue descrito en 1987, cuando el análisis cuantitativo en tomografía computarizada, en pacientes con SIRPA severo, la cantidad de tejido pulmonar ventilable en un adulto era similar a la de un niño de 6 años. Región ubicada en zonas no dependientes (paraesternal en supino) y las densidades radiológicas en las zonas dependientes (paravertebral y posterior en supino). Dicho concepto, permitió introducir la posición prono como tratamiento en pacientes con SIRPA, con resultado de mejoría en la oxigenación y reducción de PaCO<sub>2</sub><sup>4</sup>

Este modelo se mantuvo razonablemente sin cambios hasta la era de COVID-19. A pesar de que varios pacientes con COVID cumplen criterios que caracterizan al SIRPA (por PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, infiltrados bilateral en radiografía de tórax), muchos autores consideran un SIRPA atípico, ya que al inicio se presenta con una mecánica ventilatoria y distensibilidad normales. No se sabe si el pulmón de pacientes con COVID-19 evoluciona a “pulmón de bebé” solo por progresión de la enfermedad o por un tratamiento inadecuado en ausencia de intervenciones. En la actualidad, se considera un modelo funcional dinámico sujeto a lo largo del tiempo y no un modelo anatómico estático.<sup>5</sup>

## **HIPOXEMIA**

Posterior al reporte de los primeros casos de neumonía por SARS-CoV2 en Wuhan, China, se observó una cantidad significativa de pacientes con hipoxemia sin signos de dificultad



respiratoria e incluso, sin disnea. Este fenómeno es conocido como hipoxemia silente o “Hipoxemia feliz”.<sup>6</sup>

Se han buscado diversos factores que explican por qué las lecturas de oxígeno y la falta de disnea en pacientes con COVID-19 son desconcertantes para los médicos, incluyendo el efecto de la hipoxia en los centros respiratorios, el efecto de la PaCO<sub>2</sub> en la respuesta ventilatoria a la hipoxia, el umbral de hipoxia que precipita la disnea, la precisión limitada de la SpO<sub>2</sub> por debajo del 80%, los cambios en la curva de disociación de oxígeno, la tolerancia de niveles bajos de oxígeno y la definición de hipoxemia. Tobin et al. reportó 3 casos con “hipoxemia feliz” con paO<sub>2</sub> entre 36-45mmHg y paCO<sub>2</sub> 34-41mmHg sin incremento en la ventilación alveolar.<sup>7</sup>

A pesar de lo anterior, se sabe que la hipoxemia menor a 85% es una situación que amenaza la vida. En pacientes con COVID-19 se ha encontrado asociación independiente entre la hipoxemia y la mortalidad intrahospitalaria y es un predictor de requerir tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).<sup>8</sup>

La oximetría de pulso (SpO<sub>2</sub>) debe ser interpretada con precaución en pacientes con COVID-19, ya que, la curva de disociación de la hemoglobina parece desplazarse hacia la izquierda debido a alcalosis respiratoria por taquipnea y/o hiperpnea. Lo explicaría que la SpO<sub>2</sub> puede verse conservada ante una PaO<sub>2</sub> baja.<sup>9</sup>

La hipoxemia en la infección temprana por SARS-CoV2 es principalmente causada por alteración en la relación ventilación/perfusión (V/Q). Se genera edema intersticial local donde se concentra el estrés y la tensión que, en imagen, se observa como opacidades en vidrios deslustrado y consolidación.<sup>10</sup>

La persistencia de flujo sanguíneo elevado a alveolos no ventilados para deberse al fallo en el mecanismo de vasoconstricción pulmonar en respuesta a la hipoxia.<sup>11</sup>

Se desconoce si esta alteración es debida a la liberación de vasodilatadores endógenos (bradicininas, prostaglandina y citoquinas) asociadas al proceso inflamatorio o si es debido a otros mecanismos aún no definidos.<sup>12</sup>

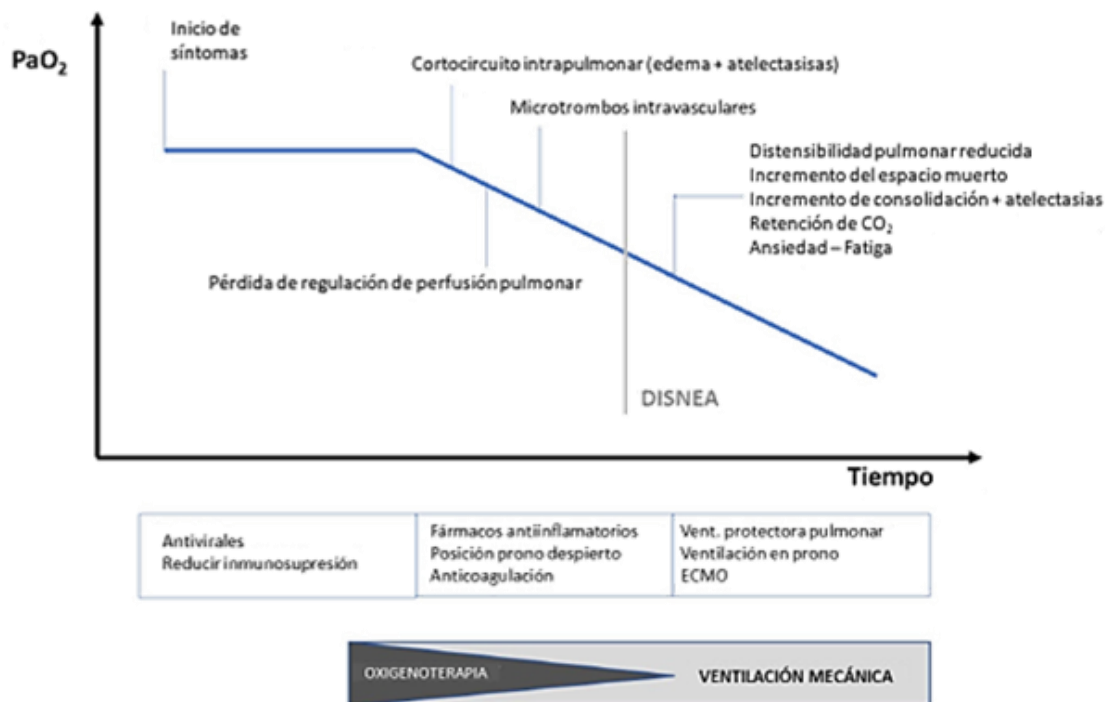
Se ha observado vasoplejia que influye en la pérdida de la regulación pulmonar, posiblemente inducido por el cizallamiento entre las estructuras pulmonares, como parte del espectro de la lesión pulmonar auto-inducida por el paciente (P-SILI).<sup>13</sup>

