

Características y resultados de pacientes COVID-19 tratados con ventilación mecánica invasiva en Hospital San Juan de Dios. Marzo-junio 2020

WILFREDO NAVARRETE M.¹, DANIEL MIRANDA S.^{1,2},
GONZALO BRICEÑO M.¹, LISSETTE GRAMUSSET H.^{1,2},
MIGUEL ALLENDE C.¹, NATALIA CÉSPEDES M.¹,
NICOLÁS PIZARRO L.¹, FELIPE BRAVO B.^{1,2},
SANDRA GONZÁLEZ B.¹

Features and evolution of patients with COVID-19 who required mechanical ventilation

Background: The overall mortality of patients with COVID-19 admitted to intensive care units is approximately 40%. **Aim:** To describe the characteristics of a cohort of patients with COVID-19 who required invasive mechanical ventilation due to severe hypoxemic acute respiratory failure at a general hospital in Santiago, Chile. **Material and Methods:** Review of medical records and follow up for 28 days of patients with COVID-19 confirmed by polymerase chain reaction who required invasive mechanical ventilation and who were admitted to the intensive care unit from March 24 to June 7, 2020. **Results:** Data from 152 patients aged 58 (interquartile range (IQR) 47-65 years (66% men) was analyzed. As of July 5, 36 (24%) had died, 75 (49%) were discharged, 10 (7%) were still on invasive mechanical ventilation, 11 (7%) remained with tracheostomy but without invasive mechanical ventilation, and 20 (13%) were hospitalized in a basic unit. The median time on invasive mechanical ventilation among extubated patients was 14 days (IQR 10-21) and 121 (80%) were in the prone position. Patients who died were older, had a higher frequency of diabetes mellitus and a higher driving pressure at 7 days than those discharged alive from the intensive care unit. **Conclusions:** In this study mortality was lower than that reported in the first international studies, probably due to the selection of younger patients and greater knowledge of the disease.

(Rev Med Chile 2021; 149: 1560-1567)

Key words: COVID-19; Mortality; Respiration, Artificial; Respiratory Distress Syndrome; SARS-CoV-2.

¹Unidad de Paciente Crítico, Hospital San Juan de Dios. Servicio de Salud Metropolitano Occidente. Santiago, Chile.

²Departamento de Medicina Interna Occidente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 28 de septiembre de 2020, aceptado el 9 de agosto de 2021.

Correspondencia a:
Wilfredo Navarrete M.
wilinavarrete@gmail.com

A finales de 2019 fue identificado el SARS-CoV-2 y la enfermedad que produce, COVID-19.

Ésta se diseminó rápidamente y fue declarada pandemia mundial por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020¹. El 3 de mar-

zo se reportó el primer caso en Chile y, al 29 de agosto, se han notificado en el país 408.009 casos totales con 11.181 fallecidos². A nivel mundial, se han notificado 24.826.930 casos con 839.068 fallecidos³.

Uno de los reportes iniciales de mortalidad en

pacientes que requirieron Ventilación Mecánica Invasiva (VMI) informó un valor de 97%^{4,5}, por lo que en los primeros meses de pandemia se plantearon dudas respecto a la utilidad de ofrecer esta terapia⁶.

A medida que la experiencia mundial se ha incrementado, se ha reportado menor mortalidad en VMI en algunas series respecto a la de Zhou⁴. Como ejemplo, Bhatraju⁷ describió una mortalidad de 50%.

Por su parte, Grasselli⁸ describe una mortalidad de 26% en UCI, recibiendo VMI 88%. Sin embargo, al momento de la publicación, 58% de los pacientes continuaban en UCI y el seguimiento mínimo fue de 1 semana posterior a la fecha del último ingreso registrado.

El metanálisis de Armstrong⁹ informó mortalidad de 41% en pacientes con estadía completa en UCI, ya sea egresados o fallecidos. Se incluyeron pacientes con o sin soporte ventilatorio y se agruparon 24 estudios con un total de 10.150 pacientes de Norteamérica, Asia y Europa. Esta cifra no consideró a los pacientes que al momento de publicación del estudio continuaban en UCI.

