

Diferencia entre las estrategias de ventilación iniciales en los pacientes atendidos en el departamento de urgencias durante la primera y la segunda ola de la pandemia de COVID-19

Difference between initial ventilation strategies in patients seen in the emergency department during the first and second waves of the COVID-19 pandemic

Óscar Rojo-del Moral^{1,2*} y Pedro García-Santos³

¹Departamento de Terapia Intensiva, Hospital Christus Muguerza; ²Departamento de Terapia Intensiva, Hospital General de Zona, Medicina Familiar 2, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); ³Departamento de Urgencias, Hospital General de Zona 1, IMSS. Coahuila, Saltillo, México

Resumen

Objetivo: La COVID-19 ha conllevado cambios en las estrategias de tratamiento conocidas, principalmente en lo que respecta su forma crítica, es decir, la presentación del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, el cual requiere el uso de ventilación mecánica. **Métodos:** Se compararon las estrategias de ventilación entre la primera y la segunda olas de enfermos de COVID-19 que fueron atendidos en el servicio de urgencias y que requirieron intubación endotraqueal. **Resultados:** De los 62 pacientes atendidos en el servicio de urgencias, al segundo grupo se le inició ventilación mecánica invasiva 7.9 horas antes que al primero (IC 95%: -11.65 a -4.19; $p < 0.001$). El uso de prono fue mayor hasta un 50% en el segundo grupo (IC 95%: 0.17-0.85; $p = 0.009$). El segundo grupo uso 3 cmH₂O menos de PEEP (IC 95%: -4.17 a -1.87; $p < 0.001$). **Conclusiones:** Se evidenciaron cambios en las estrategias de ventilación en los pacientes con COVID-19 grave. Si bien no mostraron una diferencia significativa, se puede inferir que la mortalidad a 28 días en el segundo grupo disminuyó por el cambio en el uso de PEEP, una intubación temprana y la posición prona.

Palabras clave: COVID-19. Ventilación mecánica. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Servicio de urgencias.

Abstract

Objective: COVID-19 infection has led to changes in known treatment strategies, mainly with respect to its critical form, that is, the presentation of acute respiratory distress syndrome, which requires the use of mechanical ventilation. **Methods:** Ventilation strategies were compared between the first and second wave of patients with COVID-19 who were treated in the emergency department and who required endotracheal intubation. **Results:** Of the 62 patients treated in the emergency department, invasive mechanical ventilation was started in the second group 7.9 hours earlier than in the first group (95% CI: -11.65 to -4.19; $p < 0.001$). The use of prone position was greater up to 50% in the second group (95% CI: 0.17-0.85; $p = 0.009$). The second group used 3 cmH₂O less PEEP (95% CI: -4.17 to -1.87; $p < 0.001$). **Conclusions:** Changes in ventilation strategies were evident in patients with severe COVID-19. Although they did not show a significant difference, it can be inferred that 28-day mortality in the second group decreased due to the change in the use of PEEP, early intubation, and prone position.

Keywords: COVID-19. Mechanical ventilation. Acute respiratory distress syndrome. Emergency department.

*Correspondencia:

Óscar Rojo-del Moral

E-mail: dr.oscar.rojo@gmail.com

0009-7411/© 2023 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 28-03-2023

Fecha de aceptación: 20-10-2023

DOI: 10.24875/CIRU.23000168

Cir Cir. 2026;94(5):581-587

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

Introducción

La COVID-19 ha conllevado cambios en las estrategias de tratamiento conocidas, principalmente en lo que respecta a su forma crítica, es decir, la presentación del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), el cual requiere el uso de ventilación mecánica.

El tratamiento del SIRA por COVID-19 era en sumo análogo al SIRA «clásico» durante los primeros meses de la pandemia, puesto que se mantenían las metas de protección pulmonar de inicio de siglo establecidas por el estudio ARMA del grupo ARDS-NET¹. Posteriormente, se identificó que el SIRA por COVID-19 tenía algunas diferencias con el SIRA «clásico», las cuales estaban relacionadas con los conceptos de distensibilidad y elastancia, dejando de lado lo que se conocía como *baby-lung*.

