



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Médica Sur

Incidencia en la mortalidad con el uso de la
ventilación con liberación de presión de la vía aérea (APRV) en el síndrome de
insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) secundaria a COVID-19.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Medicina crítica

P R E S E N T A:

Gustavo Daniel Viveros Maldonado

ASESOR:

Víctor Javier Chaparro Zepeda



CD. MX., 2022



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.

Índice

Agradecimientos.....	3
Antecedentes.....	4
Marco de referencia.....	5
Planteamiento del problema.....	12
Pregunta de investigación.....	12
Justificación.....	12
Objetivo general.....	13
Objetivos específicos.....	13
Hipótesis Nula.....	13
Hipótesis alternativa.....	13
Diseño.....	14
Criterios de selección.....	15
Definición de variables.....	15
Recursos.....	16
Aspectos éticos.....	20
Análisis estadístico.....	21
Resultados.....	21
Discusión.....	25
Conclusiones.....	25

Agradecimientos

A mis padres por apoyarme en cada una de las metas que me he planteado

A mis maestros en el hospital que más que compañeros considero una familia

A mis amigos por estar siempre en los mejores momentos

Antecedentes

En diciembre de 2019, se produjo una serie de enfermedades respiratorias atípicas agudas en Wuhan, China. Pronto se descubrió que un nuevo coronavirus era el responsable. El nuevo coronavirus se denominó síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2, 2019-nCoV) debido a su alta homología (~80 %) con el SARS-CoV, que causó el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y alta mortalidad durante 2002-2003¹.

Se consideró que el brote de SARS-CoV-2 comenzó originalmente a través de una transmisión zoonótica asociada con el mercado de mariscos en Wuhan, China. Más tarde se reconoció que la transmisión de persona a persona desempeñó un papel importante en el brote subsiguiente². La enfermedad causada por este virus se denominó enfermedad del Coronavirus 19 (COVID-19) y fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). COVID-19 ha estado afectando a una gran cantidad de personas en todo el mundo y se ha informado en aproximadamente 200 países y territorios^{3,4}.

El virus SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio, aunque también están involucrados otros sistemas de órganos. Los síntomas relacionados con la infección del tracto respiratorio inferior, como fiebre, tos seca y disnea, se informaron en la serie de casos inicial de Wuhan, China⁵. Además, se observaron dolor de cabeza, mareos, debilidad generalizada, vómitos y diarrea⁶. Ahora se reconoce ampliamente que los síntomas respiratorios de COVID-19 son extremadamente heterogéneos, y van desde síntomas mínimos hasta hipoxia significativa con ARDS. En el informe de Wuhan mencionado anteriormente, el tiempo entre el inicio de los síntomas y el desarrollo del SDRA fue de tan solo 9 días, lo que sugiere que los síntomas respiratorios podrían progresar rápidamente⁷. El manejo médico actual es en gran parte de apoyo.

La neumonía grave por covid-19 se superpone significativamente con la definición clínica de SDRA "clásico". Sin embargo, se postula que varios procesos fisiopatológicos únicos intervienen en el SDRA, como la trombosis intravascular causada por la pérdida de la barrera endotelial, la pérdida importante de la vasoconstricción pulmonar hipóxica como resultado de la disfunción endotelial y el flujo sanguíneo excesivo al tejido pulmonar colapsado. Además, no todas las series de casos proporcionan una distinción semántica clara entre la neumonía grave por covid-19 y SIRA, lo que confunde la interpretación.

El 5% del SIRA por COVID-19 requiere manejo avanzado de la vía aérea y ventilación mecánica (VMI). Durante la VMI el primer objetivo es evitar los volúmenes corrientes altos, que están asociados con la lesión pulmonar inducida por el ventilador. El segundo objetivo de la ventilación mecánica en el ARDS es evitar la apertura y el cierre constantes de los alvéolos, lo que puede ser perjudicial para el pulmón (atelectrauma). La presión positiva al final de la espiración (PEEP) se titula para mantener abiertas las unidades alveolares durante todo el ciclo respiratorio.

La ventilación en decúbito prono y el bloqueo neuromuscular (BNM) son complementos frecuentes en el tratamiento del SDRA. La ventilación en decúbito prono promueve el reclutamiento pulmonar y mejora el gradiente ventilación/perfusión al crear una distribución más uniforme de la presión

transpulmonar en todo el tórax. Los BNM en SIRA reduce potencialmente la tensión pulmonar al eliminar la actividad de respiración espontánea.

Sin embargo, una cantidad de pacientes a pesar de estas medidas presentan una entidad conocida como hipoxemia refractaria la cual si bien no se cuenta con una definición aceptada se ha definido como la presencia de PaFi menor a 150mmHg, con FIO2 mayor o igual a 80% y presiones mesetas superiores a 30mmHg. Esta entidad requiere de medidas no convencionales como la Ventilación con liberación de presión en la vía aérea.

Marco de referencia

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario, de sentido positivo, envueltos, de ~30 kb. Infectan a una amplia variedad de especies huésped⁸. Se dividen en gran parte en cuatro géneros; α , β , γ y δ según su estructura genómica. Los coronavirus α y β infectan solo a los mamíferos⁹. Los coronavirus humanos como 229E y NL63 son responsables del resfriado común y el crup y pertenecen al coronavirus α . Por el contrario, el SARS-CoV, el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el SARS-CoV-2 se clasifican como coronavirus β .

El ciclo de vida del virus con el huésped consta de los siguientes 5 pasos: unión, penetración, biosíntesis, maduración y liberación. Una vez que los virus se unen a los receptores del huésped (adherencia), ingresan a las células del huésped a través de endocitosis o fusión de membranas (penetración). Una vez que los contenidos virales se liberan dentro de las células huésped, el ARN viral ingresa al núcleo para la replicación. El ARNm viral se usa para producir proteínas virales (biosíntesis). Luego, se fabrican (maduración) y se liberan nuevas partículas virales. Los coronavirus constan de cuatro proteínas estructurales; Espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N)⁹. La espiga está compuesta por una glicoproteína trimétrica transmembrana que sobresale de la superficie viral, lo que determina la diversidad de coronavirus y el tropismo del huésped. La espiga comprende dos subunidades funcionales; S 1 La subunidad es responsable de unirse al receptor de la célula huésped y la subunidad S 2 es responsable de la fusión de las membranas viral y celular. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se identificó como un receptor funcional para el SARS-CoV¹⁰. El análisis estructural y funcional mostró que el pico de SARS-CoV-2 también se unió a ACE2¹¹. La expresión de ACE2 es alta en pulmón, corazón, íleon, riñón y vejiga. En el pulmón, ACE2 se expresó altamente en células epiteliales de pulmón.¹¹