A la fecha hay pocas publicaciones respecto a VMI y COVID-19 en Latinoamérica. En cuanto al manejo ventilatorio se han extrapolado algunas estrategias estudiadas en Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo del Adulto (SDRA). Así, en Chile, la Sociedad de Medicina Intensiva ha protocolizado y difundido distintas recomendaciones.

El Hospital San Juan de Dios (HSJD) de Santiago es uno de los hospitales más grandes del país, siendo un centro de alta complejidad que atiende a una población de 1.300.000 personas, aproximadamente, provenientes del sector Surponiente de la Región Metropolitana.

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas, tratamientos efectuados y resultados de los primeros 152 pacientes infectados por SARS-CoV-2 con requerimiento de VMI e ingresados a UCI del HSJD. Debido a la alta mortalidad reportada inicialmente a nivel mundial, sumado a la falta de datos estructurados en Chile, creemos que este estudio podría contribuir al conocimiento de esta enfermedad.

Material y Método

Estudio observacional, analítico, individual, longitudinal, retrospectivo.

Criterios de inclusión. Se incluyó al 100% de los mayores de 15 años ingresados a UCI del HSJD durante las primeras 11 semanas de pandemia, confirmados por reacción de polimerasa en cadena (RPC) en vía respiratoria; y que recibieron VMI por insuficiencia respiratoria aguda. El primer caso se registró el 24 de marzo de 2020 y se incluyeron todos los ingresos a UCI hasta el 7 de junio. Se realizó seguimiento por otros 28 días, es decir, hasta el 5 de julio. Debido al aumento de demanda de camas con ventilación mecánica invasiva, se debieron reconvertir y adaptar distintas unidades del hospital. Disponiéndose de camas UCI de adultos en la UCI habitual, UCI Quirúrgica, Unidad de Cuidados Intermedios, Unidad Coronaria, UCI Pediátrica y Pabellón Quirúrgico.

Criterios de exclusión. Pacientes no intubados; los que recibieron VMI en Servicio de Urgencia y que no ingresaron a UCI; los intubados por causa distinta a insuficiencia respiratoria aguda; los trasladados a otros centros estando en VMI (3 pacientes por motivos previsionales).

Los datos fueron procesados con software Microsoft Excel y el análisis estadístico se realizó con software STATA 15.1.

La información fue obtenida por los autores directamente desde la historia clínica. Se registró sexo, edad, comorbilidades, mortalidad, días en VMI entre los extubados, porcentaje de pacientes en posición prono (junto con días en dicha posición), distensibilidad estática, presión de distensión, relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FIO_2) y PEEP. Dichas variables ventilatorias se registraron al primer y séptimo día.

Se estimó los días en VMI solo en extubados debido a que estos ya presentaban desenlace de UCI completo. Se excluyó esta variable entre los traqueostomizados porque no tenían desenlace de UCI completo y, a la fecha de corte del estudio, varios de estos pacientes presentaban períodos con y sin requerimiento VMI, por lo que no fue posible estimar un recuento confiable de días.

Las variables continuas se informaron como mediana y rangos intercuartiles (RIC) o media y desviación estándar (DE) según simetría de la muestra. Las variables categóricas como porcentaje.

La mortalidad se informó respecto al total estudiado y respecto a los egresados de UCI.

Se registró el peor valor de las variables de

laboratorio seleccionadas hasta 5 días después del ingreso a UCI. Se estableció dicho periodo para evitar influencia en la medición respecto a situaciones clínicas sobreagregadas, como sobreinfecciones, por ejemplo.

Entre los egresados de UCI al 5 de julio de 2020, se comparó mortalidad según edad, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), variables ventilatorias y exámenes de laboratorio. Se realizó test de chi cuadrado, OR (Razón de Chances) para comparación de variables categóricas-categóricas y prueba t de student, regresión logística y ANOVA para comparación de variables categóricas-continuas, con un valor de *P* de 0,05 para definir diferencias estadísticamente significativas.