Se ha registrado en algunos pacientes con SIRA por COVID-19 que la distensibilidad pulmonar está conservada o incluso aumentada². Se describieron dos fenotipos de presentación: el L y el H. El primero hace referencia a aquellos que tenían una elastancia baja (distensibilidades conservadas) y el segundo a los que se comportaban de una forma más clásica, con elastancia elevada y distensibilidad baja. Los últimos responden a medidas de reclutamiento alveolar³.

También se presentaron cambios en el uso de fármacos para el tratamiento de la COVID-19. Inicialmente se propuso el uso de fármacos antipalúdicos, antirretrovirales, antibióticos, esteroides y algunos inmunomoduladores; estos dos últimos quedaron como tratamiento de elección conforme la información obtenida aumentaba⁴.

Así como ocurrieron cambios en los fármacos empleados en el tratamiento, también se generaron cambios en la ventilación mecánica para la forma más grave, que fueron identificándose conforme los estudios iban en aumento. Los cambios propuestos fueron el uso de puntas de alto flujo, ventilación mecánica temprana (menor tiempo desde la llegada hasta la intubación), pronó y ajuste de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) de acuerdo con el fenotipo del SIRA.

Con lo anterior en mente, el objetivo de este estudio fue identificar si hubo cambios en las estrategias de ventilación propuestas para los enfermos de COVID-19 atendidos en el servicio de urgencias durante la primera y la segunda olas de la pandemia, así como objetivar si existió una diferencia en la mortalidad a 28 días con lo implementado.

Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio no experimental, retrospectivo, observacional y analítico de casos y controles. La información utilizada se obtuvo de los expedientes clínicos de los pacientes ingresados en el servicio de urgencias de un hospital público de segundo nivel de atención en Coahuila. El estudio fue aprobado por el comité de investigación local con el folio R-2023-504-001.

Pacientes

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes mayores de 18 años que fueron atendidos en el servicio de urgencias por COVID-19, que tuvieron una prueba de reacción en cadena de la polimerasa positiva y que requirieron asistencia de ventilación mecánica invasiva durante su estancia en urgencias. Se conformaron dos grupos de estudio: en el primero se situaron los pacientes que formaron parte de la primera ola epidemiológica comprendida de junio a agosto de 2020, y el segundo aquellos atendidos entre enero y marzo de 2021, en la segunda ola.

Objetivos

El objetivo primario consistió en identificar las diferencias en las estrategias de ventilación entre los grupos. Únicamente se consideraron las variables tipo de control, PEEP, volumen corriente, frecuencia respiratoria y tiempo desde el ingreso a urgencias hasta la intubación endotraqueal. Los objetivos secundarios se encauzaron hacia la búsqueda de diferencias entre el tratamiento farmacológico inicial y las características clínicas, el conocimiento de la mortalidad a 28 días y, finalmente, la correlación de las diferencias con la mortalidad a 28 días en cada grupo.

Desarrollo

Se realizó la comparación de variables, entre los grupo uno y dos, de los pacientes que cumplieron con los criterios establecidos. En la comparación de diferencias se utilizaron diferencias medias y diferencias de riesgo, y se aplicó el estadístico para comprobación de hipótesis. Posteriormente, se tomaron en consideración las variables que presentaron diferencia estadística entre ambos grupos para realizar la

Tabla 1. Características de los grupos

	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia	IC min	IC max	p
	Media (%)	Media (%)	Media (%)			
	n = 30	n = 32				
Objetivo primario						
Estrategia de ventilación						
Tiempo desde ingreso a urgencias hasta intubación endotraqueal	13.31	5.38	-7.93	-11.66	4.20	> 0.001
Control volumen	(0.43)	(0.69)	(0.25)	-0.08	0.59	0.258
PEEP	9.90	6.88	-3.03	-4.18	-1.87	> 0.001
Volumen tidal	484.77	460.59	-24.17	-62.62	14.28	0.213
PaO ₂ /FiO ₂	107.73	142.31	34.58	15.05	54.11	> 0.001
Prono	(0.30)	(0.81)	(0.51)	(0.17)	(0.85)	0.009
Objetivo secundario						
Características basales						
Hombres	(0.70)	(0.63)	(-0.08)	-0.37	0.22	0.701
Edad, años	61.53	60.22	-1.31	-6.86	4.23	0.637
Tiempo desde inicio de síntomas hasta ingreso a urgencias	6.77	4.30	-2.47	-3.49	-1.46	> 0.001
Días de estancia	5.77	7.38	1.61	-1.51	4.72	0.306
No sobrevivientes a 28 días	(0.53)	(0.31)	(-0.22)	-0.61	0.16	0.413
Diabetes <i>mellitus</i>	(0.57)	(0.31)	(-0.25)	-0.63	0.12	0.325
Hipertensión arterial	(0.53)	(0.22)	(-0.31)	-0.71	0.09	0.231
Fármacos						
Azitromicina	(0.77)	(0.09)	(-0.67)	-1.05	-0.29	0.002
Ceftriaxona	(1.00)	(1.00)	0.00	-	-	-
Tocilizumab	(0.10)	(0.22)	(0.12)	-0.35	0.59	0.701
Dexametasona	(0.97)	(1.00)	(0.03)	-0.03	0.10	0.484
Plasma recombinado	(0.07)	(0.50)	(0.43)	0.00	0.87	0.107