La presencia de microtrombos intravasculares, es otro mecanismo de hipoxemia en COVID-19, es debido a la formación de moléculas procoagulantes en presencia de Interleucina-6 (IL-6)-

También se ha observado coagulación intravascular diseminada en pacientes con enfermedad severa, mediado por la liberación endotelial de factor tisular y la activación de factores de

coagulación VII y XI. EN muchos pacientes se ha observado elevación en niveles de Dímero D, lo que traduce en formación de coágulos, por lo tanto, los niveles de Dímero D al ingreso se utilizan para predecir mortalidad intrahospitalaria en COVID-19.<sup>14</sup>

Se ejemplifica en la siguiente figura, los mecanismo de hipoxemia en COVID-19.



**Fig1. Mecanismos de hipoxemia en COVID-19. Dhont et al. The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. Respiratory Research (2020) 21:198.**

En estudios iniciales sobre “hipoxemia feliz”, *Gattinoni et al.* describió en 16 pacientes con neumonía por COVID-19, bajo ventilación mecánica, un rasgo clínico característico que difería del cuadro típico de los pacientes con SIRPA, se trata de la disociación entre la mecánica pulmonar relativamente bien conservada y la gravedad de la hipoxemia. Se identificó que estos 16 pacientes presentaban una distensibilidad pulmonar de 50.2 +/- 14.3ml/cmH<sub>2</sub>O asociado a una fracción de cortocircuitos de 0.50 +/- 0.11. Distensibilidad relativamente alta indica un volumen pulmonar bien preservado que contrasta con lo esperado en un SIRPA severo.<sup>15</sup>

Se han reportado hipótesis acerca de la disminución en la respuesta a la hipoxemia. Se ha propuesto un proceso inflamatorio mediado por el SARS-CoV2 sobre el núcleo del tracto solitario, estructura del sistema nervioso central, en el bulbo raquídeo medial dorsal, encargado del control de los nervios craneales VII, IX y X. Dichos nervios craneales se encargan de la aferencia visceral (nervio craneal X) y la aferencia de quimiorreceptores y barorreceptores (nervio craneal IX), estructuras importantes para la regulación en la función cardiovascular, respiración, motilidad gastrointestinal e inmunomodulación. Por lo anterior, la hipótesis es que la inflamación del núcleo del tracto solitario, mediada por SARS-CoV2, condiciona menor eficiencia en la transmisión aferente de la información de los quimiorreceptores del bulbo carotídeo que normalmente incrementan la frecuencia respiratoria y la presión arterial ante la disminución de la presión parcial de oxígeno en la sangre. Esta puede ser la razón de la presentación clínica de la COVID-19 de una respiración casi normal en presencia de una hipoxemia grave.<sup>16</sup>

## **INTUBACIÓN TEMPRANA**

Un posible explicación a la hipoxemia severa en pacientes con pulmones distensibles, es la pérdida de la regulación de la perfusión pulmonar y la vasoconstricción hipóxica. En este caso, el aumento en la oxigenación por PEEP y/o posición prono no se debe al reclutamiento pulmonar, mecanismo en SIRPA, si no, que es el resultado de la redistribución de la perfusión pulmonar en respuesta a la presión positiva y/o fuerzas gravitacionales. Debemos considerar en pacientes que son tratados con presión positiva no invasiva y quienes presentan signos de esfuerzo respiratorio excesivo, la intubación se debe priorizar y evitar presiones negativas intratorácicas excesivas debido a P-SILI.<sup>15</sup>

La primera respuesta clínica es incrementar el porcentaje de FiO<sub>2</sub> que puede resultar efectivo al principio. Si es insuficiente se deberá otorgar apoyo no invasivo (cánulas nasales de alto flujo (CNAF), o ventilación no invasiva). Sin embargo, si el impulso respiratorio no reduce a pesar de estas maniobras, puede generar incremento en las presiones intrapulmonares, flujo vascular y fuga de líquidos. En este caso se produce un daño progresivo de la función pulmonar debido a P-SILI. La intubación temprana, la sedación efectiva y/o la parálisis muscular puede interrumpir este ciclo.<sup>17</sup>

Respecto al uso de CNAF, Roca et al. en 2016, describieron un índice de predicción de éxito en pacientes con neumonía e insuficiencia respiratoria hipoxémica expresado como la relación entre la Frecuencia respiratoria y la  $SaO_2/FiO_2$ , descrito como Índice de ROX (IROX). Identificaron un punto de corte de  $ROX \geq 4.88$  a las 12 horas de inicio de la terapia con CNAF con significativamente menor riesgo de requerir ventilación mecánica.<sup>18</sup>

Posteriormente, el mismo grupo de trabajo, publicó los resultados de validación ante el uso del índice de ROX para predecir el éxito de uso de CNAF para reducción el riesgo de ventilación mecánica. En este estudio describieron que los cortes de  $\leq 2.85$ ,  $\leq 3.47$  y  $\leq 3.85$  a las 2, 6 y 12 horas, respectivamente, fueron predictores de falla a la terapia con CNAF.<sup>19</sup>

El índice de ROX fue descrito previo a la pandemia de COVID-19 pero recientemente ha ganado importancia ante la escasas de ventiladores mecánicos como predictor de que pacientes realmente requieren la ventilación invasiva y cuales podrían tener mejor resultado con la CNAF. Por lo anterior, se realizó un estudio retrospectivo en un solo centro hospitalario en el cual se evaluó el índice de ROX a las primera 4 horas del inicio de la CNAF en pacientes con insuficiencia respiratoria hipóxica relacionada a infección por COVID-19. Encontraron que el índice de ROX a las 4 horas de inicio de CNAF es un marcador útil y fácil de utilizar para evaluar la respuesta ventilatoria y puede ayudar a identificar a los pacientes que fallan a la terapia con CNAF y así no retrasar la intubación y ventilación mecánica.<sup>20</sup>

