



Evaluación e impacto del uso secundario de los datos del sistema de información clínica para la identificación de parámetros críticos, desarrollo de indicadores de calidad y modelos predictivos en ventilación mecánica

SARA MANRIQUE MORENO

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

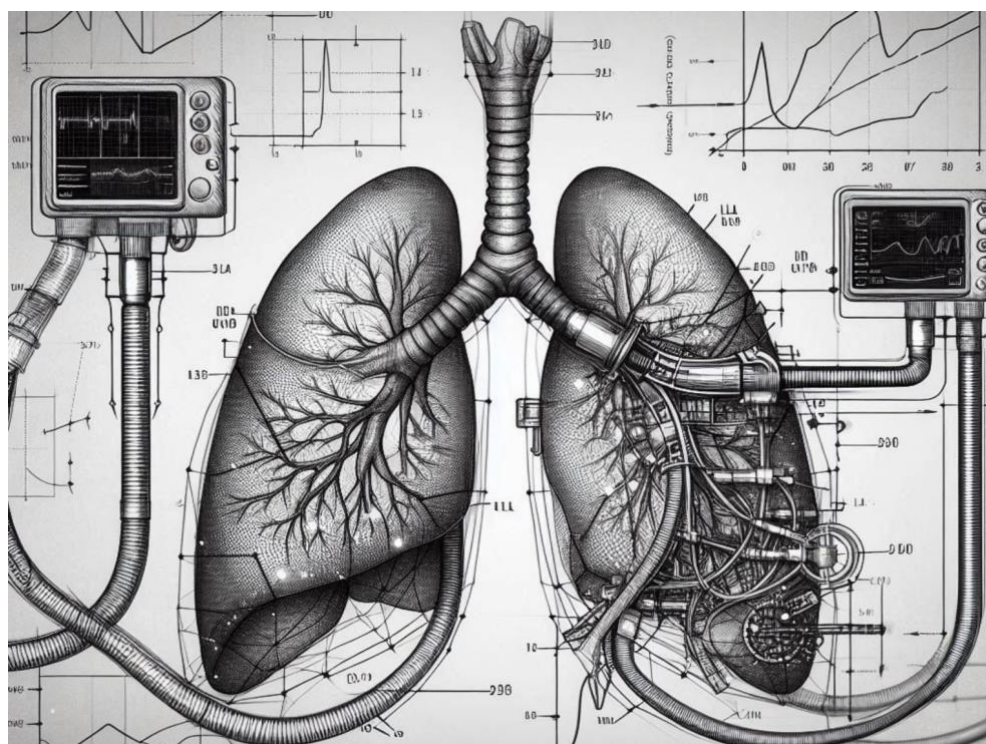
WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

Evaluación e impacto del uso secundario de los datos del sistema de información clínica para la identificación de parámetros críticos, desarrollo de indicadores de calidad y modelos predictivos en ventilación mecánica

SARA MANRIQUE MORENO



TESIS DOCTORAL
2024

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Evaluación e impacto del uso secundario de los datos del sistema de información clínica para la identificación de parámetros críticos, desarrollo de indicadores de calidad y modelos de predicción en ventilación mecánica

SARA MANRIQUE MORENO

SARA MANRIQUE MORENO

**EVALUACIÓN E IMPACTO DEL USO
SECUNDARIO DE LOS DATOS DEL SISTEMA DE
INFORMACIÓN CLÍNICA PARA LA
IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS CRÍTICOS,
DESARROLLO DE INDICADORES DE CALIDAD Y
MODELOS PREDICTIVOS EN VENTILACIÓN
MECÁNICA**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por Dra María Bodí Saera y Dr Alejandro Rodríguez Oviedo

Departamento de Medicina y Cirugía



**UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI**

2024

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Evaluación e impacto del uso secundario de los datos del sistema de información clínica para la identificación de parámetros críticos, desarrollo de indicadores de calidad y modelos predictivos en ventilación mecánica
SARA MANRIQUE MORENO



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado “EVALUACIÓN E IMPACTO DEL USO SECUNDARIO DE LOS DATOS DEL SISTEMA DE INFORMACIÓN CLÍNICA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS CRÍTICOS, DESARROLLO DE INDICADORES DE CALIDAD Y MODELOS PREDICTIVOS EN VENTILACIÓN MECÁNICA”, que presenta Sara Manrique Moreno para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta universidad.

Tarragona, 20 de agosto de 2024

Los directores de la tesis doctoral



María Bodí Saera



Alejandro Rodríguez Oviedo

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Evaluación e impacto del uso secundario de los datos del sistema de información clínica para la identificación de parámetros críticos, desarrollo de indicadores de calidad y modelos predictivos en ventilación mecánica
SARA MANRIQUE MORENO

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que me acompañaron y ayudaron durante la elaboración de mi tesis doctoral, especialmente:

A la Dra María Bodí por brindarme la oportunidad de realizar esta Tesis Doctoral y guiarme sabiamente durante todo su proceso. Por todo su apoyo e impulso.