Se mantuvo la confidencialidad de los datos y se abstuvo la realización de consentimiento informado debido a ser un estudio observacional y retrospectivo. Se obtuvo la autorización del Comité Ético Científico del HSJD en base a los postulados de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Se incluyeron 152 pacientes. 51 mujeres (34%) y 101 hombres (66%). La mediana de edad fue de 58 años (RIC 48-65, rango 28 a 79), tanto en hombres como en mujeres. No hubo mayores de 80 años y la proporción sobre 60 años de edad alcanzó a 44%.

Condiciones basales de los pacientes

Descritas en Tabla 1.

La mediana de días entre el inicio de los síntomas y la intubación, fue de ocho (RIC 6-10, rango 2 a 30). La mediana de PaO₂/FIO₂ pre intubación fue de 133.

La situación de los 152 pacientes al 5 de julio de 2020 se presenta en la Tabla 2.

Mortalidad

Al día de corte, la mortalidad del total estudiado llega al 24%, siendo en mujeres el 47% (*n* = 17) y hombres el 53% (*n* = 19) de los fallecidos. La mortalidad por sexo fluctuó entre 19% en hombres (19/101) y 33% en mujeres (17/51). Al estimar mortalidad entre los pacientes egresados de UCI, esta asciende al 27% (36/131).

Tabla 1. Condiciones basales y laboratorio de los 152 pacientes

Variables	N/Mediana	Porcentaje/RIC
Edad	58	48-65
• > 30	2	1
• 30-39	12	8
• 40-49	31	20
• 50-59	40	26
• 60-69	43	28
• 70-79	24	16
Sexo		
* Femenino	51	34
* Masculino	101	66
IMC	30	27-35
HTA	81	53
DM2	52	34
Cardiopatía coronaria	11	7
Tabaquismo	41	27
Recuento linfocitario ^a	865	605-1.285
Ácido láctico ^b	23	18-30
Ferritina ^c	1.636	770-3.166
Troponina ^d	12	8-26
Dímero D ^e	3,57	1,97-9,6

^aValor más bajo al quinto día de ingreso a UCI medido en mm³. Valor normal 900 a 4.200. ^bValor más alto al quinto día de ingreso a UCI medido en mg/dL. Valor normal 4,5 a 19,8. ^cValor más alto al quinto día de ingreso a UCI medido en ng/ml. Valor normal mujeres: 15-150. Varones: 15-200. ^dValor más alto al quinto día de ingreso a UCI medido en pg/ml. Valor normal menor a 14. ^eValor más alto al quinto día de ingreso a UCI medido en ug/ml. Valor normal menor a 0,49.

Tabla 2. Situación de 152 pacientes al 5 de julio de 2020

Situación	n	%
Fallecidos	36	24
Vivos	116	76
• De alta, enviados a domicilio	75	49
• En VMI	10	7
• Hospitalizados, fuera de UCI, sin VMI	20	13
• Hospitalizados en UCI, con traqueostomía, sin VMI	11	7

Tabla 3. Tratamiento e intervenciones realizadas

Tratamiento/intervención	n	%
Traqueostomía	44	29
Prono	121	80
Bloqueo neuromuscular	136	89
ECMO	0	0
Corticoides	83	55
Anticoagulación	113	74

Tratamientos realizados

En la fase aguda de enfermedad, todos los pacientes fueron tratados en modo Asistido Controlado por Volumen con volumen corriente menor a 8 mililitros por kilogramo de peso ideal.

VMI. Entre los extubados (incluye pacientes de alta, hospitalizados en unidad básica y decanulados de traqueostomía. n = 95), la mediana de días en VMI fue de 14 (RIC 10-21, rango 0 a 48).

El número de ciclos de prono se distribuyó en: 1 ciclo en 74 pacientes (49%); 2, en 28 (18%) y 3 o más, en 19 (13%).