Existen terapias que se han instituido en este grupo de pacientes donde el aporte de oxígeno es insuficiente. Una de estas terapia es la posición prono en pacientes no intubados, ya que se sabe que en pacientes intubados es una técnica que ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con ARDS. Se ha investigado este efecto en pacientes con neumonía por COVID-19 y se encontró que alrededor del 63% toleraron la posición prono despiertos por al menos 3 horas continuas, pero solo en el 25% se observó incremento en la oxigenación y en la mitad de ellos, la respuesta fue sostenida.<sup>21</sup>

En una cohorte prospectiva se evaluaron 56 pacientes que requirieron aporte de oxígeno o algún dispositivo no invasivo, en posición prono en vigilia. La duración mínima fue de 3 horas. Se realizó una medición en supino, posterior a 10min de posición prono y por último 1 hora posterior a resupinación. Se observó mejoría en la oxigenación ( $PaO_2/FiO_2$  185 en supino vs  $PaO_2/FiO_2$  285), sin embargo, el efecto se mantuvo tan solo en la mitad de los pacientes a la supinación. Dentro de las limitaciones de este estudio fue la falta de aleatorización y la inclusión

de pacientes tanto con ventilación no invasiva y aquellos con solo aporte de oxígeno que puede modificar los efectos de la posición prono ya que el soporte ventilatorio no invasivo podría corregir más rápido la hipoxemia, además, de la falta de evaluación de otros resultados como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica y estancia en la UCI.<sup>22</sup>

Se ha observado que la pronación en paciente despierto con cánulas nasales de alto flujo tampoco ha demostrado beneficio en pacientes con neumonía por COVID-19 ya que no reduce el riesgo de intubación y solo se retrasa la intubación en el 40-50% con cánulas nasales de alto flujo y pronación en vigilia.<sup>23</sup>

La programación de la ventilación mecánica se sugiere un objetivo reducido de PEEP 8-10 cmH<sub>2</sub>O y volumen corriente 6-8ml/kg de peso predicho ante la distensibilidad pulmonar relativamente normal a inicio de la infección por SARS-CoV2 con bajo riesgo de VILI. Sin embargo en etapas avanzadas de la infección (inflamación no controlada, trombogénesis local, sobrecarga de ventrículo derecho y disfunción orgánica) es aconsejable aplicar una estrategia de protección pulmonar más convencional con mayor PEEP ( $\leq 15$  cmH<sub>2</sub>O) y volumen corriente más bajo (6ml/kg de peso predicho) y posición prono mientras se minimiza el consumo de oxígeno.<sup>17</sup>

Gattinoni et al, hipotetizaron diferentes patrones de presentación en los pacientes con neumonía por COVID-19, de acuerdo a la interacción entre la severidad de la infección, respuesta del huésped, comorbilidades, respuesta ventilatoria a la hipoxemia y el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad a la atención hospitalaria. La interacción de estos

factores desarrollaron un espectro relacionado con el tiempo dentro de dos “fenotipos” primarios; tipo L, es decir, de baja elastancia, baja relación V/Q, bajo peso pulmonar y baja capacidad de reclutamiento; el tipo H, es decir, alta elastancia, alta relación ventilación-perfusión, alto peso pulmonar y alta capacidad de reclutamiento. Mencionan una transición de Tipo L al Tipo H, ya que los pacientes del Tipo L cursan con distensibilidad cercana a la normal, cursan con hipoxemia sin disnea a expensas en el incremento del volumen minuto en respiración espontánea, que deriva en mayor presión negativa intratorácica e incremento de la permeabilidad debido a inflamación, situación reconocida como P-SILI. Sobre el tiempo aumenta edema pulmonar, disminuye el volumen pulmonar y se completa la transición al Tipo H, que podría ser debido a la evolución de la neumonía por COVID-19 por un lado y la lesión atribuida a la ventilación de alto estrés, por el otro. En pacientes con fenotipo L se sugiere incremento del aporte de oxígeno y utilizar opciones de soporte no invasivo (CNAF o ventilación no invasiva), sin embargo, al evidenciar transición al Tipo H se deberá considerar intubación

temprana y otorgar manejo con ventilación protectora como sería en pacientes con SIRPA severo.<sup>24</sup>

Se ha sugerido la monitorización mediante balón esofágico con paso crucial, cuando se observa incremento de la presión esofágica por encima de 15 cmH<sub>2</sub>O, el riesgo de lesión pulmonar incrementa por lo tanto la intubación tiene que realizarse lo antes posible.<sup>24</sup>

Sin embargo, no existen datos experimentales que justifiquen la aseveración anterior e igualmente importante, la manipulación de la vía aérea superior con un balón esofágico en un pacientes con COVID-19 incrementará el riesgo de intubación orotraqueal.<sup>25</sup>

Tobin et al, posteriormente describieron que las recomendaciones previamente referidas son de crucial decisión en especial cuando son basadas en una hipótesis, ya que no se han llevado a cabo experimentos en humanos que demuestren el esfuerzo inspiratorio espontáneo vigoroso genere P-SILI y se deberá comparar con las complicaciones documentadas y derivadas de la intubación y la ventilación mecánica en un paciente que probablemente se pueda soportar con otro método de aporte de oxígeno.<sup>26</sup>

Algunos autores consideran que la ventilación mecánica invasiva salva vidas en casos de insuficiencia respiratoria grave y facilita el control de la vía aérea, el volumen y la presión, sin embargo, la intubación ortotraqueal trae a su paso una serie de complicaciones y en ocasiones a incremento en la mortalidad.<sup>25</sup>

El impacto de la ventilación mecánica en COVID-19 dependerá si el paciente intubado realmente requería la ventilación mecánica o si podría haber sido sostenido con oxígeno suministrado por métodos menos drásticos.<sup>27</sup>