Al Dr Alejandro Rodríguez por compartir conmigo todo su conocimiento y su amplia experiencia en el ámbito de la investigación. Por instarme siempre a superarme.

A los científicos de datos Manuel Ruiz-Botella y Josep Gómez por su riguroso trabajo en la extracción y transformación de los datos. Por su motivación y compromiso con la ciencia.

A mi grupo de “respiratorio” de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Joan XXIII, por caminar a mi lado en este proceso.

A todos mis compañeros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Joan XXIII, auxiliares de enfermería, enfermeros, médicos residentes y adjuntos por comprometerse cada día con la calidad de la recogida de datos y en el trato al paciente.

Sobretudo, gracias a mi familia, porque forjaron mis primeros pasos, en la vida y en la medicina. Por todo su sacrificio, apoyo y confianza incondicional. Sin ellos esta Tesis Doctoral no habría sido posible.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Evaluación e impacto del uso secundario de los datos del sistema de información clínica para la identificación de parámetros críticos, desarrollo de indicadores de calidad y modelos predictivos en ventilación mecánica
SARA MANRIQUE MORENO

ABREVIATURAS

VILI: Ventilator Induced Lung Injury.

O2: Oxígeno.

CO2: Dióxido de carbono.

VMI: Ventilación mecánica invasiva.

Palv: Presión alveolar.

Ppl: Presión intrapleurar.

Pcw: Presión transtorácica.

PL: Presión transpulmonar.

Pbs: Presión superficie corporal.

Ppico: Presión pico.

Pplat: Presión plateau.

PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

DP: Driving pressure.

Vt: Volumen tidal.

CRF: Capacidad residual funcional.

BAL: lavado broncoalveolar.

Ptot: Presión total.

Pres: Presión resistiva.

Pel: Presión elástica.

R: Resistencias de la vía aérea.

F: Flujo.

SDRA: Síndrome de distres respiratorio agudo.

Pes: Presión esofágica.

E: Elastancia.

FR: Frecuencia respiratoria.

MP: Mechanical Power.

J: Julios.

AASTRE: Análisis Aleatorios de Seguridad en Tiempo Real.

SIC: Sistemas de información clínica.

ETL: Extraction, transformation and load.

IA: Inteligencia artificial.

HR: Hazard ratio.

IMC: Índice de masa corporal.

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias.

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.

VC: Volumen control.

PC: Presión control.

AUC: Area under de curve.

OR: Odds ratio.

P-SILI: Patient Self Lung Injury.

ÍNDICE

1. RESUMEN DE LA TESIS.....	3
1.1. Introducción.....	5
1.2. Metodología.....	7
1.3. Resultados.....	8
1.4. Conclusiones.....	9
1.5. Bibliografía	10
2. INTRODUCCIÓN.....	13
2.1. Fisiología del sistema respiratorio.....	15
2.2. Presiones del sistema respiratorio.....	17
2.3. Reología.....	20
2.4. Ecuación de movimiento.....	23
2.5. Daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica.....	25
2.6. Mechanical power.....	34
2.7. Adherencia a las guías de práctica clínica en ventilación mecánica protectora.....	35
2.8. Indicadores de calidad de ventilación mecánica protectora.....	38
2.9. Monitorización continua de la ventilación mecánica invasiva a través de los sistemas de información clínica.....	39
2.10. Inteligencia artificial y modelos predictivos en ventilación mecánica.....	41
3. JUSTIFICACIÓN.....	43
4. HIPÓTESIS.....	47
5. OBJETIVOS.....	51
6. RESUMEN DE METODOLOGÍA.....	55
6.1. Características de los estudios.....	57
6.2. Extracción de los datos.....	68
6.3. Definiciones.....	59

6.4. Análisis estadístico.....	60
6.5. Desarrollo del modelo predictivo de mechanical power.....	62
6.6. Implementación del modelo predictivo de mechanical power.....	63
7. RESULTADOS.....	65
7.1. Objetivo 1.....	67
7.2. Objetivo 2.....	83
7.3. Objetivo 3.....	121
8. DISCUSIÓN.....	135
8.1. Volutrauma.....	137
8.2. Ergotrauma.....	140
8.3. Adherencia a las guías de práctica clínica.....	145
8.4. Sistemas de información clínica e indicadores de calidad.....	148
8.5. Modelos predictivos de inteligencia artificial.....	150
9. LIMITACIONES.....	153
10. PERSPECTIVAS DE FUTURO.....	157
11. CONCLUSIONES.....	161
12. BIBLIOGRAFÍA.....	165

1. RESUMEN DE LA TESIS

1.1. Introducción

La ventilación mecánica invasiva ha salvado muchas vidas desde que se comenzó a utilizar, sin embargo, no está exenta de efectos adversos como el daño pulmonar asociado a ventilación mecánica, conocido por sus siglas en inglés como VILI (Ventilator Induced Lung Injury). El VILI se define como la inflamación pulmonar producida por las fuerzas físicas aplicadas al parénquima pulmonar desde el ventilador. Se caracteriza por desencadenar una respuesta inflamatoria no sólo a nivel pulmonar, sino también sistémica, pudiendo contribuir al fallecimiento del paciente¹.