Respuesta del huésped a la infección por COVID-19

La sintomatología de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 va desde síntomas mínimos hasta insuficiencia respiratoria grave con fallo multiorgánico. En la tomografía computarizada (TC), la característica opacificación pulmonar en vidrio esmerilado puede verse incluso en pacientes asintomáticos. Debido a que ACE2 se expresa en gran medida en el lado apical de las células epiteliales pulmonares en el espacio alveolar, es probable que este virus pueda ingresar y destruirlas.¹² Esto coincide con el hecho de que la lesión pulmonar temprana a menudo se observaba en la vía aérea distal. Las células

epiteliales, los macrófagos alveolares y las células dendríticas (CD) son tres componentes principales de la inmunidad innata en las vías respiratorias. Las CD residen debajo del epitelio. Los macrófagos se encuentran en el lado apical del epitelio. Las CD y los macrófagos sirven como células inmunitarias innatas para luchar contra los virus hasta que se involucra la inmunidad adaptativa.¹³ Los estudios mostraron que los pacientes con enfermedades graves tenían concentraciones plasmáticas aumentadas de citocinas proinflamatorias, incluida la interleucina (IL)-6, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)1 α y factor de necrosis tumoral (TNF)- α . Cuanto más severas eran las condiciones en las que se encontraban los pacientes, más altos eran sus niveles de IL-6. CD4⁺ y CD8⁺ Las células T se activaron en esos pacientes como lo sugiere la mayor expresión de CD69, CD38 y CD44.¹⁴ Un mayor porcentaje de subconjuntos de receptores de punto de control Tm3⁺ PD-1⁺ en células T CD4⁺ y CD8⁺ mostró que las células T también estaban agotadas. El miembro A del grupo 2 de NK (NKG2A), otro marcador de agotamiento, se elevó en las células T CD8⁺. El agotamiento de las células T podría haber llevado a la progresión de la enfermedad. Otro hallazgo interesante fue que se observaron células T CD4⁺ patógenas aberrantes con coexpresión de interferón (IFN)- γ y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) en pacientes con COVID-19 con enfermedad grave. La producción de GM-CSF a partir de células T se ha informado previamente como una respuesta a la infección por virus. GM-CSF puede ayudar a diferenciar las células inmunitarias innatas y aumentar la función de las células T, pero puede iniciar el daño tisular en exceso. Las células T GM-CSF⁺ IFN- γ ⁺ CD4⁺ se observaron previamente en respuestas fuertes del receptor de células T (TCR) en modelos experimentales de encefalomiелitis autoinmune (EAE), donde las células T CD8⁺ que expresan GM-CSF se encontraron en un porcentaje más alto y secretaron IL-6.¹⁵

El estudio del SARS-CoV mostró que las células epiteliales pulmonares infectadas por el virus producían IL-8 además de IL-6. IL-8 es un quimioatrayente bien conocido para neutrófilos y células T. Se observó infiltración de una gran cantidad de células inflamatorias en los pulmones de pacientes graves con COVID-19, y estas células presumiblemente consisten en una constelación de células inmunitarias innatas y células inmunitarias adaptativas. Entre las células inmunitarias innatas, en su mayoría son neutrófilos. Los neutrófilos pueden actuar como un arma de doble filo, ya que pueden inducir lesión pulmonar.¹⁶

La mayoría de las células inmunitarias adaptativas infiltrantes observadas probablemente eran células T, considerando que se notificó una reducción significativa en las células T circulantes. Las células T CD8⁺ son células T citotóxicas primarias. Los pacientes graves también mostraron células T citotóxicas patológicas derivadas de células T CD4⁺. Estas células T citotóxicas pueden matar el virus, pero también contribuyen a la lesión pulmonar. Los monocitos circulantes responden al GM-CSF liberado por estas células T patológicas. Subconjuntos de monocitos inflamatorios CD14⁺ CD16⁺, que rara vez existen en controles sanos y también se encontraron en un porcentaje significativamente mayor en pacientes con COVID-19.¹⁷

Fases clínicas de COVID-19

Etapa I (leve): infección temprana

La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y, a menudo, inespecíficos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el SARS-CoV-2 se multiplica y establece residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio. Al igual que su pariente más antiguo, el SARS-CoV (responsable del brote de SARS de 2002-2003), el SARS-CoV-2 se une a su objetivo mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 en las células humanas. Estos receptores están abundantemente presentes en el pulmón humano y el epitelio del intestino delgado y el endotelio vascular. Como resultado del método de transmisión a través del aire y la afinidad por los receptores pulmonares de la enzima convertidora de angiotensina 2, la infección generalmente se presenta con síntomas respiratorios y sistémicos leves. El diagnóstico en esta etapa incluye la reacción en cadena de la polimerasa de muestras respiratorias, pruebas de suero para SARS-CoV-2 IgG e IgM, imágenes de tórax, hemograma completo y pruebas de función hepática. El hemograma completo puede revelar linfopenia y neutrofilia sin otras anomalías significativas. El tratamiento en esta etapa se dirige principalmente al alivio sintomático.¹⁸

Etapa II (moderada): compromiso pulmonar sin hipoxia (IIa) y con hipoxia (IIb)

En la segunda etapa de la enfermedad pulmonar establecida, la norma es la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón. Durante esta etapa, los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg). Las imágenes con radiografía de tórax o tomografía computarizada revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. Los análisis de sangre revelan un aumento de la linfopenia. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no de manera notable. Es en esta etapa que la mayoría de los pacientes con COVID-19 necesitarían ser hospitalizados para una estrecha observación y manejo. El tratamiento consistiría principalmente en medidas de apoyo y terapias antivirales disponibles, como remdesivir. Cabe señalar que la procalcitonina sérica es baja o normal en la mayoría de los casos de neumonía por COVID-19. En el estadio II temprano (sin hipoxia significativa), se puede evitar el uso de corticoides en pacientes con COVID-19. Sin embargo, si se produce hipoxia, es probable que los pacientes progresen y requieran ventilación mecánica y, en esa situación el uso de una terapia antiinflamatoria, como los corticosteroides, puede ser útil y puede emplearse juiciosamente. Por lo tanto, la enfermedad en estadio II debe subdividirse en estadio IIa (sin hipoxia) y estadio IIb (con hipoxia).¹⁸