Aún existe escasas en la literatura científica que describa la mecánica respiratoria, parámetros de ventilación y los resultados en relación a intubación temprana y tardía en pacientes con COVID-19. Mediante un análisis descriptivo se reportaron los resultados de un solo centro académico en Filadelfia, Pensilvania, acerca de los parámetros ventilatorios tempranos y tardíos en pacientes intubados y ventilados con SARS-CoV2. En este estudio retrospectivo se incluyeron 65 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 que requirieron ventilación mecánica. Dividieron 2 grupos, intubación temprana con menos de 1.27 días de inicio de los síntomas a la ventilación mecánica. Se identificó que los pacientes del grupo de intubación tardía, requirieron menor FiO<sub>2</sub> al ingreso pero cursaron con peor PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (median, 160 vs 205; P ¼ .46). Mayor requerimiento de PEEP (11.29 vs 9.30; P=0.027) y mayor presión pico y presión meseta (26.41vs 22.50; P=0.027) al momento de la intubación en comparación con el grupo de intubación temprana. El grupo de pacientes de intubación tardía fue asociada con, peor distensibilidad y mecánica ventilatoria que se relacionó con estancia prolongada en la UCI y mayor duración en la ventilación mecánica que en el grupo de intubación temprana.<sup>28</sup>

Durante el brote de SARS-CoV2 se reportaron transmisión al personal de la salud secundario al uso de ventilación mecánica no invasiva.<sup>3</sup>

Estudios sugieren que la dispersión de aerosoles con cánulas nasales de alto flujo a 60L/min es mínima y significativamente menor que la causada por tos y estornudos.<sup>29</sup>

Sin embargo el riesgo de aerolización al personal de la salud, permanece poco claro. Hasta que se obtenga más información cabe suponer que La ventilación no invasiva y el oxígeno nasal de alto flujo son procedimientos que generan aerosoles por lo que los pacientes que reciban este tratamiento deberán ser atendidos en áreas especiales y aislamiento aéreo.<sup>3</sup>

En un artículo de revisión reciente en pacientes en terapia intensiva se propone un algoritmo de tratamiento en el manejo respiratorio inicial en pacientes con COVID-19. (**Fig 2.**). EN este algoritmo se toma en cuenta no solo la SpO<sub>2</sub> si no también el componente clínica de frecuencia respiratoria y datos de trabajo respiratorio para considerar el requerimiento de escalar aporte de oxígeno e intubación endotraqueal y ventilación mecánica.<sup>30</sup>

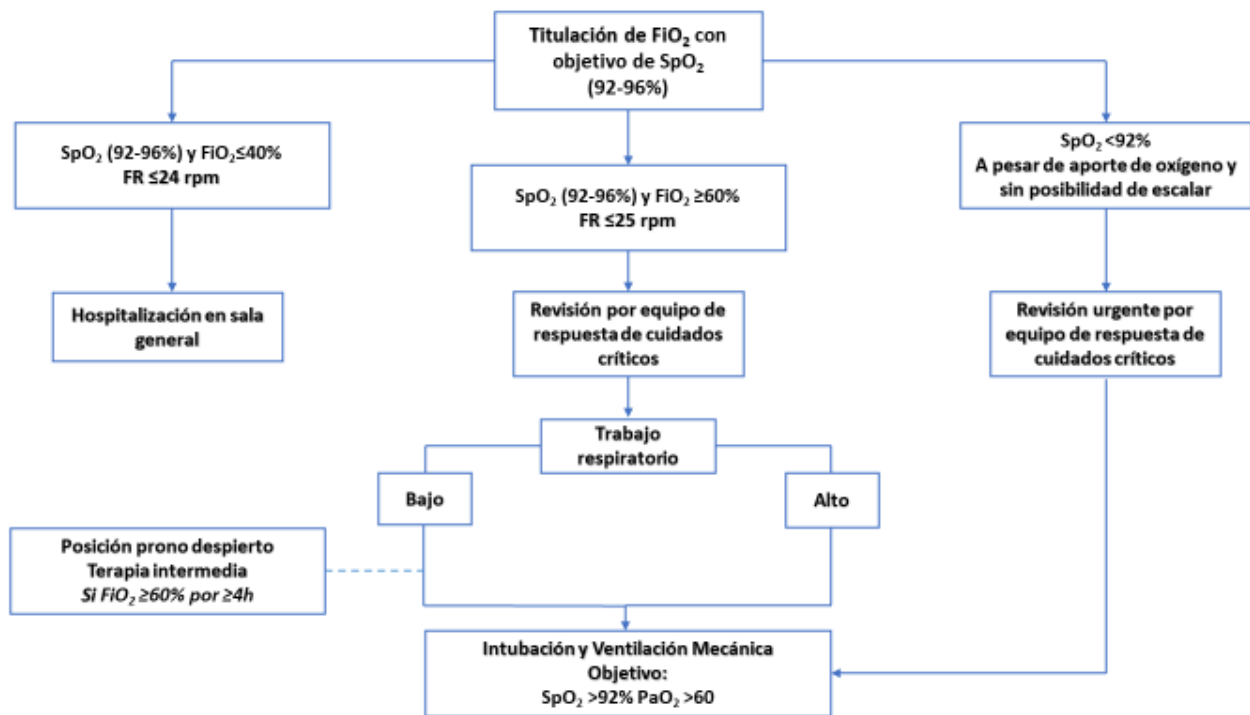


Fig. 2. Manejo de la insuficiencia respiratoria en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. Sherren, Peter, et al. COVID-19-related organ dysfunction and management strategies on the intensive care unit: a narrative review. BJA 2020.

## **JUSTIFICACIÓN**

Aún existe escasas en la literatura científica que describa la mecánica respiratoria, parámetros de ventilación y los resultados en relación a intubación temprana y tardía en pacientes con COVID-19.

La monitorización del paciente tomando en cuenta solo la SpO<sub>2</sub> podría infraestimar el requerimiento de aporte de oxígeno a los tejidos por cambios en la curva de disociación en la hemoglobina.

Los cambios clínicos a la respuesta a la hipoxemia son poco evidentes o incluso ausentes en la mayoría de los pacientes.

Existe la teoría de lesión pulmonar autoinfligida por el paciente que no se ha demostrado en estudios formales pero tiene fundamentos fisiopatológicos firmes.

Se desconoce si el deterioro de la función respiratoria va en relación a la progresión de la enfermedad viral o si puede contribuir la ausencia de tratamiento oportuno.

Durante la ventilación mecánica invasiva es posible controlar variables de presión y volumen así como, reclutamiento alveolar de zonas afectadas y permitir disminución del proceso inflamatorio bajo condiciones de protección alveolar.