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; IC: intervalo de confianza; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración.

regresión binaria a cada uno en la identificación de factores asociados a la mortalidad a 28 días. Finalmente, de forma *post hoc* se formuló la hipótesis sobre la existencia de una relación respecto al uso de menor PEEP al tener niveles más elevados en la relación entre la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂).

Análisis estadístico

Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó el estadístico t de Student, mientras que para las variables cualitativas se utilizó el estadístico Z para proporciones. Respecto a la identificación de correlación lineal en las variables cuantitativas se empleó el estadístico r de Pearson, y en las cualitativas se empleó la regresión binaria expresada en *odds ratio* (OR). Se consideraron como valores significativos todos aquellos que tuvieran $p \leq 0.05$.

Resultados

De los 62 pacientes atendidos en el servicio de urgencias con diagnóstico de COVID-19, 30 correspondieron al primer grupo y 32 al segundo. El 70%

de los enfermos del primer grupo fueron del sexo masculino y el 63% de los del segundo, sin diferencia estadística ($p = 0.7$). Las enfermedades crónicas registradas fueron diabetes *mellitus* e hipertensión arterial, sin diferencias estadísticas entre ambos grupos (Tabla 1).

Se registraron cambios en la mortalidad a 28 días en los porcentajes absolutos: en el primer grupo fue del 53% y en segundo del 31%, con una diferencia proporcional del 22%; sin embargo, no se consideró una disminución significativa ($p = 0.41$). Se debe señalar que sí existió cambio en cuanto al tiempo de atención de los pacientes, pues el segundo grupo llegó 2.47 días antes que el primero (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -3.28 a -1.45; $p < 0.001$) (Tabla 1).

También se registraron cambios en el uso de ventilador: al segundo grupo se le inició la ventilación mecánica invasiva 7.9 horas antes que al primer grupo desde su llegada a urgencias (IC 95%: -11.65 a -4.19; $p < 0.001$). El uso de pronó fue mayor hasta un 50% en el segundo grupo comparado con el primero (IC 95%: 0.17-0.85; $p = 0.009$). Por último, el segundo grupo tuvo un menor uso de PEEP registrado de 3 cmH₂O (IC 95%: -4.17 a -1.87; $p < 0.001$).

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a mortalidad a 28 días

	OR	IC max	IC min	p
Primer grupo				
Tiempo desde inicio de síntomas hasta ingreso a urgencias	1.09	0.74	1.61	0.663
Tiempo desde ingreso a urgencias hasta intubación endotraqueal	0.97	0.88	1.07	0.523
PEEP	0.88	0.58	1.32	0.525
PaO ₂ /FiO ₂	0.99	0.97	1.01	0.392
Prono	2.22	0.51	9.61	0.285
Azitromicina	0.60	0.12	3.08	0.537
Segundo grupo				
Tiempo desde inicio de síntomas hasta ingreso a urgencias	0.27	0.07	0.99	0.049
Tiempo desde ingreso a urgencias hasta intubación endotraqueal	0.99	0.79	1.23	0.912
PaO ₂ /FiO ₂	0.95	0.90	1.00	0.064
PEEP	1.88	0.87	4.09	0.110
Prono	0.36	0.03	4.26	0.420
Azitromicina	14.26	0.77	265.31	0.075

IC: intervalo de confianza; PEEP: presión positiva al final de la espiración (siglas en inglés).
 FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; IC: intervalo de confianza; PaO₂: presión arterial de oxígeno; OR: odds ratio; PEEP: presión positiva al final de la espiración.