Estadio III (grave): hiperinflamación sistémica

Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. La infección por COVID-19 da como resultado una

disminución en los recuentos de células T auxiliares, supresoras y reguladoras. Los estudios han revelado que las citoquinas y biomarcadores inflamatorios como IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , factor de necrosis tumoral- α , proteína C reactiva, ferritina y D -dímero están significativamente elevados en aquellos pacientes con enfermedad más grave. Una forma similar a la linfocitosis hemofagocítica secundaria puede ocurrir en pacientes en esta etapa avanzada de la enfermedad. En esta etapa, son discernibles choque, vasoplejía, insuficiencia respiratoria e incluso colapso cardiopulmonar. La afectación de órganos sistémicos, incluso la miocarditis, se manifestaría durante esta etapa. La terapia personalizada en la Etapa III depende del uso de agentes inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que resulte abrumadoramente en una disfunción multiorgánica. En esta fase, el uso de corticosteroides puede estar justificado junto con el uso de inhibidores de citoquinas como tocilizumab. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad son malos, y el rápido reconocimiento y despliegue de dicha terapia puede tener el mayor rendimiento.¹⁸

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es una entidad clínica bien reconocida en las unidades de terapia intensiva. En 1967 Ashbaugh y Petty describieron sus características clínicas, radiológicas e histopatológicas acuñando el término de síndrome de dificultad respiratoria aguda. A partir de su descripción inicial se han desarrollado varios criterios diagnósticos destacando la primera definición consensada de SIRA con el aval de la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva y el consenso efectuado en Berlín en 2011, de donde derivaron los criterios utilizados en la actualidad¹⁹. El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda es una entidad clínica que se caracteriza por daño alveolar inflamatorio, difuso y de manifestación aguda, que se distingue por hipoxemia, alteraciones de la distensibilidad pulmonar y que generalmente se acompaña de cambios radiológicos. Esta enfermedad se conocía desde el siglo pasado, en especial en la segunda Guerra Mundial, con diferentes nombres, como pulmón húmedo, pulmón de choque, pulmón de trauma, etc²⁰. En 1967 el grupo de trabajo del Dr. Ashbaugh describió una serie de 12 pacientes, de un total de 272 casos, que habían padecido un cuadro clínico agudo de disnea, taquipnea, hipoxemia resistente, infiltrados alveolares, disminución de la distensibilidad pulmonar y que en la radiografía de tórax habían mostrado infiltrados alveolares difusos. En los siete pacientes que fallecieron se describieron en los pulmones membranas hialinas, inflamación con edema hemorrágico intersticial y alveolar difuso.

Con el respaldo de la Sociedad Americana del Tórax y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva se integró el Consenso de la Conferencia Americana-Europea (AECC) de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). Este consenso se estableció el 15 de mayo de 1992 en Miami y se concluyó el 26 de octubre del mismo año, en Barcelona. La segunda conferencia llevada a cabo desde 1993 a 1996 no aportó cambios a las definiciones. Se definió formalmente al SIRA con los criterios de: dificultad respiratoria grave de inicio agudo y súbito, infiltrados bilaterales, observados en la radiografía de tórax, hipoxemia grave, evaluada por

la relación PaO_2 / FiO_2 menos de 200 mmHg, y la ausencia de hipertensión auricular izquierda, medida a través de la presión capilar en cuña pulmonar menor de 18 mmHg, ausencia de insuficiencia ventricular izquierda o ambas²¹. A lo largo de más de 20 años que se utilizó esta definición se realizaron diversos estudios con diferente calidad metodológica para establecer su validez en el diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Los resultados de varios de estos estudios mostraron un alto porcentaje de pacientes no identificados, mal clasificados y estudios histopatológicos no concordantes con el diagnóstico clínico.

En 2012, en el tercer consenso, celebrado en Berlín, se realizaron los cambios a las definiciones del AECC. En esta nueva definición se incluyeron variables factibles, confiables y que la evidencia científica soportara su validez. Nuevamente entre estas variables se consideró el grado de hipoxemia (relación PaO_2 / FiO_2), el tiempo de inicio, hallazgos radiológicos, el nivel de la PPFE y el origen del edema. Derivado de la inclusión de estas variables se consideró al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda una entidad aguda, caracterizada por inflamación alveolar, que ocasiona aumento de la permeabilidad endotelial y colapso alveolar.²² Uno de los cambios más importantes es que se eliminó la definición de lesión pulmonar aguda por la de SIRA leve, lo que apoyaba que la lesión pulmonar aguda finalmente era sólo la etapa previa de un SIRA moderado o grave. La estratificación con base en estos criterios permite reconocer tres niveles de gravedad: leve, moderado y grave, de acuerdo con los niveles de hipoxemia según la relación PaO_2 / FiO_2 . Otra de las consideraciones importantes de esta nueva clasificación es que el nivel de PPFE se consideró parte fundamental en el ajuste de la hipoxemia medida por la relación de PaO_2

$/FiO_2$ porque ésta se ve modificada directamente por los niveles de PPFE. Por último, a las variables consideradas para el diagnóstico, se les definió de manera más precisa. De acuerdo con estos criterios y su validación por los mismos investigadores en un grupo retrospectivo de más de 4000 pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, la estratificación de gravedad pudo correlacionarse de manera directamente proporcional con el incremento en la mortalidad y en los días de uso de ventilación mecánica (27, 32 y 45% de mortalidad de acuerdo con los grupos leve, moderado y grave, respectivamente).²³

Manejo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

Hasta el momento no existen medidas específicas para corregir la anomalía de la permeabilidad o la reacción inflamatoria dañina en el SIRA; por lo tanto, el tratamiento abarca de manera fundamental las medidas de apoyo para conservar las funciones celulares y fisiológicas, mientras se resuelve el daño pulmonar agudo. Estas medidas se pueden dividir en terapéutica no farmacológica y farmacológica. La primera incluye la ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar, el apoyo respiratorio extracorpóreo, así como los cambios de posición del paciente, empleo de bajos volúmenes pulmonares (4-6 mL/kg de peso predicho), fracciones inspiradas de oxígeno (FiO_2) y presión positiva al final de la espiración (PEEP) elevadas, así como el mantenimiento de una presión plateau (P_{pl}) ≤ 30 cmH₂O, conservando siempre como objetivo corregir la hipoxemia y evitar el desarrollo de mecanismos de mecanotransducción. Los

objetivos del tratamiento con ventilación mecánica consisten, en primer lugar, en conservar la saturación del oxígeno en sangre arterial ($SaO_2 \geq 90\%$), así como evitar complicaciones por el incremento de las presiones de las vías respiratorias (es decir, mantener la presión máxima o pico de la vía aérea ($P_{m\acute{a}x} \leq 35 \text{ cmH}_2\text{O}$), y la presión plateau ($P_{plt} \leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$). Lo anterior se considera una estrategia encaminada a la protección del pulmón, por lo que algunos autores la consideran una ventilación protectora²⁴.