Respecto a la aerolización por el uso de dispositivos de ventilación no invasiva y alto flujo, se recomienda atenderse en salas especiales y de aislamiento aéreo, para reducir contagio dentro del personal de salud. Lamentablemente, la mayoría de las unidades hospitalarias no cuentan con áreas destinadas para este fin, por falta de logística o sobrecarga de atención pública.

Los estudios realizados con soporte ventilatorio por cánulas nasales de alto flujo, ventilación no invasiva y posición prono en pacientes no intubados, no han demostrado mejoría sostenida en la oxigenación ni reducción en la necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva, por lo que estas técnicas solo retrasan la intubación como tratamiento ventilatorio definitivo y podría reducir el porcentaje de éxito, prolongar la estancia en UCI y empeorar el pronóstico del paciente.



## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe relación entre intubación temprana y días de ventilación mecánica en pacientes críticamente enfermos con neumonía por COVID-19?

## **HIPOTESIS**

**Nula:** No existe relación entre intubación temprana y días de ventilación mecánica en pacientes críticamente enfermos con neumonía por COVID-19

**Alternativa:** existe relación entre intubación temprana y días de ventilación mecánica en pacientes críticamente enfermos con neumonía por COVID-19

**OBJETIVO:**

**Primario:**

Determinar si existe asociación en la intubación temprana y los días de ventilación mecánica en pacientes críticamente enfermos con neumonía por COVID-19.

**Secundario:**

Analizar las complicaciones derivadas de la ventilación mecánica

Analizar las causas de la duración de los días de estancia en la UCI

Evaluar la mortalidad relacionada con los días intubación mecánica

## **DISEÑO Y METODOLOGÍA DEL ENSAYO**

Se realizará un estudio de Cohorte histórica, retrospectivo, descriptivo, retrolectivo.

Se analizarán los datos de los expedientes de 42 pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico ABC con diagnóstico de neumonía grave por COVID-19 y requerimiento de ventilación mecánica.

Se recabaron datos respecto a las variables definidas previamente en pacientes ingresados desde el 20 de marzo al 20 de mayo.

En la actualidad no se cuenta con una definición temporal de intubación temprana por lo que el tiempo se determinará de acuerdo al promedio entre el tiempo de inicio de los síntomas y la intubación orotraqueal.

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra utilizando la fórmula para diferencia de proporciones de Kelsey y Fleiss, se consideró un 20% en el requerimiento de ventilación mecánica y un éxito en el destete de la ventilación mecánica del 20%, asumiendo error alfa de 95%, un poder estadístico del 80%, obteniéndose un total de 36 sujetos e incluyendo un 20% de pérdidas esperadas da una *n* total de 45 pacientes.

Definición de intubación temprana: en la revisión bibliográfica internacional no existe una determinación temporal objetiva para definir “intubación temprana”; para fines de este estudio se determinará como el tiempo que transcurrió a partir del requerimiento de oxígeno suplementario (con cualquier dispositivo, ejem. Puntas nasales, dispositivo de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva) o mayor requerimiento de oxígeno respecto al basal y la presencia de saturación periférica de oxígeno menor al 92%.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Neumonía por COVID-19 y requerimiento de ventilación mecánica

**CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

Infección leve por COVID-19

Soporte ventilatorio no invasivo

Expediente electrónico incompleto.

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Pacientes que sean trasladados a otro hospital.

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	MEDICIÓN	FUENTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	18-100 años	Expediente	Independiente, cuantitativa, discreta
<b>Sexo</b>	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Masculino y femenino	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Peso</b>	Medida de referencia corporal de un individuo que se usa como referencia del desarrollo	50kg -130kg	Expediente	Independiente, cuantitativa, discreta
<b>Talla</b>	Medida de referencia corporal de un individuo que se usa como referencia del desarrollo	1.50mts - 1.95mts	Expediente	Independiente, cuantitativa, discreta
<b>IMC</b>	Es la relación entre peso y talla elevado al cuadrado el cual nos aporta una referencia del estado nutricional del paciente,	Bajo peso, normal, sobrepeso y obeso.	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, politómica.
<b>Comorbilidades</b>	Es un término médico, acuñado por AR Feinstein en 1970, y que se refiere a dos conceptos: La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>OBESIDAD</b>	Es una enfermedad compleja que consiste en tener una cantidad excesiva de grasa corporal	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica

<b>Hipertensión</b>	Aumento de la presión arterial sistémica mayor 90/130mmHg	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Diabetes mellitus</b>	Es una enfermedad que ocurre cuando la glucosa en la sangre, es demasiado alta. Y depende de criterios diagnósticos.	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Dislipidemia</b>	es una concentración elevada de lípidos (colesterol, triglicéridos o ambos) o una concentración baja de colesterol rico en lipoproteínas (HDL).	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>SOFA</b>	Es una escala pronóstica que identifica disfunción orgánica múltiple	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente	Independiente Cuantitativa
<b>APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation ),</b>	Surge en 1981 como un sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de 34 variables fisiológicas que expresan la intensidad de la enfermedad	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente	Independiente cuantitativa
<b>SAPS II (Simplified Acute Physiologic Score)</b>	Desarrollada en 1993 por Le Gall proporciona estimación de riesgo de muerte sin especificación de diagnóstico primario	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente	Independiente cuantitativa
<b>DIMERO D</b>	Principal producto de degradación de la fibrina por la plasmina, generado en el paso final de la formación del trombo.	Niveles de Dímero D expresado ng/ml	Expediente	Cuantitativa Independiente
<b>Presión de conducción</b>	Parámetro de mecánica ventilatoria evaluado como la diferencia entre la presión meseta y la PEEP	Números enteros expresado en cmH <sub>2</sub> O	Expediente	Cuantitativa discreta, independiente