Desde que se observó que la ventilación mecánica podía producir daño pulmonar, los profesionales clínicos e investigadores han intentado dilucidar cuales son los mecanismos que producen dicho daño y cuales son los parámetros seguros a utilizar en ventilación mecánica para evitar ese daño². En torno al año 1973 se descubrió que la presión aplicada al pulmón desde el ventilador podía producir la rotura de los alveolos, produciendo edema alveolar, hemorragia alveolar, neumotórax y neumomediastino. A este daño le denominaron barotrauma³. Posteriormente, en torno al año 1988, se observó que el daño no sólo se producía por las presiones elevadas, sino también por un volumen tidal excesivo, y se denominó volutrauma⁴.

Paralelamente, se estudiaba la reología y de qué tipo de material estaba compuesto el parénquima pulmonar. Se observó que el parénquima pulmonar era un material viscoelástico⁵, y por tanto, a la hora de fracturar dicho material, importaba la fuerza aplicada (presión), pero, también, la deformación de dicho material respecto a su tamaño inicial (volumen tidal dividido de la capacidad residual funcional) y la velocidad a la que se producía la deformación (flujo)⁶.

Más adelante, en 1997, se observó que, si se conseguía tener mayor capacidad residual funcional, manteniendo más unidades alveolares abiertas, se producía menos

daño. Al daño producido por la continua apertura y cierre de los alveolos, así como al aumento de las presiones aplicadas sobre las zonas en las que confluyen el pulmón abierto y pulmón colapsado (inhomogeneidades), se le denominó atelectrauma⁷. En este contexto, se postuló como objetivo para evitar el daño pulmonar, valores de driving pressure (presión meseta – presión al final de la espiración) poco elevados⁸.

Fue en 2016, cuando el Dr. Gattinoni comenzó a hablar de ergotrauma, como el daño pulmonar producido por la energía aplicada al pulmón. Dicha energía era la suma de las presiones resistivas (resistencia opuesta por la vía aérea al paso del aire) y presiones elásticas (resistencia opuesta por el parénquima pulmonar para su distensión), multiplicado por 0,098 para ser convertido en Julios y por la frecuencia respiratoria. A este parámetro se le denominó mechanical power⁹.

Todos los estudios realizados hasta ahora valoran los parámetros de ventilación mecánica antes mencionados en momentos puntuales. Gracias al acceso a los datos de los sistemas de información clínica, resultantes de la integración de los dispositivos de monitorización y de soporte vital del paciente crítico, podemos obtener los datos de todos los momentos de ventilación mecánica, permitiéndonos realizar estudios que reflejen de manera más precisa la realidad de los pacientes críticos ventilados. En esta tesis doctoral se analiza la relación de los valores de ventilación mecánica (volumen tidal y mechanical power) con los resultados clínicos de los pacientes críticos ventilados, teniendo en cuenta todos los valores de ventilación mecánica. También se analiza la adherencia a las guías de práctica clínica respecto a la ventilación mecánica protectora y se proponen nuevos indicadores de calidad para ser extraídos de manera automática desde los sistemas de información clínica, así como nuevos modos de alertar al clínico de la no adherencia a dichas guías en tiempo real, e, incluso, un modelo predictivo de mechanical power, que permita al clínico modificar los parámetros del ventilador antes de que se produzca el daño pulmonar.

1.2. Metodología

Esta tesis doctoral consta de 3 artículos. El primer artículo analiza la adherencia a las guías de práctica clínica respecto al volumen tidal $<8\text{ml/kg}$ peso ideal en todos los pacientes ventilados. Para ello, se proponen dos nuevos indicadores de calidad que pueden ser calculados de manera automática desde el sistema de información clínica. Se analizan los resultados clínicos de los pacientes críticos ventilados en función de los resultados de dichos indicadores de calidad.

En el segundo artículo se busca el punto de corte de mechanical power a partir del cual aumenta de manera significativa la mortalidad en nuestra población. Se analiza si el número total de horas que los pacientes pasan ventilados por encima de dicho valor tienen un impacto en los resultados clínicos de los pacientes críticos ventilados.

En el tercer estudio, se desarrolla un modelo predictivo de inteligencia artificial que predice la mechanical power que tendrá un paciente en los siguientes 15 minutos. También se muestra la manera de implementar dicho modelo en la práctica clínica habitual de una manera ergonómica para el clínico.