El resto de las variables no presentaron significancia estadística (Tabla 1).

En lo que respecta al tratamiento farmacológico, se encontraron cambios en el uso de azitromicina, con una reducción del 63% en el segundo grupo (IC 95%: -1.05 a -0.29; $p = 0.002$). También hubo un aumento del uso de tocilizumab del 11% y de plasma fresco convaliente del 42% en los pacientes del segundo grupo, sin resultar estadísticamente significativo este incremento. A ambos grupos se les otorgó dexametasona y ceftriaxona en el 100% de los casos (Tabla 1).

Se realizó el análisis de regresión binaria con las variables que presentaron un cambio significativo para identificar factores que estuvieran relacionados con la mortalidad a 28 días. Ninguna de las variables se asoció a un aumento a la mortalidad a 28 días; solo en el segundo grupo se identificó el tiempo hasta la llegada a urgencias desde la aparición de los síntomas como factor protector con una disminución de la mortalidad, de poco más del 75% (OR: 0.26; IC 95%: 0.073-0.99; $p = 0.049$) (Tabla 2).

Finalmente, en el análisis de los datos se encontró que existía una relación entre la PEEP y la PaO₂/FiO₂; se observó que ambos grupos tuvieron un menor uso de PEEP al tener una mayor PaO₂/FiO₂ (el primero con r de Pearson = -0.468 y $p = 0.007$, y el segundo con r de Pearson = -0.455 y $p = 0.012$) (Figs. 1 y 2).

El objetivo primario de este estudio mostró que sí hubo cambios en las estrategias de ventilación entre

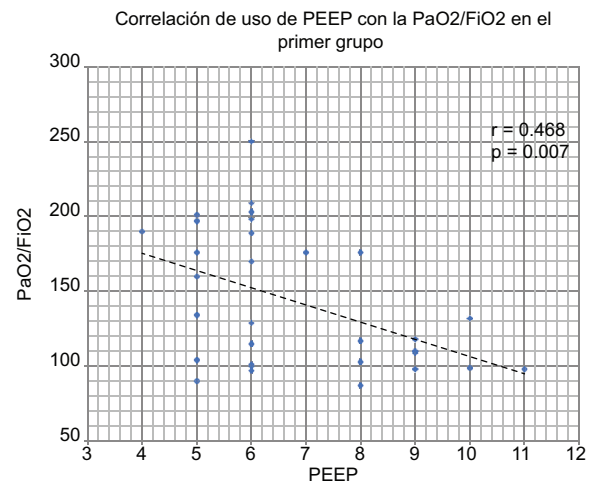


Figura 1. La gráfica muestra una asociación moderada con una covarianza negativa, lo que señala que al tener una mayor relación entre la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) se utiliza menor presión positiva al final de la espiración (PEEP).

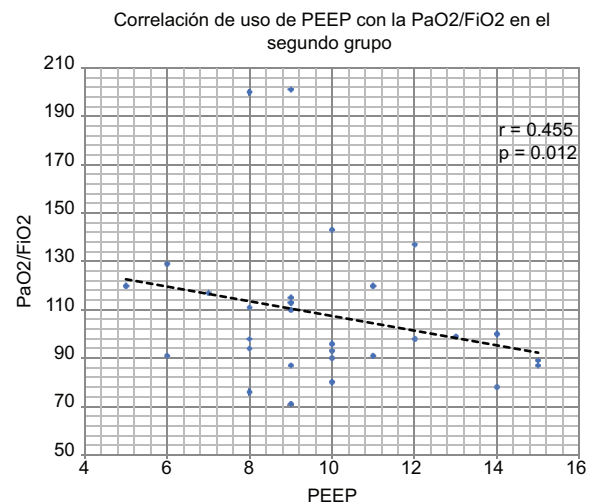


Figura 2. La gráfica muestra una asociación moderada con una covarianza negativa, lo que señala que al tener una mayor relación entre la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) se utiliza menor presión positiva al final de la espiración (PEEP).

la primera y la segunda olas de la pandemia de COVID-19. Se evidenció que los pacientes del segundo grupo llegaron de forma más oportuna al servicio de urgencias y fueron intubados en un menor tiempo desde su llegada.