Los elementos fundamentales de dicha estrategia son: Reclutar el mayor número posible de unidades pulmonares funcionales, conservar el libre tránsito de dichas unidades en todo el ciclo respiratorio, evitar la sobredistensión alveolar, empleo de volúmenes corrientes bajos (6-8 mL/kg de peso predicho), a fin de producir el mínimo daño pulmonar secundario por el desarrollo de atelectasia o sobredistensión alveolar.

La estrategia de protección pulmonar fue la primera que demostró reducir sustancialmente la mortalidad en la historia del SIRA, en la actualidad el uso de posición prono en pacientes con SIRA grave también ha demostrado disminución de la mortalidad en este grupo en particular.

Si bien el tratamiento de soporte habitual de estos enfermos consiste en la ventilación mecánica, bien con empleo de modos convencionales como de no convencionales, ambos con parámetros de protección pulmonar, un porcentaje importante de los pacientes con SIRA no mejora lo suficiente como para permitir una disminución tanto de la FiO_2 como de la PEEP, lo que hace necesario el inicio de terapias adyuvantes tales como empleo de óxido nítrico, oxigenación con membrana extracorpórea y posición prono²⁵.

Modos no convencionales de ventilación

Ventilación con liberación de presión en la vía aérea (APRV)

Downs y Stock la describieron en 1987 en una serie de estudios realizados en modelos animales de lesión pulmonar aguda con el argumento de mantener la adecuada ventilación alveolar al permitir esfuerzos ventilatorios durante todo el ciclo respiratorio. Está disponible desde mediados del decenio de 1990 en varios ventiladores con diferentes denominaciones: Puritan Bennett (Bi-Level),¹⁸ Servo-i (BiVent),¹⁹ Dräger Evita XL (BIPAP)²⁰ y Hamilton (DuoPAP).²¹ La ventilación con liberación de presión de la vía aérea es esencialmente una ventilación con presión positiva continua de la vía aérea, limitada por presión y ciclada por tiempo que permite la ventilación espontánea independientemente de la fase del ciclo ventilatorio gracias a una válvula de exhalación y que a diferencia de la ventilación con presión de la vía aérea bifásica (BiPAP), no tiene restricciones en los esfuerzos ventilatorios²⁶.

En su descripción inicial, la presión se alternaba de un nivel alto a un nivel bajo con un interruptor mientras el paciente respiraba espontáneamente entre la presión cambios. Lo denominaron 2 niveles de CPAP (P alto y P bajo) porque construyeron un prototipo usando válvulas de CPAP. Los ventiladores actuales utilizan un control de bucle cerrado de una válvula espiratoria activa para permitir respiraciones espontáneas y mantener constante la presión de las vías respiratorias. En términos de nomenclatura, APRV se define como un modo de control de presión (PC) donde hay 2 tipos de respiraciones: (1) respiraciones

obligatorias (activadas por tiempo y cicladas por tiempo), cuando hay un cambio de paso obligatorio en la presión (el tiempo inspiratorio se llama T alta) y el tiempo espiratorio se denomina T bajo) y (2) respiraciones espontáneas (activadas por el paciente y cicladas por el paciente), en las que el tiempo y el tamaño de la respiración los determina el paciente. En la descripción clásica del APRV, el esquema de focalización era el punto de ajuste y la relación entre el tiempo inspiratorio y el tiempo espiratorio (I:E) fue inversa (4:1).²⁶ Así, la APRV clásica puede describirse como presión control-mandatoria intermitente de relación inversa, con respiración espontánea sin restricciones. Originalmente, APRV no proporcionó ningún intento de sincronizar las respiraciones obligatorias con las espontáneas ni brindó ninguna asistencia (en forma de soporte de presión o compensación de tubo) a las respiraciones espontáneas.

En 1989, Baum et al, describieron un concepto similar, denominado ventilación bifásica con presión positiva, describiendo esencialmente cualquier forma de control de la presión en la que se permitía la respiración espontánea durante la respiración mandatoria, aunque la I:E no estaba invertida. La literatura sobre APRV/bifásico aumentó rápidamente después de su descripción inicial. A mediados de la década de 1990, el modo estaba disponible en algunos ventiladores de cuidados intensivos, y ahora casi todos los ventiladores (aunque usan diferentes nombres de modo) permiten la administración de relación inversa.²⁷

Ventilación con liberación de presión en la vía aérea en síndrome de dificultad respiratoria (APRV)

APRV puede considerarse en un enfoque general de ventilación en lugar de una única estrategia ventilatoria unificada. El objetivo conceptual de APRV es maximizar y mantener el reclutamiento alveolar aplicando la P alta durante la mayor parte del tiempo del ciclo ventilatorio y permitiendo la respiración espontánea. El propósito es estabilizar y descansar el pulmón reduciendo el colapso alveolar repetitivo limitando la lesión pulmonar inducida por el ventilador. La aplicación racional y óptima de APRV ha sido revisada recientemente por Nieman et al. Algunas evidencias sugieren que esta estrategia resultó en una mejor oxigenación y cumplimiento respiratorio con menos presión aplicada que la ventilación convencional.²⁶

Es importante tener en cuenta que muchos ensayos de APRV se realizaron antes del ensayo ARDSNet, que demostró una reducción de la mortalidad con una ventilación con volumen corriente más bajo en comparación con volúmenes corrientes más altos; por lo tanto, no comparó APRV con las mejores prácticas actuales para la ventilación mecánica. Por lo que la base de evidencia histórica debe interpretarse con cautela.

Una gran revisión sistemática retrospectiva de 66 199 pacientes en centros de trauma de América del Norte mostró que el uso temprano de APRV en un solo centro se asoció con menores incidencias de SDRA mortalidad (3,9 % frente a 14,1 %) que la ventilación convencional en otros centros. En contraste, Maxwell y sus colegas aleatorizaron a 63 pacientes con trauma para recibir APRV o LTV. Los puntajes de SOFA y APACHE II fueron más altos en aquellos que recibieron

APRV, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en los días sin ventilador ni en la mortalidad entre los grupos.