Tabla 4. Comparación de variables clínicas, ventilatorias y de laboratorio entre los 131 pacientes egresados de UCI

	Total fuera de UCI ^c (n = 131)	Extubados vivos (n = 95)	Fallecidos (n = 36)	OR	IC 95%	P-Valor ^d
Edad en años (mediana, RIC)	57 (47-65)	56 (45-64)	63,5 (56-70)	1,05	1,02 - 1,09	P < 0,05
Hombres (n, %)	87 (66,4)	68 (71,6)	19 (52,78)	0,44	0,2 - 0,98	P < 0,05
HTA (n, %)	69 (52,7)	46 (48,4)	23 (63,8)	1,88	0,85 - 4,15	P 0,11
DM2 (n, %)	41 (31,3)	25 (26,3)	16 (44,4)	1,97	1,01 - 4,98	P < 0,05
Ferritina ^a (mediana, RIC)	1504 (666-3.151) (n = 130)	1671 (770-3.322) (n = 95)	1213 (651-2.299) (n = 35)	0,99	0,99 - 1,01	P 0,57
Recuento linfocitario ^b (mediana, RIC)	936 (644-1.355) (n = 124)	1002 (735-1.364) (n = 91)	712 (538-1.346) (n = 33)	0,99	0,99 - 1,01	P 0,71
PaO ₂ /FIO ₂ a las 24 h (mediana, RIC)	190 (146-233) (n = 117)	199 ± (148-237) (n = 88)	171 (134-211) (n=29)	0,99	0,98 - 1,01	P 0,25
Distensibilidad estática a las 24 h (media, DS)	38,4 ± 12,8 (n=120)	40,2 ± 12,45 (n=87)	33,5 ± 12,62 (n=33)	0,95	0,92 - 0,99	P < 0,05
Presión de distensión a las 24 h (media, DS)	11,48 ± 2,95 (n=125)	11,17 ± 2,61 (n=92)	12,33 ± 3,65 (n = 33)	1,14	0,99 - 1,29	P 0,06
PaO ₂ /FIO ₂ a los 7 días (mediana, RIC)	220 (177-250) (n = 116)	225 (187-253) (n = 88)	172 (122-208) (n = 28)	0,98	0,97 - 0,99	P < 0,05
Distensibilidad estática los 7 días (media, DS)	38,4 ± 12,59 (n = 79)	39,9 ± 11,63 (n = 58)	34,28 ± 14,43 (n = 21)	0,96	0,92- 1,01	P 0,08
Presión de distensión a los 7 días (media, DS)	12,39 ± 3,12 (n = 84)	11,77 ± 2,05 (n = 63)	14,23 ± 4,75 (n = 21)	1,33	1,06 - 1,66	P < 0,05

^aPeor valor al quinto día de ingreso a UCI medido en ng/ml. ^bPeor valor al quinto día de ingreso a UCI medido en mm³. Valor normal 900 a 4.200. ^cExtubados, decanulados de traqueostomía y fallecidos. ^dComparación entre extubados vivos egresados de UCI y fallecidos.

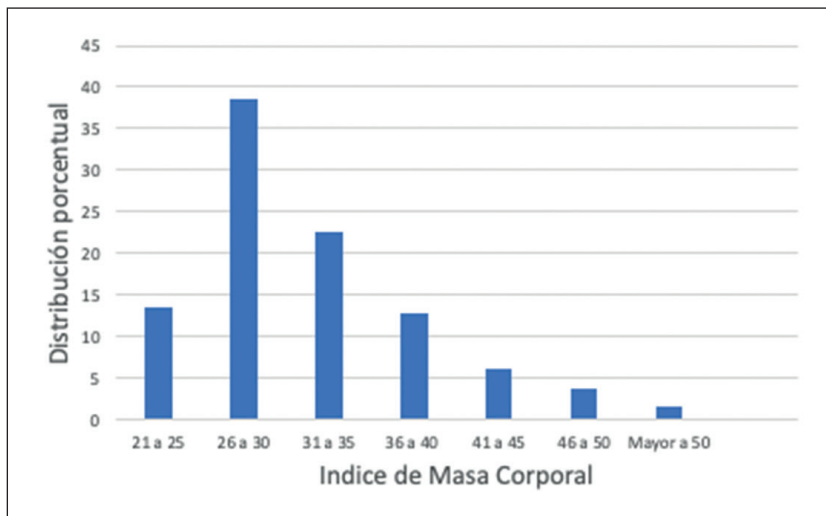


Figura 1. Distribución porcentual según rango de Índice de Masa Corporal (IMC). n=132.