La intubación temprana tiene varios puntos a favor en lo que respecta al SIRA moderado y grave. En primer lugar, disminuye el riesgo de desarrollar lesión pulmonar inducida por el paciente (P-SILI, *patient self-inflicted lung injury*), que ocurre principalmente

en los pacientes con «hambre de flujo». La intubación temprana permite la titulación del volumen corriente, la PEEP, la FiO_2 y la frecuencia respiratoria, teniendo como consecuencia un mejor control de esta «hambre de flujo» y un menor desarrollo de P-SILI⁵.

Por otro lado, cuenta con un impacto positivo sobre la mortalidad. En un metaanálisis en el que se integraron 27 estudios se identificó que la intubación temprana (en menos de 24 horas) disminuye el riesgo de mortalidad (riesgo relativo: 0.92; IC 95%: 0.87-0.97; $p = 0.001$)⁶. Otras investigaciones han demostrado que la intubación temprana reduce los días de estancia hospitalaria y el uso de ventilación mecánica invasiva, con una disminución de hasta 4 días^{7,8}. Por lo tanto, la aplicación y el uso de ventilación mecánica invasiva en menos de 24 horas tiene un impacto positivo en la mortalidad, menos días de uso de ventilación y de estancia hospitalaria, así como una reducción de complicaciones como la P-SILI.

Otro de los cambios significativos identificados fue el uso de la posición prono en los pacientes con ventilación mecánica invasiva; esta estrategia se utilizó en el 80% de los casos del segundo grupo. El uso de prono se ha relacionado con una disminución de la mortalidad en los pacientes con SIRA por otras infecciones no relacionadas con la COVID-19⁹. Igualmente, existe evidencia de que mejora la oxigenación hasta en un 80% de los pacientes con SIRA por COVID-19¹⁰.

Además de reducir la mortalidad y mejorar la oxigenación, el uso de prono aumenta las zonas de reclutamiento alveolar en un 12% comparado con la posición supina, y no existen cambios en la distensibilidad como en el SIRA clásico, lo que disminuye el riesgo de atelectrauma y lesión pulmonar¹¹. La posición prona se ha utilizado en pacientes «despiertos» que tienen oxígeno suplementario. Un metaanálisis demostró que su uso incrementa la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y la saturación de oxígeno a la par que disminuye la mortalidad (OR: 0.44; IC 95%: 0.24-0.80; $p = 0.007$)¹².

Desafortunadamente, no se ha encontrado que el uso de prono reduzca la intubación endotraqueal¹². Así lo demuestra un estudio que incluyó 400 pacientes y para el grupo de prono fue del 34.1% y para el de supino del 40.5% ($p = 0.2$), concluyendo que no existe diferencia en cuanto a los pacientes que requieren intubación endotraqueal¹³. Pese a estos resultados, «no se quita el dedo del renglón» porque se encuentra en curso el proyecto PRONELIFE, con registro ISRCTN11536318. Se trata de un estudio multicéntrico internacional que está compuesto por 35 terapias intensivas y tiene como principal objetivo

identificar la mortalidad de los pacientes que requieren intubación endotraqueal a los 14 días y que estuvieron en posición de prono¹⁴.

Se encontró un menor uso de PEEP en los pacientes del segundo grupo, siendo una disminución de 3 cmH_2O . Se sabe que el uso de PEEP tiene como fundamento evitar el colapso alveolar y mejorar la oxigenación. Se desconoce cuál es el valor ideal, pero se tiene identificado que, a mayor PEEP, menor atelectrauma, lo cual se traduce en menor mortalidad¹⁵.

En este sentido, un estudio realizado por Ceruti et al.¹⁶ sugiere que en los pacientes que se manifiestan como un fenotipo L es correcto un uso de PEEP entre 8 y 10 cmH_2O , ya que esta estrategia mejora la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en las primeras 72 horas. Otro estudio concluyó que al agregar prono y niveles bajos de PEEP mejoran los niveles de oxigenación¹⁷. Por lo tanto, la titulación de la PEEP debe ajustarse a las necesidades del paciente y a la identificación del fenotipo que se desarrolla, con el objetivo de mantener las metas de protección pulmonar¹⁸.