La base de evidencia del efecto de la posición prono en la reducción de la mortalidad en el SDRA de moderado a grave es sólida, con un ECA multicéntrico que demuestra una reducción en la mortalidad a los 28 días del 32,8 % al 16 %. Como tal, la posición en decúbito prono debe ser un estándar de atención en todos los pacientes con ARDS y una relación FP <150 mmHg. Recomendaríamos esta estrategia antes de comenzar APRV para la hipoxemia severa en ARDS cuando sea posible, y creemos que APRV no puede recomendarse como una alternativa a la posición prona en el manejo de tales pacientes. Las excepciones incluyen pacientes en los que está contraindicado el posicionamiento en decúbito prono, o en los que una prueba de posicionamiento en decúbito prono no logró mejorar el intercambio de gases. Varpula y sus colegas demostraron que los dos enfoques no son mutuamente excluyentes. Ocasionalmente iniciamos APRV en pacientes que ya están en decúbito prono. Esto se logra de manera similar a los pacientes que están en decúbito supino, pero lograr la respiración espontánea en un paciente en decúbito prono puede ser un desafío, y se debe tener cuidado para garantizar una profundidad de sedación segura.²⁷

Planteamiento del problema

Los pacientes que desarrollan hipoxemia refractaria por síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa secundario a COVID-19 presentan una alta mortalidad y morbilidad. Dentro de las pocas opciones terapéuticas de la hipoxemia refractaria es la utilización de modos no convencionales de ventilación como lo es la ventilación con liberación de presión en la vía aérea. Este modo ventilatorio no convencional a pesar de existir desde los años 90 la evidencia sobre su utilidad es limitada y más aún en la hipoxemia refractaria secundaria a COVID-19. Mahmoud y colaboradores demostraron en un estudio retrospectivo en pacientes con hipoxemia refractaria secundaria a covid-19 manejados con APRV que esta modalidad ventilatoria mejoraba la ventilación alveolar con un aumento en la oxigenación y disminución de CO₂.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la incidencia de la mortalidad en pacientes con hipoxemia refractaria secundaria al SIRA por COVID-19 manejados con APRV?

Justificación

El brote en curso de covid-19 ha planteado enormes desafíos para las comunidades médicas y de investigación. La característica más llamativa de la enfermedad es su heterogeneidad, que va desde la ausencia de síntomas hasta la enfermedad crítica. Alrededor de un tercio de los pacientes hospitalizados con infección por COVID-19 cumplen los criterios del síndrome de dificultad respiratoria aguda. La mortalidad hospitalaria, aunque inicialmente muy alta en ciertas series (60 % para los intubados en un gran estudio de la ciudad de Nueva York en abril de 2020) ha ido disminuyendo durante el transcurso de la pandemia,

con una mejora de la supervivencia hospitalaria de 74,4% al 92,4% en un estudio de la ciudad de Nueva York y la supervivencia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) mejoró del 58% al 80% en una gran base de datos de vigilancia nacional de Inglaterra. Sin embargo, hasta el 20% de los pacientes que presentan síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) desarrollan hipoxemia refractaria considerándose esta entidad como una de las consecuencias más devastadoras. Existen pocas alternativas terapéuticas para el manejo de la hipoxemia refractaria. Entre estas opciones se encuentra la ventilación con liberación de presión de la vía aérea. El APRV tiene diversas ventajas respecto a modos de ventilación convencional entre las que se encuentran: disminución en los requerimientos de sedación, disminución en las presiones de de la vía aérea y ventilaciones espontáneas. Sin embargo, la disminución de la mortalidad no es clara.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la incidencia en la mortalidad en los pacientes con hipoxemia refractaria por SIRA por COVID-19 manejados con APRV.

Objetivos específicos

Describir las características sociodemográficas de los pacientes con hipoxemia refractaria secundaria a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19

Conocer las comorbilidades más frecuentes que padecen los pacientes con hipoxemia refractaria.

Prevalencia de hipoxemia refractaria en la población estudiada.

Hipótesis

Hipótesis nula (H0)

No existe impacto en la mortalidad en los pacientes que desarrollan hipoxemia refractaria que son manejados con APRV.

Hipótesis alternativa (HA)

Existe impacto en la mortalidad en los pacientes que desarrollan hipoxemia refractaria que son manejados con APRV.

Material y métodos

Diseño

Manipulación por el investigador

Observacional.

Grupo de comparación

Descriptivo.

Seguimiento

Transversal

Asignación de la maniobra

No aleatorio.

Evaluación del conocimiento que tienen los investigadores de las variables del estudio.

Abierto.

Participación del investigador.

Observacional.

Recolección de datos

Retrospectivo.

Materiales y métodos

Universo de estudio.

Expedientes de pacientes adultos con diagnóstico de hipoxemia refractaria secundaria a COVID-19 manejados con ventilación de liberación de presión de la vía aérea entre marzo de 2020 y junio de 2021

Tamaño de la muestra.

El muestreo será a conveniencia, no probabilístico consecutivo, y se incluirán a todos los expedientes de pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Fundación Clínica Médica Sur, de la Ciudad de México, en el período comprendido entre marzo de 2020 y junio 2021

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión.

1. Expedientes de pacientes mayores de 18 años.
2. De cualquier sexo.
3. Prueba de cadena de reacción de polimerasa (PCR) positiva para COVID-19
4. Que reciban el diagnóstico de hipoxemia refractaria.

Criterios de exclusión

1. Expedientes de pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes con PCR negativa para COVID-19.
3. Pacientes sin hipoxemia refractaria.

Criterios de eliminación

4. Pacientes con expediente incompleto.

Definición de variables

Independientes. variación de los estudio (CAUSA)	Son causa de fenómenos en	Dependiente s. de efecto de independent es (EFECTO)	Datos que son las variables en estudio
Edad	Intervalo (Años)	PaO2	Intervalo (mmHg)
Sexo	Nominal (Hombre mujer)	PaO2/PaFi	Intervalo (mmHg)
Óxido nítrico	Intervalo (Partes por millón)	FiO2	Intervalo (%)
Prono	Nominal (Si o no)	Presión meseta	Intervalo (cmH2O)
Comorbilidades	Nominal (Si o no)	Días ventilación mecánica de	Intervalo (días)
		Desenlace	Nominal (Vivo o muerto)

- Definición operacional de variables

-Sexo:

Definición conceptual: Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.

Definición operacional: Medida como hombre o mujer. Variable cualitativa, escala de medición nominal.

-Edad:

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.

Definición operacional: Medida en Años vividos. Variable cuantitativa, escala de medición de intervalo.

-Comorbilidades:

Definición conceptual: Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.

Definición operacional: Variable cualitativa, escala nominal medida como presente y ausente.

-Desenlace:

Definición conceptual: Final de una acción o de un suceso.

Definición operacional: Medida como vivo o muerto. Variable cualitativa, escala de medición nominal.

-Óxido nítrico: Gas de vida media ultracorta (seis milisegundos) que se produce en el endotelio. Es un vasodilatador selectivo pulmonar que actúa disminuyendo la presión arterial pulmonar y mejorando la relación ventilación-perfusión. Activa la guanilciclasa uniéndose a su componente hem y produciendo GMP cíclico, con la consecuente relajación del músculo liso vascular pulmonar. Al ser inhalado, desde el alveolo se difunde al músculo liso vascular y en el torrente circulatorio se inactiva rápidamente, convirtiéndose en metahemoglobina y nitratos.