Todos los estudios realizados en esta tesis son observacionales retrospectivos. Todos los datos de los dispositivos a pie de cama que se integran en el sistema de información clínica, así como los introducidos por los profesionales, se almacenan en un repositorio en el hospital. Posteriormente, dichos datos se recuperan mediante el proceso de extracción, transformación y carga por los científicos de datos, que trabajan junto con el clínico investigador en la coherencia y análisis de los mismos para dar respuesta a las preguntas científicas planteadas.

Para estos 3 estudios se han recogido los datos de ventilación mecánica cada 2 minutos desde que se implantó el sistema de información clínica en nuestra unidad en

2014. Se han incluido todos los pacientes críticos ventilados que ingresaron en UCI mayores de 18 años. Excluyendo aquellos menores de 130cm de altura en el primer artículo porque la fórmula del peso ideal no es aplicable. También se han excluido los pacientes en modalidades espontáneas, porque el daño pulmonar depende de otros factores, que hasta el momento no hemos podido monitorizar de manera continua. En el caso del estudio que valora el impacto del número de horas con mechanical power elevada, se valoró el impacto en los diferentes grupos según el grado de hipoxemia, y específicamente en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

Se han llevado a cabo análisis univariados para detectar las variables asociadas con la mortalidad de manera significativa y posteriormente análisis multivariados para ajustar dichos resultados. Para detectar el valor de mechanical power a partir del cual aumentaba la mortalidad se llevó a cabo una regresión de Lowess. Para analizar la relación del número de horas con mechanical power elevada y los días de ventilación mecánica y de estancia en UCI se utilizó una correlación de Pearson y una regresión lineal.

En el tercer artículo se ha desarrollado un modelo de inteligencia artificial mediante capas LSTM y capas artificiales, utilizando para el modelo aquellas variables que tenían una correlación elevada con la mechanical power. Se dividió la población en train y test y se comparó con un modelo base que predecía que la mechanical power sería igual a la previa, como habría hecho un clínico.

1.3. Resultados

Tanto en el primer artículo como en el segundo objetivamos que todavía la adherencia a las guías de práctica clínica sigue siendo baja. Concretamente en el primer artículo observamos que los pacientes pasan una media de 70% del tiempo con volumen tidal >8ml/kg peso ideal, y sólo un 22,3% de los pacientes pasan >80% de su tiempo

con un volumen tidal $<8\text{ml/kg}$ peso ideal. En el segundo artículo observamos que el 25% de la población estudiada tiene un volumen tidal mediano $>9\text{ml/kg}$ peso ideal, la mediana de horas que los pacientes pasan con un volumen tidal $>8\text{ml/kg}$ peso ideal es de 64 horas, y con una mechanical power $>18\text{J/min}$ es de 16 horas, aumentando hasta 123 horas en los pacientes más hipoxémicos.

Ninguno de los dos indicadores que valoran la relación del porcentaje de tiempo ventilado con un volumen tidal $>8\text{ml/kg}$ peso ideal se asociaron con un aumento de la mortalidad de manera significativa, pero los pacientes con $>80\%$ de su tiempo con volumen tidal $<8\text{ml/kg}$ peso ideal sí tuvieron menos días de ventilación mecánica invasiva y de estancia en UCI. El número total de horas con volumen tidal $>8\text{ml/kg}$ peso ideal no se asoció con la mortalidad más que en el grupo de hipoxemia moderada.

El punto de corte de mechanical power a partir del cual aumentaba la mortalidad de manera significativa fue 18J/min . El número total de horas con mechanical power $>18\text{J/min}$ se asoció con mayor mortalidad en los pacientes con hipoxemia leve o moderada y en los pacientes con SARS-CoV-2.

El modelo predictivo de mechanical power en los siguientes 15 minutos mostró una precisión del 94% en sí el paciente estaría por encima o por debajo de 18J/min , y un 16,94% en los cambios sustanciales de mechanical power frente al 0% del modelo base. El modelo se incorporó a los mapas de ventilación mecánica en tiempo real, con posibilidad de ser accesible y visible a los clínicos.

1.4. Conclusiones

- El cálculo automático de los indicadores de calidad desde el SIC puede proporcionarnos una medida precisa y continua de la adherencia a las recomendaciones en la práctica clínica.

- La adherencia a las recomendaciones sobre el Vt se asocia con menos días de VMI y de estancia en UCI.
- El número de horas totales con una MP >18J/min se asocia con la mortalidad en los pacientes críticos ventilados.
- Nuestro SIC nos ha permitido desarrollar e integrar un modelo predictivo de MP que ayudará al clínico en el ajuste de los parámetros de VMI para evitar el VILI antes de que ocurra. Futuros estudios deberán realizarse para evaluar de manera prospectiva el modelo predictivo de MP propuesto en esta tesis doctoral.