<b>Distensibilidad estática</b>	Relación entre el volumen corriente y la presión de conducción medida durante pausa inspiratoria.	Números enteros medido en ml/cmH <sub>2</sub> O	Expediente	Cuantitativa discreta, independiente
<b>Días de ventilación invasiva</b>	Días de uso de Ventilación mecánica invasiva	Días desde el inicio hasta el retiro de la ventilación mecánica invasiva	Expediente	Cuantitativa, independiente
<b>Días de estancia en UCI</b>	Días de estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos desde el día de su ingreso a hasta egreso ya sea a otra unidad hospitalaria, otro piso, a domicilio o defunción.	Días de estancia en UCI desde ingreso hasta egreso de UCI	Expediente	Cuantitativa, independiente
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	Cantidad de días en unidad hospitalaria desde su ingreso a urgencia u hospitalización hasta día de egreso hospitalario por mejoría o defunción.	Días de estancia hospitalaria	Expediente	Cuantitativa independiente
<b>Éxito en el destete de la ventilación mecánica</b>	Ausencia de datos clínico o gasométricos de falla en el retiro de la ventilación mecánica evaluado a las 48 horas. Se considera requerimiento de intubación o ventilación no invasiva.	Sí o No.	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> previo a extubación</b>	Índice de oxigenación utilizado como parámetro de respuesta y evolución en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva que se toma el día del retiro de la ventilación mecánica. Medido con FiO <sub>2</sub> mayor al 70%	Número enteros sin unidades.  Parámetro considerado buena evolución >150-200	Expediente	Cuantitativa discreta, independiente
<b>Re-intubación</b>	Requerimiento de intubación y ventilación mecánica en pacientes que cursaron con datos clínicos o	Sí o No	Expediente	Cualitativa, dicotómica, nominal



	gasométricos de falla a la extubación			
<b>Tiempo 1</b>	El tiempo, en horas, que transcurre desde el inicio de los síntomas al requerimiento de oxígeno (ingreso hospitalaria)	Números enteros en horas en rango 0-24, 25-48 y 49-72 horas	Expediente	Cuantitativa discreta, independiente
<b>Tiempo 2</b>	El tiempo, en horas, que transcurre	Números enteros en horas en rango 0-24, 25-48 y 49-72 horas	Expediente	Cuantitativa discreta, independiente
<b>Muerte</b>	Pacientes fallecidos por cualquier causa	Si o No	Expediente	Cualitativa, dicotómica, nominal

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Estadística descriptiva: medidas de distribución de frecuencias. Con comparaciones de las características basales con Chi cuadrada.

Estadística analítica: Se realizará estadística descriptiva, pruebas de normalidad, para las variables cuantitativas se explorará tipo de distribución usando sesgo, curtosis y comprobación con pruebas de hipótesis, Kolmogorov Smirnov. En caso de ser de distribución normal se resumirá como media y desviación estándar. En caso de tener libre distribución se resumirá como mediana y rango intercuartil.

Se realizarán análisis bivariados por factores de riesgo con insuficiencia respiratoria como desenlace principal y mortalidad como secundario. Se calcularán Odds Ratio con IC de. 95% Posteriormente un análisis multivariado para determinar las distintas causas que pudieran estar asociadas con la prolongación en la ventilación mecánica y sus complicaciones derivadas.

Para la estadística descriptiva se analizarán las variables en rangos para variables numéricas y en proporciones y porcentajes para las variables nominales.

EN la estadística analítica para la prueba de hipótesis se realizará mediante U de Mann Whitney o Kruskal Wallies de acuerdo a la comparación de 2 grupos o de más de 2 grupos según corresponda para la asociación de variables cualitativas y cuantitativas.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Dentro de las consideraciones éticas en este protocolo se realizará una selección justa de participantes y será sometido a un comité de ética. Los pacientes, así como su información plasmada en el expediente será tratada con respeto, dignidad y confidencialidad. Este estudio está clasificado según el artículo 17 de la Ley General de Salud como una investigación sin riesgo ya que es una investigación retrospectiva sin modificaciones fisiológicas psicológicas o sociales.

Por ser un estudio de carácter retrospectivo no se cuenta con consentimiento informado, los datos obtenidos para fines de estudio estuvieron regidos por las normas internas del manejo del expediente clínico intrahospitalario.

Fue sometido a revisión por el comité de ética del Centro Médico ABC con folio de aprobación **ABC-21-06**.

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

FECHA	Julio 2020	Agosto 2020	Septiembre 2020
Entrega de protocolo	X		
Someter comité de ética	X		
Estructurade la base de datos	x	X	
Recabar la base de datos		X	
Depurar base de datos		x	
Analisis estadisiticos		x	
Revisión por parte del tutor	X	X	X
Entrega de resultados			

## RESULTADOS

Se realizó un estudio de cohorte histórica, carácter retrospectivo, con toma de datos de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del área de COVID-19 del Centro Médico ABC que ingresaron durante el periodo de 20 de marzo al 20 de mayo de 2020. El total de los pacientes ameritaron manejo avanzado de la vía aérea. Las características basales de la población se representan en la **Tabla 1.1 y 1.2**.

Se obtuvieron un total de 78 pacientes de los cuales 50 (72.8%) fueron hombres y 19 (23.5%) fueron mujeres, con edad promedio de 56.7 años (26-83). 41 de ellos (50%) solo con una comorbilidad y tan solo 4 pacientes (4.9%) con más de 2 comorbilidades.

Para fines del estudio se consideró el **Tiempo 1** como el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el requerimiento de oxígeno suplementario que equivale al día de ingreso a hospitalización y fue clasificado en 4 grupos, a saber, de 0-72 horas, 3-5 días, 5-10 días y más de 10 días.

El **Tiempo 2** se define como el tiempo transcurrido entre el requerimiento de oxígeno suplementario y el día del inicio de la ventilación mecánica invasiva y fue clasificado en grupo grupos, a saber, 0-24 horas, 29-48 horas, 49-72 horas y más de 72 horas.

De lo anterior se encontró que 31 pacientes (39.7%) fueron hospitalización a más de 10 días de inicio de los síntomas y 30 pacientes (38.5%) dentro de 5 a 10 días de inicio de los síntomas.

De los pacientes a los que se inició ventilación mecánica invasiva, 56 (69%) fueron intubados dentro de las primera 24 horas del requerimiento de oxígeno suplementario a su ingreso. 13 de estos pacientes (16%) fueron intubados después de las 72 horas de inicio de oxígeno suplementario.

Los pacientes ingresados tuvieron puntajes de pronóstico APACHE-II y SOFA, sin diferencias estadísticas con un promedio de 7.2 (4-13) y 4.5(4-8) respectivamente con  $p < 0.01$ .