La mediana de días totales en pronó fue de 4 (RIC 3-7, rango 1 a 22). Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los días de pronó de los pacientes fuera de VMI al momento de realizado el estudio y pacientes fallecidos (OR 1,17, IC 95% (1,07-1,28), $P < 0,01$).

No se derivó a ningún paciente a Oxigenación por Membrana Extracorpórea ECMO en el periodo estudiado.

Anticoagulación. Se anticoagularon 113 pacientes (74%). Esta terapia se indicó en caso de enfermedad tromboembólica demostrada (n: 25, 16%) o Dímero D mayor a 3 ug/ml. No fue posible establecer asociación estadísticamente significativa entre la ocurrencia de enfermedad tromboembólica imagenológicamente demostrada y valor de dímero D > 3 ug/ml (OR 1,49, IC 95% (0,59-3,71), $P 0,39$).

Al comparar mortalidad en grupo de dímero D menor o mayor de 3, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas (OR para fallecimiento con dímero D > 3 ug/ml 1,89, IC 95% (0,83-4,3), $P 0,13$).

Sobreinfecciones. Se diagnosticó alguna infección nosocomial durante la hospitalización en 64 (40%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad del grupo infectado y libre de infección (OR para fallecimiento con infección nosocomial 0,92, IC 95% (0,42-1,98), $P 0,83$).

PEEP y $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$. La mediana de $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$

antes de la intubación fue 133 (RIC 86-190). La mediana de PEEP al primer día de VMI fue de 12 (RIC 10-14) y al séptimo día de 10 (RIC 8-12). La media de $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ al primer día de VMI fue de 187 ± 71 y al séptimo día de 212 ± 59 . Esta variable fue registrada luego del primer día de VMI. La Figura 2 muestra la distribución porcentual según rango de PEEP y $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$.

Discusión

En esta serie la mortalidad a 28 días llegó al 24%. Consideramos que este porcentaje es bajo en comparación a lo reportado en el resto del mundo⁴⁻¹¹. A la fecha, el mayor estudio de mortalidad en UCI (incluye soporte ventilatorio invasivo y no invasivo) en pacientes COVID-19 corresponde al metanálisis de Armstrong⁹, quien describe una mortalidad del 41,6% entre los egresados. Al seguir esta forma de medición, la mortalidad de nuestra serie asciende al 27% a los 28 días.

La baja mortalidad puede evaluarse desde distintos puntos de vista. Primero, destacar que el manejo intensivo otorgado en las primeras semanas de pandemia fue oportuno y creemos que, también, de calidad. Debido a la anticipación de la demanda, se organizaron las distintas unidades con capacidad de otorgar terapia ventilatoria invasiva, disponiéndose de un mayor número de camas críticas.