1.5. Bibliografía

1. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2126-36. doi: 10.1056/NEJMra1208707. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1668-9. PMID: 24283226.
2. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med*. 2017 Jul;5(14):286. doi: 10.21037/atm.2017.07.08. PMID: 28828361; PMCID: PMC5537108.
3. Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, Wilson RS, Laver MB. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1973 Jul-Aug;1(4):181-6. doi: 10.1097/00003246-197307000-00001. PMID: 4587509.
4. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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 May 4;342(18):1301-8. doi: 10.1056/NEJM200005043421801. PMID: 10793162
5. Protti A, Cressoni M, Santini A, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 May

- 15;183(10):1354-62. doi: 10.1164/rccm.201010-1757OC. Epub 2011 Feb 4.
- Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jan 1;185(1):115. PMID: 21297069.
6. Modesto I, Alapont V, Aguar Carrascosa M, Medina Villanueva A. Stress, strain and mechanical power: Is material science the answer to prevent ventilator induced lung injury? Med Intensiva (Engl Ed). 2019 Apr;43(3):165-175. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2018.06.008. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30409677.
7. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis. 1974 Nov;110(5):556-65. doi: 10.1164/arrd.1974.110.5.556. PMID: 4611290.
8. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):747-55. doi: 10.1056/NEJMsa1410639. PMID: 25693014.
9. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. Intensive Care Med. 2016 Oct;42(10):1567-1575. doi: 10.1007/s00134-016-4505-2. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27620287.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Fisiología del sistema respiratorio

El sistema respiratorio está compuesto por las vías respiratorias altas (fosas nasales, faringe, laringe) y bajas (tráquea, bronquios y bronquiolos), el parénquima pulmonar, la caja torácica y los músculos respiratorios¹. La pared torácica está revestida en su interior por la pleura parietal, en contacto con la pleural visceral que recubre los pulmones. Entre estas, se interpone una lámina de líquido (de unos 2ml en total) que establece una gran tensión superficial y permite el deslizamiento de una pleura con la otra, pero no su separación. De forma espontánea, la pared torácica tiende a la expansión, y el parénquima pulmonar al colapso, una situación que se pone de manifiesto cuando se separan ambas pleuras, como por ejemplo en el neumotórax, donde el parénquima pulmonar acaba colapsando².

La función principal del sistema respiratorio es el intercambio de gases. Permite que el oxígeno (O₂) se desplace desde el aire hacia la sangre y el dióxido de carbono (CO₂) desde la sangre hacia el aire, para mantener una concentración normal de hidrógeno en sangre, contribuyendo de esta forma, a la función homeostática del equilibrio ácido-base. Es decir, ajustar la ventilación a las amplias variaciones en los requerimientos metabólicos del consumo de O₂ corporal y los cambios en la producción y eliminación de CO₂ del organismo^{3,4}. En condiciones normales, ante situaciones de hipoxemia, hipercapnia y acidosis, el centro respiratorio, situado en el tronco del encéfalo, manda una señal de activación a los músculos respiratorios⁵.

Los músculos respiratorios son los encargados de la expansión y retracción de la pared torácica durante la respiración y constituyen la bomba que genera la entrada y salida de aire de los pulmones. Cuando el diafragma (principal músculo respiratorio) se contrae, empuja el contenido abdominal hacia abajo y hacia delante aumentando la dimensión vertical de la caja torácica y los márgenes costales se levantan y alejan, aumentando el diámetro transversal del tórax. Esto produce una presión negativa en la

caja torácica que genera un flujo de aire desde la atmósfera hasta los pulmones, produciendo la **inspiración**. Cuando la presión atmosférica y la de dentro de la caja torácica se igualan, los músculos respiratorios vuelven de manera pasiva a su posición inicial, produciendo un aumento de presión en la caja torácica, y generando un flujo aéreo desde los pulmones hacia la atmósfera, dando lugar a la **espiración**^{2,5-7} (imagen 1).