En cuanto a las características de los pacientes, no se identificaron diferencias, salvo en dos variables: la primera es que el segundo grupo llegó en menos días a solicitar atención médica en comparación con el primer grupo, y a su vez, el segundo llegó con niveles más altos de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al servicio de urgencias. Esto pudo contribuir a que los pacientes requirieran una menor cantidad de PEEP, como se demostró en la regresión lineal de la PEEP y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Respecto al tratamiento farmacológico, solo hubo un cambio: la ausencia de azitromicina en el segundo grupo. Este fármaco se propuso para mejorar el desenlace de los enfermos por COVID-19, pero posteriormente numerosos estudios rechazaron su uso y presentaron evidencia de que puede agravar la condición general del enfermo con problemas cardíacos y trastornos del ritmo¹⁹.

Una buena práctica fue el uso de dexametasona en el 100% de los enfermos de ambos grupos. Este fármaco puede disminuir los días de enfermedad en los pacientes que se encuentran con uso de oxígeno suplementario y ventilación mecánica invasiva²⁰. La ceftriaxona fue otro de los fármacos utilizados en todos los casos de ambos grupos. El uso de antibióticos durante la COVID-19 fue una práctica común por la posibilidad de coinfecciones bacterianas, además de ser una estrategia en los pacientes con sepsis o choque séptico²¹.

La aparición de una coinfección bacteriana durante la COVID-19 tiene una prevalencia del 2-7%,

documentándose como la más frecuentes las producidas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*²². Por lo tanto, esta práctica no es recomendable. El uso empírico de antibióticos favorece el desarrollo de infecciones hospitalarias, registrándose hasta en un 40% de los pacientes con ventilación mecánica invasiva, y aumenta los días de estancia hospitalaria y la mortalidad²³.

Por último, a pesar de los cambios evidenciados entre ambos grupos, no hubo un impacto en la mortalidad a 28 días. Si bien la mortalidad absoluta fue menor en el segundo grupo (53% vs. 31%), no resultó estadísticamente significativa, siendo similar a la reportada en pacientes que desarrollan SIRA, quienes pueden tener una mortalidad del 30-50%²⁴. Incluso hay investigaciones en las que se encontró una mortalidad de hasta el 90%²⁵, y que la alta mortalidad también se asocia al tipo de atención, si fue en piso general o en terapia intensiva²⁶.

Por lo tanto, la aplicación de intubación temprana, la PEEP baja (de acuerdo con el fenotipo), el uso de prono con y sin ventilación mecánica invasiva, y el ingreso oportuno pueden conllevar una disminución franca de la mortalidad por COVID-19 grave.

Un aspecto importante que cabe señalar es que no se midieron variables fuera del servicio de urgencias, las cuales pudieron tener influencia en la mortalidad, como las infecciones nosocomiales asociadas a la ventilación mecánica invasiva y el uso de antibióticos, y si existió continuidad en el uso de posición prono y de menor PEEP.