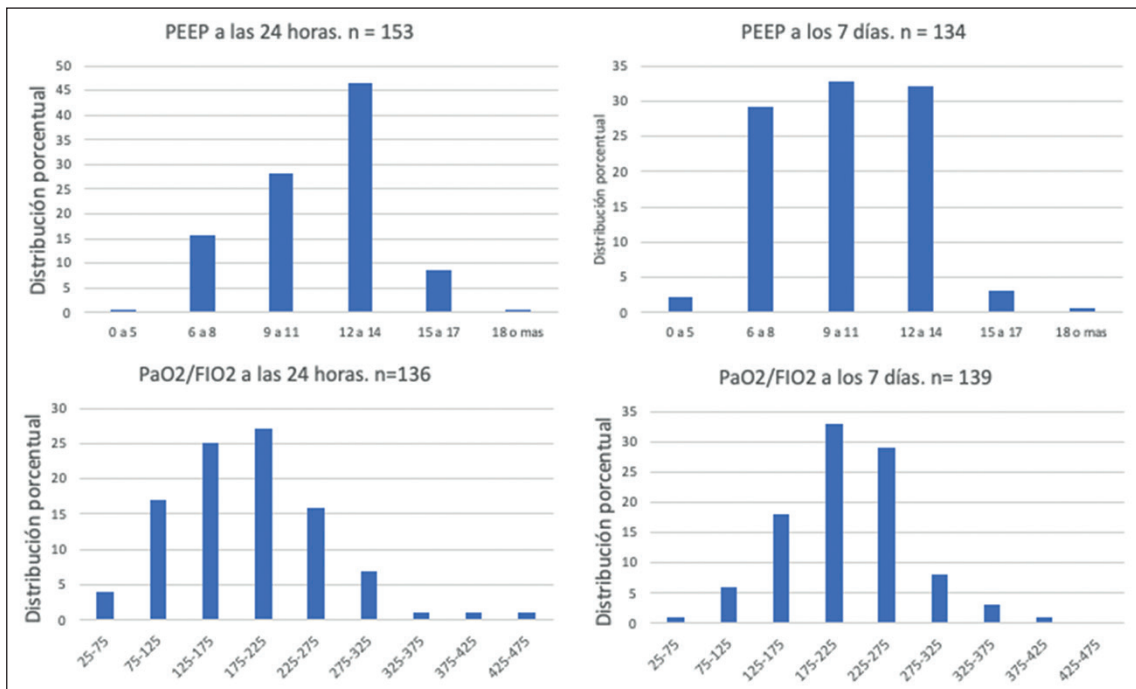


Figura 2. Distribución porcentual de pacientes según rango de PEEP (centímetros de agua) y PaO₂/FIO₂ a las 24 horas de ingreso y a los 7 días.

El manejo se basó en las recomendaciones de la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva más un protocolo hospitalario propio, que orientó respecto a medidas farmacológicas y control de laboratorio. El valor medio de PaO₂/FIO₂ al primer día de VMI -mayor a 150- se registró luego de 24 horas en UCI. Por lo que dicha cifra está influenciada y es consecuencia del manejo ventilatorio otorgado (como BNM o pronó).

Respecto a terapia ventilatoria, se aplicaron algunas estrategias del SDRA como la posición prona¹², bloqueo neuromuscular en infusión continua¹³ y uso de volúmenes corrientes bajos¹⁴.

Respecto a la posición prona, ésta se indicó de forma precoz en caso de insuficiencia respiratoria severa. La mediana de duración total de dicha posición entre los extubados fue de 4 días, siendo en su mayoría de duración no menor a 3 días de forma mantenida.

Otros factores que podrían haber influido son el uso de corticoides^{15,16}, anticoagulación en pacientes con Dímero D mayor a 3 ug/ml¹⁷ y el uso de traqueostomía.

Debido a la alta carga trombótica, se ha planteado el potencial terapéutico de la anticoagulación. La infección por SARS-CoV-2 afecta inicialmente al sistema respiratorio y posteriormente al resto del organismo, con compromiso macro y microvascular. Se ha reportado aumento de factores protrombóticos como factor tisular, factor von Willebrand, fibrinógeno, entre otros. Secundario a la degradación de la fibrina aumenta el dímero D, por lo que se ha otorgado a este examen un valor pronóstico. Además, en el estudio de Tang N¹⁷ se evaluó el potencial beneficio de anticoagular a pacientes con dímero D mayor a 6 veces el valor normal (3 ug/ml), evidenciándose menor mortalidad en los tratados. Otros estudios no han replicado el beneficio de la anticoagulación, siendo este ítem aún controversial. Nuestro centro adoptó la conducta del estudio de Tang N, sin embargo, creemos que se requieren más estudios para avalarla.

Respecto a corticoides, durante la fase inicial de seguimiento de esta cohorte no se recomendaba su uso generalizado debido a evidencia controversial.

Quedando su uso a criterio del equipo tratante. En julio de 2020 se publicó el estudio RECOVERY¹⁵, el cual recomendó su uso debido a la disminución de la mortalidad en los pacientes tratados con dexametasona. Debido a los resultados de este estudio, creemos que el uso de corticoides en nuestra cohorte fue otro factor importante en la baja mortalidad.

En relación a las condiciones basales, un punto importante fue la selección de pacientes más jóvenes. Siendo de 58 años en nuestra serie, 63 en Lombardía⁸ y 68 en Nueva York¹⁸.