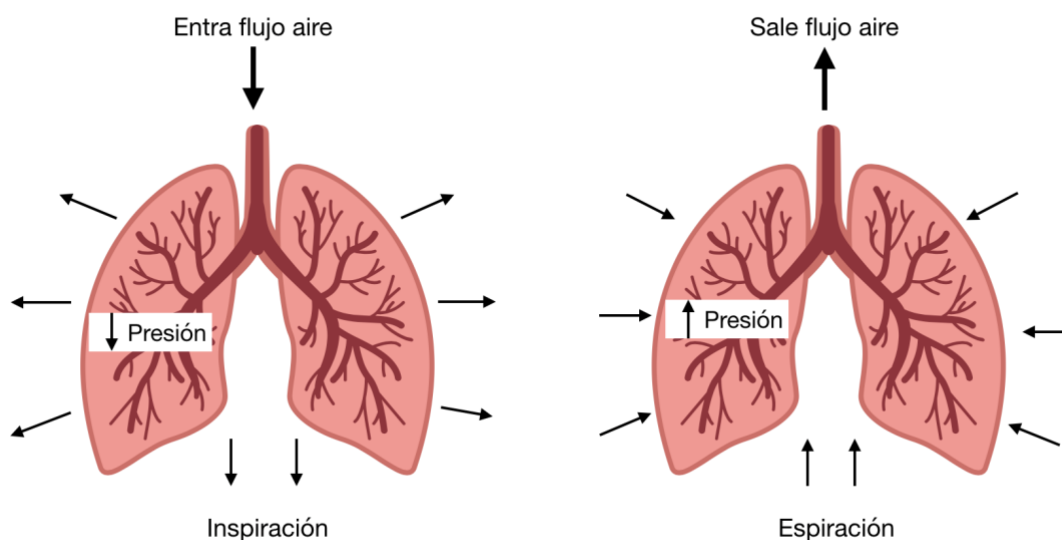


Imagen 1: Fisiología de la respiración espontánea

Cuando por determinadas patologías, ya sea a nivel del centro respiratorio, la motoneurona, el diafragma o el parénquima pulmonar, los pulmones no son capaces de mantener niveles correctos de PaO_2 y $PaCO_2$, se plantea la ventilación mecánica invasiva (VMI) como tratamiento. Sin embargo, la conexión a la VMI no es fisiológica, dado que la inspiración en este caso no se produce por la presión negativa generada por los músculos respiratorios sino por la presión positiva generada por el ventilador. Con la conexión a la VMI se producen una serie de cambios tanto a nivel hemodinámico como en la mecánica pulmonar que pueden generar inflamación del parénquima pulmonar produciendo daño pulmonar inducido por la VMI, denominado en inglés “Ventilator Induced Lung Injury” (VILI)⁸.

Para entender cómo se produce el VILI es necesario entender en profundidad la mecánica del sistema respiratorio como se explica en los siguientes apartados.

2.2. Presiones del sistema respiratorio

Las diferentes presiones que debemos considerar al evaluar la mecánica respiratoria son las siguientes (imagen 2)^{2,9}:

- **Presión alveolar** (P_{alv}): Es la presión en los alveolos. En reposo, es igual a la presión atmosférica. Cuando se produce la inspiración activa por parte del paciente, la presión alveolar desciende $1\text{cmH}_2\text{O}$ por debajo de la presión atmosférica debido a la contracción de la musculatura inspiratoria, produciendo la entrada de aire en los pulmones. Durante la espiración, la presión alveolar aumenta $1\text{cmH}_2\text{O}$ por encima de la presión atmosférica, debido a la retracción elástica del pulmón, produciendo la salida de aire desde los pulmones.
- **Presión intrapleural** (P_{pl}): Es la presión existente en el espacio pleural. Esta presión es fisiológicamente negativa ($-5\text{cmH}_2\text{O}$) y se hace más negativa durante la inspiración (hasta -6 o $-8\text{cmH}_2\text{O}$) al activarse los músculos respiratorios. Para poder medir la presión intrapleural es necesario disponer de un manómetro esofágico que mide la presión en el esófago, la cual es equiparable a la presión pleural en el punto en el que se encuentra dicho manómetro^{9,10}.

Derivadas de las presiones anteriores tendremos las **presiones transmural**, es decir aquellas presiones que se calculan como la diferencia entre el interior y el exterior de las diferentes estructuras del sistema respiratorio⁹:

- **Presión transtorácica** (P_{cw}): Es la diferencia entre la P_{pl} y presión atmosférica (P_{atm}).

- **Presión transpulmonar (PL):** Es la diferencia entre la Palv y la Ppl. Es la responsable de la insuflación pulmonar durante la inspiración y de evitar el colapso en espiración. Si la PL es igual a 0cmH₂O, no se producirá cambio en el volumen pulmonar. En condiciones normales, al inicio de la inspiración, cuando todavía no hay flujo, la Palv es igual a 0cmH₂O y la Ppl se hace más negativa en el contexto del movimiento de los músculos respiratorios (apartado 2.1. *Fisiología del sistema respiratorio*) por lo que la PL será positiva y se producirá la entrada de aire en los pulmones y el cambio de volumen del parénquima pulmonar. Si existen Palv muy elevadas con Ppl muy elevadas (Ej: al soplar una trompeta), la PL no será muy elevada y el cambio en el volumen pulmonar tampoco. En las patologías restrictivas de la caja torácica (Ej: obesidad, cifoescoliosis, aumento de la presión intrabdominal etc...) encontramos Ppl altamente positivas, por lo que se necesitaran Palv también muy elevadas para poder tener PL positivas y poder producir un cambio en el volumen pulmonar y su ventilación (imagen 3)⁸.