Definición operacional: Medida en partes por millón. Variable cuantitativa. Medición de intervalo.

-Prono:

Definición conceptual: Posición corporal tendido boca abajo y la cabeza de lado.

Definición operacional: Variable cualitativa, escala nominal medida como presente y ausente.

-PaO₂/FiO₂:

Definición conceptual: indicador que mide el intercambio gaseoso y tiene utilidad en la UCI para poder tomar decisiones en el tratamiento.

Definición operacional: Medida en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa. Medición de intervalo.

-PaO₂:

Definición conceptual: Mide la presión del oxígeno disuelto en la sangre. Muestra qué tan bien pasa el oxígeno de los pulmones al torrente sanguíneo.

Definición operacional: Medida en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa. Medición de intervalo.

-FiO₂:

Definición conceptual: Concentración o proporción de oxígeno en la mezcla de aire inspirado.

Definición operacional: Medida en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa. Medición de intervalo.

-Presión meseta

Definición conceptual: Es la presión medida al final de la fase inspiratoria, tras la realización de un tiempo de pausa.

Definición operacional: Medida en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa. Medición de intervalo.

-Días de ventilación mecánica

Definición conceptual: Días de necesidad de ventilación mecánica invasiva. Medida en Años vividos. Variable cuantitativa, escala de medición de intervalo.

Descripción de procedimientos

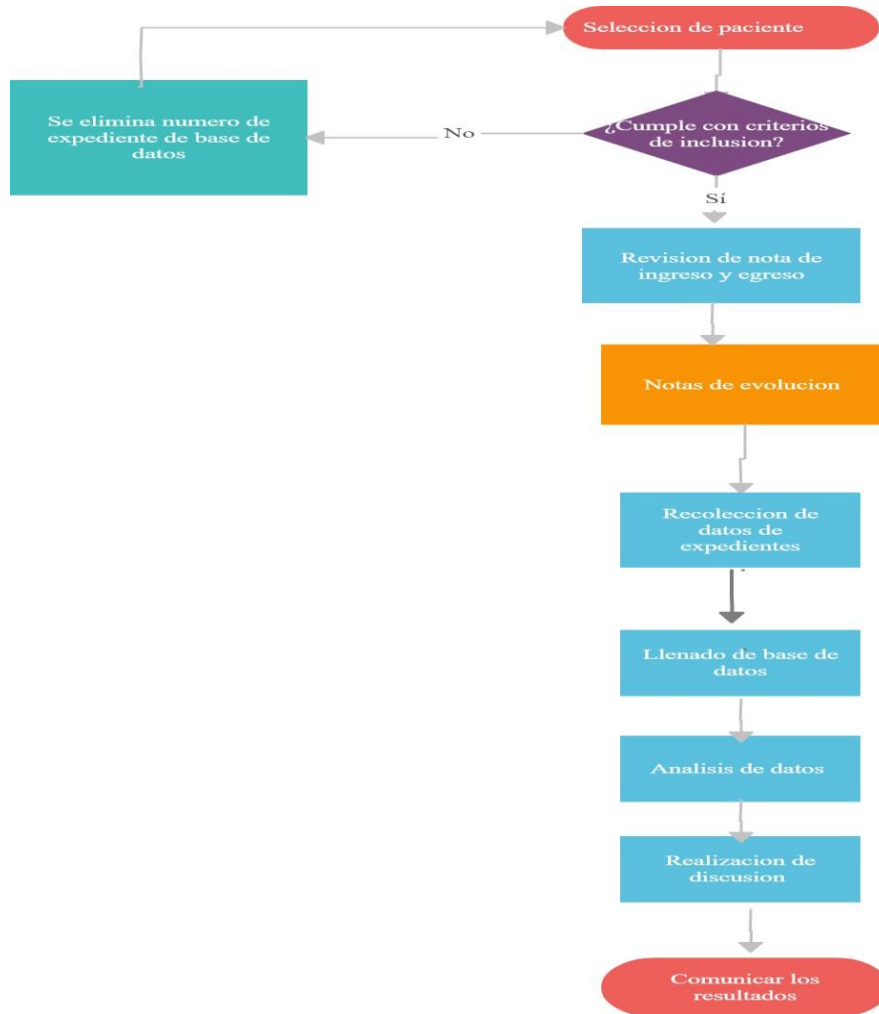
Durante el período de estudio, se evaluarán todos los expedientes de pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la UCI con el diagnóstico de hipoxemia refractaria que requirieron ventilación APRV. Los datos serán recolectados en formato papel por un investigador, que revisará los expedientes de los pacientes. Se revisará: historia clínica, nota de evolución, nota de egreso y gasometrías, recabando datos de interés para el estudio.

Se eliminarán a los pacientes que no cuenten con las características del estudio.

Una vez recolectada la información, se ingresarán los datos a una base de datos para su posterior análisis.

Se emitirán resultados, se realizará un análisis de resultados, se generarán gráficas y tablas, discusión y una conclusión del trabajo.

12.6 Diagrama de flujo



Hoja de captura de datos

1	Variable	Undad de medicion
2	Edad	Años
3	Sexo	Hombre/Mujer
4	PaFi	mmHg
5	PaO2	mmHg
6	FiO2	%
7	Oxido nitrico	PPM
8	Prono	Si o no
9	Presion meseta	mmHg

12.7 Calendario.

Año	2021				2022		
	Abr	Jul	Sep	Nov	Ene	Abr	May
Mes	Jun	Ago	Oct	Dic	Feb	Mar	Jun
Revisión dela literatura	+	+	+	+	+	+	+
Elaboración del protocolo			+	+	+		
Recolección de datos							+
Análisis de datos							+
Elaboración de tesis							+
Entrega y difusión de tesis							+

Fecha de inicio: abril 2021
Fecha de terminación: junio 2022

Recursos Humanos

Investigador Responsable: Dr. Víctor Javier Chaparro Zepeda médico adscrito de la Unidad de Cuidados Intensivos en Hospital Fundación Clínica Médica Sur. Asesor metodológico. Invertirá 9 horas a la semana.

Investigador Principal: Dr. Gustavo Daniel Viveros Maldonado; Residente de la subespecialidad de Medicina Crítica en Hospital Fundación Clínica Médica Sur. Elaborará y desarrollará el trabajo de estudio. Invertirá 10 horas a la semana.

Investigador(es) asociado(s): Dr. Juan Pablo Romero González; Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos en Hospital Fundación Clínica Médica Sur. Supervisor de proceso dedicara 3 horas a la semana.