Durante su estancia en la Unidad de Cuidados intensivos, 26 pacientes (32.1%) cursaron con neumonía asociada a la ventilación mecánica y en 52 pacientes (64.2%) no la presentaron.

La media de días de ventilación mecánica fue 11.2 +/- 5.1 días y la media de estancia fue de 20.2 días (+/-9.2). Del total de pacientes 9 (11.5%) cursaron con falla a la extubación y 9 (11.5%) fallecieron. 64(79%) pacientes tuvieron duración de intubación menor a 14 días y solo 4(4.9%) pacientes por más de 21 días.

54 pacientes (69.2%) recibieron al menos una dosis de Tocilizumab durante su estancia.

Valor	Intervalos / Frecuencias
	Hombre 50 (72.8%)
<b>Sexo</b>	Mujer 19 (23.5%)
<b>Edad</b>	56.7 (26-83)
<b>Comorbilidad</b>	1 comorbilidad 41 (50%).
	2 comorbilidades 33 (40.7%)
<b>Tabaquismo</b>	Más de 2. 4 (4.9%)
	Sí. 31 (38.3%)
<b>APACHE-II</b>	No 45(55.6%)
	7.2 (4-13)
<b>SOFA</b>	4.5 (4-8)
<b>Tiempo 1</b>	0-72 horas. 6 (7.4%)
	3-5 días. 11 (13.5%)
	5-10 días. 30(38.5%
	Más de 10 días. 31(39.7%)
<b>Tiempo 2</b>	0-24 horas. 56(69%)
	29-48 horas. 5(6.2%)
	49-72 horas. 4(4.9%)
	Más de 72 horas. 13(16%)
<b>Neumonía asociada a la ventilación mecánica</b>	Sí. 26 (32.1%)
	No. 52 (64.2%)

Tabla 1.1 Características basales- Parte 1

Valor	Intervalos / Frecuencias
<b>Días Ventilación mecánica</b>	11.2 (4-31)
<b>Intubación prolongada</b>	Menor 14 días. 64(79%)
	14-21 días. 10(12.3%)
	Más de 21 días. 4(4.9%)
<b>Falla a la extubación</b>	Sí. 9(11.5%)
	No. 69(88.5%)
<b>Estancia UCI</b>	20.2 (6-53)
<b>Muerte</b>	Sí. 9(11.5%)
	No. 69(88.5%)
<b>Esteroides</b>	Hidrocortisona. 8(10.3%)
	Metilprednisolona. 54(69.2%)
	Ninguno. 16(20.5%)
<b>Tocilizumab</b>	Sí. 54(69.2%)
	No. 24(30.8%)
<b>IL-6</b>	31.8 (3-95)
<b>Ferritina</b>	34.4 (10-91)
<b>Dímero D</b>	4,500 (1,000-9,800)
<b>Linfopenia</b>	Sí. 41(52.6%)
	No. 37(47.4%)

Tabla 1.2 Características basales- Parte 2

### Resultado Primario

Mediante Kruskal Wallies se realizó la prueba de hipótesis para evaluar el **Tiempo 2** con los días de intubación. Se encontró que la mediana de días de ventilación mecánica en los pacientes que dentro de las primeras 72 horas cursaron con requerimiento de oxígeno suplementario fue de 11.2 (+/- 5) días y de aquellos dentro de las primeras 24 horas fue de 11.5 días. Y aquellos que fueron intubados posterior a las 72 horas los días de ventilación mecánica fueron de 11.1 días. (**Tabla 2.1 y 2.2**). Posteriormente se decidió englobar en 2 grupos en el cual el primer grupo clasificado como de intubación temprana, se consideró dentro de las primeras 72 horas del requerimiento de oxígeno.

Tiempo 2	Días de ventilación mecánica	Significancia
0-24 horas	11.5	p=0.9
25-48 horas	10.2	
49-72 horas	9.2	
Más de 72 horas	11.1	

Tiempo 2	Días de ventilación mecánica	Significancia
0-72horas	11.2	p=0.9
Más de 72 horas	11.1	

*Tabla 2.1 y 2.2. Días de ventilación mecánica respecto al Tiempo*

### **Resultado secundario**

Se identificó una mortalidad global de 9 (11.5%) pacientes, de los cuales 8 (88.8%) fueron intubados dentro de las primeras 24 horas del requerimiento de oxígeno y solo 1(11.2%) fue intubado posterior a las 72 horas (IC 95%,  $p=0.025$ ). De igual manera, 9 (86.9%) del total de pacientes, cursó con falla a la extubación y de éstos, 8(88.8%) fueron intubados dentro de las primeras 72 horas y solo 1 (11.2%) fue intubado posterior a las 72 horas.

De los 9 pacientes fallecidos, 5(56.6%) fueron aquellos que cursaron con falla a la extubación (IC 95%,  $p=0.01$ ).

En el análisis multivariado se encontró que los días de ventilación mecánica tienen mayor asociación, sin significancia estadística) con los que presentaron IL-6 más elevada al ingreso y aquellos con 2 o más comorbilidades que se reflejó con más días de ventilación mecánica de 14-21 días y más de 21 días. (IC 95%,  $p=0-86$ ). No se encontró relación con el momento en el cual se inició la ventilación mecánica. Tampoco asociación entre el uso de tocilizumab, presencia de linfopenia al ingreso.

## **DISCUSIÓN**

En la literatura universal no existe una definición objetivo respecto al tiempo adecuado en que un paciente se debe iniciar ventilación mecánica invasiva. Se ha buscado determinar el tiempo adecuado a partir del inicio de los síntomas sin embargo, es un factor subjetivo y muy variable ya que los síntomas iniciales no son considerados como tal por la mayoría de los pacientes y el síntoma pivote inicial asociado con la infección por COVID-19, no está definida de forma objetiva, por lo que no puede ser utilizado como punto de referencia. El momento más adecuado y objetivo es aquel a partir del cual el paciente requiere soporte de oxígeno suplementario y cursa con deterioro en la oxigenación a pesar de este aporte.

El índice de ROX no es útil en todos los casos ya que fue descrito y validado en pacientes con aporte de cánulas nasales de alto flujo, y en este estudio se decidió considerar aquellos pacientes que cursaron con deterioro a partir de uso de oxígeno por puntas nasales convencionales, cánulas nasales de alto flujo y/o ventilación mecánica no invasiva.