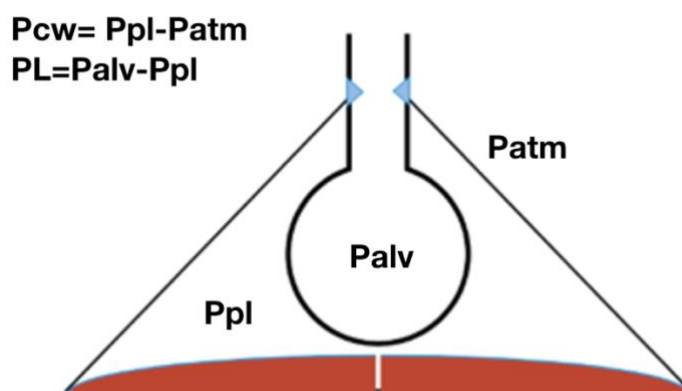


Imagen 2: presiones del sistema respiratorio (Adaptada de Akoumaniaki 2014)⁹. Palv= Presión alveolar, Ppl= Presión pleural, PL= Presión transpulmonar, Pcw= presión transtorácica.

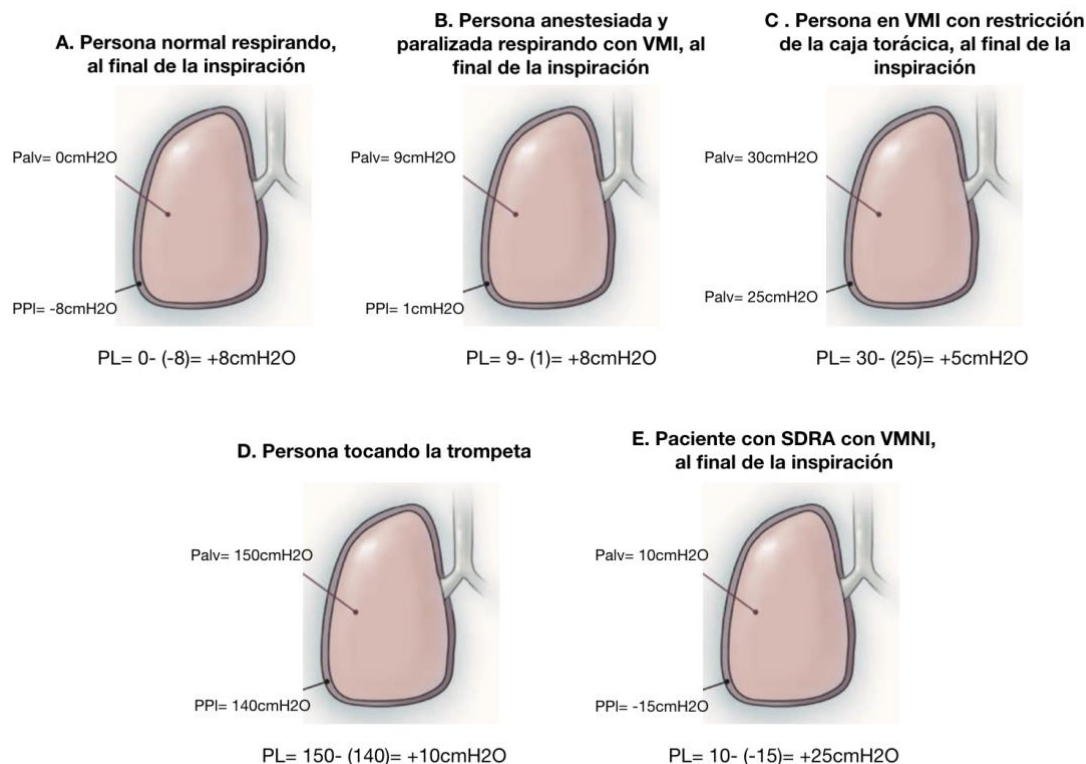


Imagen 3: Diferentes pulmones con diferentes comportamientos respecto a la presión transpulmonar (adaptada de Slutsky, 2013)⁸

Cuando se produce la inspiración, ya sea desencadenada por el paciente (activa, con Ppl negativa) o por el ventilador (pasiva, con Patm positiva), el aire entra en los pulmones produciendo un cambio de presiones en la vía aérea. En la curva de presión-tiempo del ventilador (imagen 4)¹¹, podemos observar cómo se distribuye dicha presión en el sistema respiratorio con cada respiración. Al comienzo de la inspiración el aire entra en el parénquima pulmonar progresivamente hasta alcanzar una presión máxima, conocida como **presión pico** (Ppico). Una vez ha entrado todo el aire, y por lo tanto, el flujo ha cesado, la presión se distribuye por los diferentes alveolos, disminuyendo parcialmente su valor hasta que alcanza un valor de presión que se mantiene estable durante el resto de la inspiración, llamada **presión meseta o presión plateau** (Pplat), que se corresponde con la Palv cuando el flujo es 0. Cuando se termina la inspiración,

comienza la espiración, y el aire empieza a salir de los pulmones, por lo que la presión del sistema respiratorio disminuye hasta alcanzar la presión al final de la espiración (**PEEP**), es decir, la presión que se mantiene en el sistema respiratorio al finalizar la espiración. Dicha PEEP, habitualmente, es la pautada por los profesionales en el ventilador con la intención de evitar que los alveolos se colapsen durante la espiración, manteniéndolos abiertos, pero también puede ser propia del paciente, que por las condiciones de su sistema respiratorio o los parámetros pautados en el respirador, no deja que los pulmones se vacíen completamente durante la espiración, conocida como **PEEP intrínseca o autoPEEP**.