Dr. Eduardo Garrido Aguirre; Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos en Hospital Fundación Clínica Médica Sur. Supervisor de proceso dedicara 3 horas a la semana.

Dr. Jesús Ojino Sosa Pérez; Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos en Hospital Fundación Clínica Médica Sur. Supervisor de proceso dedicara 3 horas a la semana.

Recursos materiales.

Los recursos que se requerirán son:

Instalaciones de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Fundación Clínica Médica Sur.

Expedientes de pacientes atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos respiratorios del Hospital Fundación Clínica Médica Sur.

Recursos financieros.

Ninguno.

Aspectos bioéticos

Todos los procedimientos se harán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I.

Durante el internamiento hospitalario en Medica sur, el paciente firma un aviso de privacidad donde se autoriza la utilización de datos de su expediente clínico con fines de investigación clínica.

En el presente estudio la confidencialidad de cada paciente es respetada al nunca utilizar datos personales y solo manipular números de expediente para

identificar datos claves y desenlaces de su padecimiento en el expediente electrónico.

Análisis estadístico

Se determinaron proporciones para las variables nominales y medias de desviación estándar para las variables numéricas para la comparación de variables nominales, se empleó chi cuadrada o prueba exacta de Fisher cuando en una de las casillas hubo una frecuencia menor de 5. Para la comparación de las variables numéricas se utilizó U de Mann Whitney. Para todas las pruebas de hipótesis se empleó un nivel de significancia menor al 0.05.

Presentación de datos

Se usarán tablas y/o gráficas (barras, histogramas, líneas, puntos).

Presentación de resultados

Datos Estadísticos

	Sexo	Vivo/Muerto	Prono	Oxido nítrico	Complicaciones
Válidos	31	31	31	31	31
Perdidos	0	0	0	0	0

Sexo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hombre	29	93.5	93.5	93.5
Mujer	2	6.5	6.5	100.0
Total	31	100.0	100.0	

Vivo/Muerto

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vivo	13	41.9	41.9	41.9
Muerto	18	58.1	58.1	100.0
Total	31	100.0	100.0	

Prono

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Si	30	96.8	96.8	96.8
SI	1	3.2	3.2	100.0
Total	31	100.0	100.0	

Óxido nítrico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	26	83.9	83.9	83.9
Si	5	16.1	16.1	100.0
Total	31	100.0	100.0	

Complicaciones

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	28	90.3	90.3	90.3
Sí	3	9.7	9.7	100.0
Total	31	100.0	100.0	

Sexo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hombre	29	93.5	93.5	93.5
Mujer	2	6.5	6.5	100.0
Total	31	100.0	100.0	

Vivo/Muerto

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
--	------------	------------	------------	------------

	a	e	válido	acumulad o
Vivo	13	41.9	41.9	41.9
Muerto	18	58.1	58.1	100.0
Total	31	100.0	100.0	

Prono

	Frecuenci a	Porcentaj e	Porcentaj e valido	Porcentaj e acumulad o
si	31	100.0	100.0	100.0

	Vivo/Muert o	N	Media	Desviació ntip.	Error tip. de lamedia
Meseta	1	13	33.69	1.843	.511
	2	18	34.44	1.097	.258
Días APRV	1	13	4.85	1.864	.517
	2	15	2.80	3.427	.885
Días en terapia	1	13	18.92	5.809	1.611
	2	18	21.56	12.835	3.025
PaO2	1	13	65.31	14.262	3.955
	2	18	57.67	12.151	2.864
PaFi	1	13	65.85	14.882	4.128
	2	18	57.67	12.151	2.864
FiO2	1	13	99.23	1.878	.521
	2	18	100.00	.000	.000

Estadísticas de grupo

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Meseta	Se han asumido varianzas iguales	1.239	.275	-1.422	29	.166	-.752	.529	-1.834	.329
	No se han asumido varianzas iguales			-1.313	18.086	.206	-.752	.573	-1.955	.451
DiasAPRV	Se han asumido varianzas iguales	.823	.373	1.918	26	.066	2.046	1.067	-.147	4.239
	No se han asumido varianzas iguales			1.997	22.175	.058	2.046	1.025	-.078	4.170
Dias en terapia	Se han asumido varianzas iguales	2.263	.143	-.688	29	.497	-2.632	3.827	-10.459	5.194
	No se han asumido varianzas iguales			-.768	25.145	.450	-2.632	3.427	-9.689	4.424
PaO2	Se han asumido varianzas iguales	.448	.508	1.607	29	.119	7.641	4.756	-2.085	17.367
	No se han asumido varianzas iguales			1.565	23.350	.131	7.641	4.883	-2.453	17.735
PaFi	Se han asumido varianzas iguales	.729	.400	1.683	29	.103	8.179	4.859	-1.758	18.117
	No se han asumido varianzas iguales			1.628	22.634	.117	8.179	5.024	-2.222	18.581
FiO2	Se han asumido varianzas iguales	18.294	.000	-1.750	29	.091	-.769	.440	-1.668	.130
	No se han asumido varianzas iguales			-1.477	12.000	.165	-.769	.521	-1.904	.365

Discusión

La ventilación mecánica ha tenido avances importantes desde la publicación en el año 2000 del estudio ARMA donde la reducción de volúmenes corrientes de 12 ml/kg a 6 ml/kg condujo a una reducción significativa en la mortalidad en pacientes con SIRA bajo ventilación mecánica. En el año 2019 se presentó una nueva pandemia global por un nuevo tipo de coronavirus que llevaba a neumonía viral y posteriormente a SIRA severo. Una proporción de estos pacientes con SIRA severo desarrollaron hipoxemia refractaria la cual conllevaba una elevada mortalidad. Por este motivo se han desarrollado estrategias no convencionales entre las que se encuentra la ventilación APRV donde el beneficio respecto a la mortalidad no es claro.

En el presente estudio se tomaron los datos de 31 pacientes con hipoxemia refractaria secundaria a COVID-19 de los cuales el 58.1% de estos pacientes falleció y el restante 41,9% sobrevivió.

Se observó una mejoría en los indicadores de oxigenación en los pacientes como es la PaFi y la FiO₂ lo cual concuerda con los datos publicados por Mahmoud y colaboradores donde en una serie de 60 paciente se reportó una mejoría en la PaFi de alrededor el 30 mmHg y una reducción de los requerimientos de FiO₂ de 20% sin embargo esta disminución en ambos parámetros no se tradujo en una disminución en la mortalidad y si un aumento no significativo de barotrauma.