En la gran mayoría de los hospitales a nivel nacional el principal problema de salud es la escases de recursos por lo que la hospitalización, el aporte de oxígeno suplementario y la ventilación mecánica invasiva están limitados, sin embargo, el reconocer el punto más adecuado para intubar a un paciente es favorable para el pronóstico del paciente y la optimización de recursos, ya que en algunos estudios se ha observado que la intubación temprana reduce los días de ventilación mecánica y por lo tanto, la estancia hospitalaria. Así mismo el reconocer los factores de riesgo que confieren alto riesgo de intubación prolongada, se deberán considerar para evaluar que pacientes requieren intubación temprana y cuales pueden mantener vigilancia de la evolución.



## **CONCLUSIONES**

En el presente trabajo no se encontraron diferencias significativas entre el momento de intubación del paciente a partir del requerimiento de oxígeno suplementario y los días de ventilación mecánica invasiva.

En resultados secundarios se identificó mortalidad global de 11.5% del 20 de marzo al 20 de mayo 2020. En el análisis multivariado se identificó asociación, sin significancia estadística, entre el número de comorbilidades y el valor de IL-6 al ingreso hospitalario con la duración de la ventilación mecánica la cual fue mayor a 14 días en aquellos pacientes con 2 o más comorbilidades y aquellos con el valor más alto de IL-6.

En un análisis final se encontró que los pacientes que presentaron falla a la extubación se relacionó, con significancia estadística, con mortalidad, sin embargo, no se encontró relación con el momento en el cual se inició la ventilación mecánica.

Se requieren más estudios en los cuales se identifique el punto exacto en el cual los pacientes presentan deterioro clínico y/o en la oxigenación como punto de corte para determinar el punto más adecuado de requerimiento de ventilación mecánica y compararlo con los días que dura la ventilación mecánica y estancia hospitalaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506.**
2. **Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507–513.**
3. **Brewster, David. Chrimes, Nicholas. Do, Thy. Fraser, Kirstin. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. MJA 212 (10) . 1 June 2020.**
4. **Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M (1987) Pressure–volumen curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. Am Rev Respir Dis 136(3):730–736.**
5. **Gattinoni, Luciano. Meissner, Konrad. Marini, John. The baby lung and the COVID-19 era. Intensive Care Med (2020) 46:1438–1440.**
6. **Dhont, Sebastian. Derom, Eric. Braeckel, Eva Van. Depuydt, Pieter. Lambrecht, Bart. The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. Respiratory Research (2020) 21:198.**
7. **Tobin, Martin. Laghi, Franco. Jubran, Amal. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 202 Number 3 | August 1 2020.**
8. **Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. Mayo Clin Proc. 2020.**
9. **Woyke S, Rauch S, Ströhle M, Gatterer H. Modulation of Hb-O<sub>2</sub> affinity to improve hypoxemia in COVID-19 patients. Clin NutrChurchill Livingstone. 2020.**
10. **Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia : different respiratory treatment for different phenotypes ? Intensive Care Med. 2020:1–6.**
11. **Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Reid N, Carey D, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. Lancet Infect DisLancet Publishing Group. 2020. // Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. JAMA. 2020.**
12. **Ottestad W, Sjøvik S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? Br J Anaesth Elsevier BV. 2020.**
13. **Dhont, Sebastian. Derom, Eric. Braeckel, Eva Van. Depuydt, Pieter. Lambrecht, Bart. The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. Respiratory Research (2020) 21:198. //**

- Gattinoni, Luciano. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 201 Number 10 | May 15 2020.**
14. **Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost. 2020.**
  15. **Gattinoni, Luciano. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 201 Number 10 | May 15 2020.**
  16. **UR, Anoop. Verma, Kavita. Happy Hypoxemia in COVID-19. A Neural Hypothesis. ACS Chem. Neurosci (2020).**
  17. **Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. JAMA.2020.**
  18. **Roca, Oriol. Messika, Jonathan. Caralt, Berta. García-Acilu, Marina. et al. Predicting success of high flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: the utility of the rox index. Journal of Critical Care (2016).**
  19. **Roca, Oriol. Caralt, Berta. Messika, Jonathan. Samper, Manuel. et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 199 Number 11 | June 1 2019.**
  20. **Zucman, Noémie. Mullaert, Jimmy. Roux, Damien. Roca, Oriol. Ricard, Jean-Damien. Prediction of outcome of nasal high Flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. Intensive Care Med (2020).**
  21. **Elharrar, Xavier. Trigui, Youssef. Doles, Anne-Marie. et al. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure Patientswith coronavirus. JAMA June 9, 2020 Volume 323, Number 22.**
  22. **Coppo, Anna. Bellani, Giacomo. Winterton, Dario. Di Pierro, Michela. et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2020. 8: 765–74.**
  23. **Ferrando, Carlos. Artigas, Ricard. Gea, Alfredo. Arruti, Egoitz. et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high- flow nasal oxygen therapy: amulticenter, adjusted cohort study. Critical Care (2020) 24:597.**
  24. **Gattinoni, Luciano. Chiumello, Davide. Caironi, Pietro. et al. COVID-19 pneumonia: diferent respiratory treatments for diferent phenotypes? Intensive Care Med (2020) 46:1099–1102.**

25. **Tobin, Martin. Laghi, Franco. Jubran, Amal. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. Tobin et al. Ann. Intensive Care (2020) 10:78.**
26. **Tobin, Martin. Laghi, Franco. Jubran, Amal. P-SILI is not justification for intubation of COVID-19 patients. Tobin et al. Ann. Intensive Care (2020) 10:105.**
27. **Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. Am J Respir Crit Care Med.**
28. **Pandya, Aloknath. Ariyana Kaur, Navjot. Sacher, Daniel. et al. Ventilatory Mechanics in Early vs Late Intubation in a Cohort of COVID-19 Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome A Single Center's Experience. CHEST Sept 2020. 20-2674.**
29. **Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. Eur Respir J 2019.**
30. **Sherren, Peter. Ostermann, Marlies. Agarwal, Sangita. et al. COVID-19-related organ dysfunction and management strategies on the intensive care unit: a narrative review. British Journal of Anaesthesia. 31 August 2020.**