Conclusiones

Se evidenciaron cambios en las estrategias de ventilación en los pacientes con COVID-19 grave. Si bien no mostraron una diferencia significativa para este estudio, la mortalidad a 28 días absoluta fue menor en el segundo grupo. Se puede inferir que la mortalidad a 28 días en el segundo grupo disminuyó por el cambio en el uso de PEEP, la intubación temprana y la posición prona, además de una variable que no fue controlada por el servicio de urgencias, que es la búsqueda de atención en menor tiempo reflejado en días por el paciente. Por lo anterior, se invita a instaurar en los procesos de atención en los servicios de urgencias el uso de estas tres estrategias, ya que pueden favorecer el desenlace de los enfermos con COVID-19 grave.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados. Debido a la naturaleza del estudio, no fue necesario el consentimiento informado individual. Se han seguido las recomendaciones éticas pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46:854-87. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
2. Tsolaki V, Zakynthinos GE, Makris D. The ARDSnet protocol may be detrimental in COVID-19. *Crit Care.* 2020;24:351. doi: 10.1186/s13054-020-03081-4.
3. Mittermaier M, Pickerodt P, Kurth F, de Jarcy LB, Uhrig A, Garcia C, et al. Evaluation of PEEP and prone positioning in early COVID-19 ARDS. *EClinicalMedicine.* 2020;28:100579.
4. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Laverne V, Baden L, Cheng VCC, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2024; 78(7):e250-e349. doi: 10.1093/cid/ciac724.
5. Cabrini L, Ghislanzoni L, Severgnini P, Landoni G, Baiardo Redaelli M, Franchi F, et al. Early versus late tracheal intubation in COVID-19 patients: a "pros/cons" debate also considering heart-lung interactions. *Minerva Cardiol Angiol.* 2021;69:596-605. doi: 10.23736/S2724-5683.20.05356-6.
6. Xixi NA, Kremmydas P, Xourgia E, Giannopoulou V, Sarri K, Siempos II. Association between timing of intubation and clinical outcomes of critically ill patients: a meta-analysis. *J Crit Care.* 2022;71:154062.
7. Ridjab DA, Ivan I, Budiman F, Juzar DA. Outcome in early vs late intubation among COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12:21588.
8. Lee HJ, Kim J, Choi M, Choi WI, Joh J, Park J, et al. Early intubation and clinical outcomes in patients with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2022;27:226. doi: 10.1186/s40001-022-00841-6.
9. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhotra A. Treatment of ARDS with prone positioning. *chest.* 2017;151:215-24. doi: 10.1016/j.chest.2016.06.032.
10. Gattinoni L, Camporota L, Marini JJ. Prone position and COVID-19: mechanisms and effects. *Crit Care Med.* 2022;50:873.

11. Fossali T, Pavlovsky B, Ottolina D, Colombo R, Basile MC, Castelli A, et al. Effects of prone position on lung recruitment and ventilation-perfusion matching in patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a combined CT scan/electrical impedance tomography study. *Crit Care Med.* 2022;50:723.
12. Chua EX, Zahir SMISM, Ng KT, Teoh WY, Hasan MS, Ruslan SRB, et al. Effect of prone versus supine position in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2021;74:110406.
13. Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, Al Duhailib Z, Alshahrani M, Al-Fares A, et al. Effect of awake prone positioning on endotracheal intubation in patients with COVID-19 and acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327:2104-13. doi: 10.1001/jama.2022.7993.
14. Morales-Quinteros L, Schultz MJ, Serpa-Neto A, Antonelli M, Grieco DL, Roca O, et al. Awake prone positioning in nonintubated spontaneous breathing ICU patients with acute hypoxemic respiratory failure (PRO-NELIFE) — protocol for a randomized clinical trial. *Trials.* 2022;23:30. doi: 10.1186/s13063-021-05991-2.
15. Yadam S, Bihler E, Balaan M. Acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Nurs Q.* 2016;39:190.
16. Ceruti S, Roncador M, Saporito A, Biggiogero M, Glotta A, Maida PA, et al. Low PEEP mechanical ventilation and PaO₂/FiO₂ ratio evolution in COVID-19 patients. *Sn Compr Clin Med.* 2021;3:2435-42.
17. Boesing C, Graf PT, Schmitt F, Thiel M, Pelosi P, Rocco PRM, et al. Effects of different positive end-expiratory pressure titration strategies during prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective interventional study. *Crit Care.* 2022;26:82. doi: 10.1186/s13054-022-03956-8.
18. Lentz S, Roginski MA, Montrieff T, Ramzy M, Gottlieb M, Long B. Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Am J Emerg Med.* 2020;38:2194-202.
19. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Soo Kim B, Mansoor A, Mahmood E, et al. Effect of chloroquine, hydroxychloroquine, and azithromycin on the corrected QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13:e008662.
20. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704.
21. Musher DM. Bacterial coinfection in COVID-19 and influenza pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204:498-500.
22. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81:266-75.
23. Wu HY, Chang PH, Chen KY, Lin IF, Hsieh WH, Tsai WL, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: incidence, diagnosis and treatment. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* 2022;55:985-92.
24. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:853-62.
25. Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kalil AC, Salluh JIF. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:47-54.
26. Moral ORD. Mortality of patients hospitalized for SARS-CoV-2 infection in Mexico. Analysis of a national database after two years of pandemic. *Gac Med Mex.* 2022;158:416-22.