Respecto a los días de ventilación mecánica hubo una diferencia no significativa con una media de 13 días para los sobrevivientes y una media de 18 días para aquellos que no sobrevivientes. Datos muy parecidos a los reportados por Ibarra- Estrada en un estudio de un solo centro en población mexicana en este estudio hubo una reducción no significativa de los días libres de ventilación mecánica. Con una reducción media de 3 días. Datos muy semejantes respecto a los días en terapia intensiva los pacientes sobrevivientes presentaron una media de 13 días mientras que los no sobrevivientes una media de 15 días mientras que en el estudio de Ibarra-Estrada no hubo una diferencia en los días de estancia en la terapia intensiva.

Conclusiones

La incidencia en la mortalidad, los días de estancia en terapia intensiva y días de ventilación mecánica observada en los pacientes del hospital médica sur manejados con APRV con COVID-19 severo e hipoxemia refractaria fue similar a la reportada en la literatura mexicana e internacional.

Bibliografía:

1. Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S., Zaki S.R., Peret T., Emery S., Tong S., Urbani C., Comer J.A., Lim W., Rollin P.E., Dowell S.F., Ling A.E., Humphrey C.D., Shieh W.J., Guarner J., Paddock C.D., Rota P., Fields B., DeRisi J., Yang

- J.Y., Cox N., Hughes J.M., LeDuc J.W., Bellini W.J., Anderson L.J., SW Group
A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1953–1966
2. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K.S.M., Lau E.H.Y., Wong J.Y., Xing X., Xiang N., Wu Y., Li C., Chen Q., Li D., Liu T., Zhao J., Liu M., Tu W., Chen C., Jin L., Yang R., Wang Q., Zhou S., Wang R., Liu H., Luo Y., Liu Y., Shao G., Li H., Tao Z., Yang Y., Deng Z., Liu B., Ma Z., Zhang Y., Shi G., Lam T.T.Y., Wu J.T., Gao G.F., Cowling B.J., Yang B., Leung G.M., Feng Z. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199–1207.
 3. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., Xu Y., Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020 doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
 4. Zhang J., Litvinova M., Wang W., Wang Y., Deng X., Chen X., Li M., Zheng W., Yi L., Chen X., Wu Q., Liang Y., Wang X., Yang J., Sun K., Longini I.M., Jr., Halloran M.E., Wu P., Cowling B.J., Merler S., Viboud C., Vespignani A., Ajelli M., Yu H. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30230-9.
 5. Qiu H., Wu J., Hong L., Luo Y., Song Q., Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5
 6. Cao B. A trial of Lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2001282
 7. Qiu H., Wu J., Hong L., Luo Y., Song Q., Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
 8. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–513.
 9. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.4683.
 10. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y., Zhu Y., Liu Y., Wang X., Wang L. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020 doi: 10.1002/jmv.25770.

11. Wenham C., Smith J., Morgan R., Gender and C-W Group COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Journal*. 2020;395:846–848
12. Vennema, H., P. J. Rottier, L. Heijnen, G. J. Godeke, M. C. Horzinek, and W. J. Spaan. 1990. Biosynthesis and function of the coronavirus spike protein. *Adv. Exp. Med. Biol.* 276:9-19.
13. Chen, L., J. J. Gorman, J. McKimm-Breschkin, L. J. Lawrence, P. A. Tulloch, B. J. Smith, P. M. Colman, and M. C. Lawrence. 2001. The structure of the fusion glycoprotein of Newcastle disease virus suggests a novel paradigm for the molecular mechanism of membrane fusion. *Structure* 9:255-266.
14. Gallagher, T. M. 1997. A role for naturally occurring variation of the murine coronavirus spike protein in stabilizing association with the cellular receptor. *J. Virol.* 71:3129-3137
15. Luo, Z., A. M. Matthews, and S. R. Weiss. 1999. Amino acid substitutions within the leucine zipper domain of the murine coronavirus spike protein cause defects in oligomerization and the ability to induce cell-to-cell fusion. *J. Virol.* 73:8152-8159.
16. Zhao, X., M. Singh, V. N. Malashkevich, and P. S. Kim. 2000. Structural characterization of the human respiratory syncytial virus fusion protein core. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:14172-14177.
17. Young, J. K., R. P. Hicks, G. E. Wright, and T. G. Morrison. 1997. Analysis of a peptide inhibitor of paramyxovirus (NDV) fusion using biological assays, NMR, and molecular modeling. *Virology* 238:291-304.
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [e-pub ahead of print]. *Lancet* doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
19. Brewer LA III, Burbank B, Samson PC, Schiff CA. The “wet lung” in war casualties. *Ann Surg* 1964;123:343-362.
20. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-323.
21. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson et al. The American-European consensus conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824.
22. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526- 2533
23. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón JM, et al. Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification, and Therapies for ARDS (SIESTA) Network. A

- universal definition of ARDS: the PaO₂/FiO₂ ratio under a standard ventilatory setting—a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med* 2013;39:583-592.
24. Cardinal-Fernández P, Correger E, Villanueva J, Ríos F. Distrés respiratorio agudo: del síndrome a la enfermedad. *Med Intensiva* 2016;40:169-175
 25. Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome (STANDARDS) Network. Age, PaO₂ /FiO₂ , and Plateau Pressure Score: A proposal for a simple outcome score in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2016;44:1361-1369.
 26. Daoud EG, Farag HL, Chatburn RL. Airway pressure release ventilation: what do we know?. *Respir Care*. 2012;57(2):282-292. doi:10.4187/respcare.01238
 27. Dries DJ, Marini JJ. Airway pressure release ventilation. *J Burn Care Res*. 2009;30(6):929-936. doi:10.1097/BCR.0b013e3181bfb84c
 28. Alhurani RE, Oeckler RA, Franco PM, Jenkins SM, Gajic O, Pannu SR. Refractory Hypoxemia and Use of Rescue Strategies. A U.S. National Survey of Adult Intensivists. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(7):1105-1114. doi:10.1513/AnnalsATS.201508-560OC
 29. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower, R. G., Matthay, M. A., Morris, A., Schoenfeld, D., Thompson, B. T., & Wheeler, A. (2000). Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*, 342(18), 1301–1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>
 30. Mahmoud, O., Patadia, D., & Salonia, J. (2021). Utilization of Airway Pressure Release Ventilation as a Rescue Strategy in COVID-19 Patients: A Retrospective Analysis. *Journal of intensive care medicine*, 36(10), 1194– 1200. <https://doi.org/10.1177/08850666211030899>
 31. PERINKULAM SATHYANARAYANAN, S., HAMID, K., HAMZA, M., & JAMOUS, F. (2021). AIRWAY PRESSURE RELEASE VENTILATION USE IN COVID-19 ARDS: A SINGLECENTER OBSERVATIONAL STUDY. *Chest*, 160(4), A1089–A1090. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.1005>