Al comparar resultados entre sobrevivientes y fallecidos (egresados de UCI), observamos como factores de riesgo estadísticamente significativos una mayor edad, el ser portador de Diabetes Mellitus 2, una menor distensibilidad estática a las 24 horas de VMI y una mayor presión de distensión a los 7 días de VMI. Así, respecto a edad y Diabetes Mellitus 2, se confirma lo planteado por otros estudios previamente¹¹. La asociación de mayor mortalidad a mayor presión de distensión apoya la importancia de la ventilación protectora con volúmenes corrientes bajos y sugiere que dicha variable ventilatoria podría entregar una adecuada estratificación de riesgo en COVID-19, tal como en SDRA¹⁹.

A la fecha, las publicaciones existentes para esta enfermedad en pacientes críticos en Latinoamérica son escasas, por lo que consideramos que nuestra experiencia inicial podría ser de utilidad para mejorar los cuidados en otros centros del continente.

Limitaciones del estudio. En primer lugar, al ser unicéntrico la proyección de los hallazgos se ve limitada y, en segundo lugar, el no haber incluido la totalidad de los pacientes COVID-19 manejados con VMI en HSJD, sino solamente los ingresados durante las primeras 11 semanas de pandemia. Tercero, no se pudo disponer de la totalidad de los datos en todos los pacientes, debido a la falta de registro en la historia clínica (especialmente variables ventilatorias e IMC). Cuarto, solo se incluyó a pacientes tratados en UCI, por lo que no se evaluó el impacto en otros servicios.

Conclusiones

En esta serie de pacientes manejados con VMI en el HSJD la mayoría correspondió a hombres

menores de 65 años y la mediana de días en VMI entre los sobrevivientes fue de 14. La mortalidad fue de 24% a los 28 días. Esta cifra es menor a la reportada en las primeras series, probablemente por la selección de pacientes más jóvenes, la protocolización del manejo y mayor conocimiento de la enfermedad.

Agradecimientos: Agradecemos a Nelson Vargas, Felipe Rosales y Armando Díaz por su apoyo en la presentación y análisis de los datos.

Agradecemos también a los jefes de los servicios clínicos a cargo de pacientes COVID-19 tratados con ventilación mecánica: Héctor Farias, Montserrat Navarro, Juan Gaete, David Gallardo, Juan Eduardo Sánchez, Patricio Sanhueza, Hugo González.

Referencias

1. WHO. Archived: WHO Timeline - COVID-19. Publicado online 27 de abril 2020. Acceso 5 de agosto de 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
2. Plan de Acción Coronavirus. Ministerio de Salud, Chile. Acceso 29 de agosto de 2020 <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/casos-confirmados-en-chile-covid-19/>
3. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Acceso 29 de agosto de 2020 <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd-40299423467b48e9ecf6>.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
5. Weiss P, Murdoch D. Clinical Course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1014-5.
6. Hua J, Qian C, Luo Z, Li Q, Wang F. Invasive mechanical ventilation in COVID-19 patient management: the experience with 469 patients in Wuhan. *Crit Care* 24, 348 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03044-9>.
7. Bhatraju P, Ghassemieh B, Nichols M, Kim R, Jerome K, Nalla A, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med* 2020; 382: 2012-22. Published online March 30, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.

8. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323 (16): 1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
9. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. Published online June 30, 2020. doi: 10.1111/anae.15201.
10. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo F, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. Published online March 19, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4326
11. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; S2213-2600 (20): 30079-5. Published online February 24, 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20) 30079-5.
12. Guérin C, Reignier J, Richard J, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2159-68. DOI: 10.1056/NEJMoa1214103.
13. Papazian L, Forel J, Gacouin A, Penot-Ragon C, Pharm D, Perrin G, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1107-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1005372.
14. Brower R, Matthay M, Morris A, Shoefeld D, Taylor Thompson B, Wheeler A, et al. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1301-8. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.
15. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020. Published online July 17, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
16. Wu C, X Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180 (7): 934-43. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
17. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (5): 1094-9. doi: 10.1111/jth.14817.
18. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, Crawford J, McGinn T, Davidson K, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
19. Amato M, Meade M, Slutsky A, Brochard L, Costa E, Shoefeld D, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 372: 747-55. doi: 10.1056/NEJMsa1410639.