La diferencia entre la P_{pico} y P_{plat} se denomina **presión media** y la diferencia entre la P_{plat} y la PEEP, **driving pressure (DP)**.

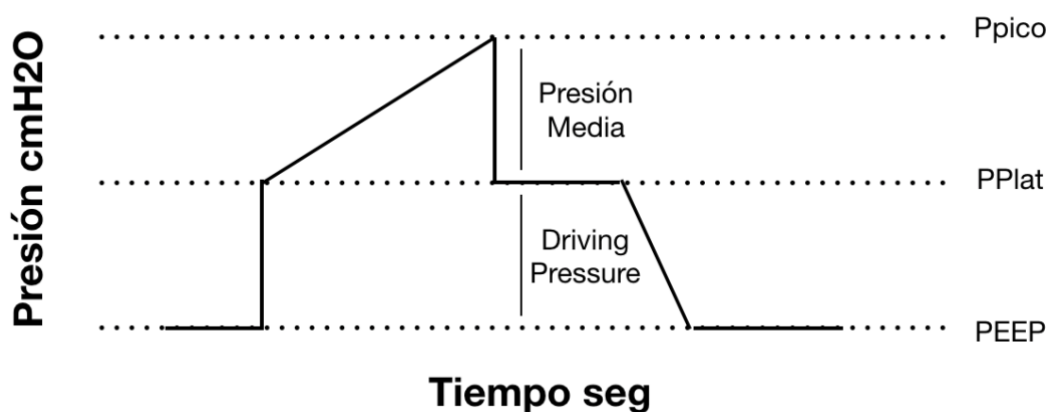


Imagen 4: Curva de presión-tiempo en ventilación mecánica invasiva (Adaptada de Abarcas, 2020)¹¹.

2.3. Reología

Para entender porqué una presión positiva aplicada sobre el parénquima pulmonar puede producir VILI, debemos remitirnos a los principios básicos de la **reología** (ciencia que estudia los materiales y su comportamiento). Es sabido que para deformar un material se necesita una determinada fuerza, que aplicada sobre un área

determinada, produce una presión en dicho material, conocida como **stress**. La magnitud relativa de la deformación que produce dicha fuerza sobre el material respecto a su tamaño inicial se conoce como **strain**. En el caso del sistema respiratorio, el stress corresponde a la suma de todas las presiones aplicadas sobre él, es decir, a la suma de la PL y la Pcw. El strain sería la deformación del parénquima pulmonar respecto a su tamaño inicial, es decir volumen tidal (Vt) dividido por la capacidad residual funcional (CRF). Aunque realmente existen dos tipos de strain, el dinámico, propio del Vt sobre la CRF cuando la PEEP es 0 y el estático que se corresponde con la deformación producida por la PEEP. La velocidad a la que se produce dicha deformación es conocida como **strainrate**, y se trata del strain dividido por el tiempo. Si tenemos en cuenta que $\text{strain} = Vt/CRF$ y esto se divide por el tiempo, obtenemos que el $\text{strainrate} = \text{flujo}/CRF^{12}$.

Los elementos de la naturaleza pueden ser elásticos, viscosos o viscoelásticos y se comportan de manera diferente (imagen 5). Los elementos **elásticos** son aquellos cuya curva stress-strain es lineal, es decir contra más stress apliquemos más strain aparecerá, contra más fuerza, mayor deformación, teniendo la capacidad posterior de liberar dicha fuerza y volver al estado inicial, sin que se pierda nada de energía. La mayoría de los elementos sólidos en la naturaleza no son completamente elásticos sino que tienen un comportamiento plástico viéndose algo de deformación permanente y perdiendo parte de esta energía, produciéndose microfrazuras que deforman plásticamente la estructura. Mas allá de esta zona plástica si la tensión sigue aumentando se producirá la fractura completa del material. Cada elemento sólido tiene su constante de proporcionalidad llamada constante de Young. La fórmula de los elementos sólidos sería la siguiente: $\text{stress} = \text{Modulo Young} \times \text{strain}$. Sin embargo, los elementos **viscosos** (líquidos), cuando son sometidos a un stress, pierden parte de la energía convirtiéndose en calor y se deforman. Dependen de su viscosidad y de la velocidad con la que se produce su deformidad, de tal manera que la fórmula de los elementos viscosos sería la siguiente: $\text{stress} = \text{viscosidad} \times \text{strainrate}$. La mayoría de los

elementos en la naturaleza con viscoelásticos, tienen un comportamiento reológico entre los sólidos y los líquidos.

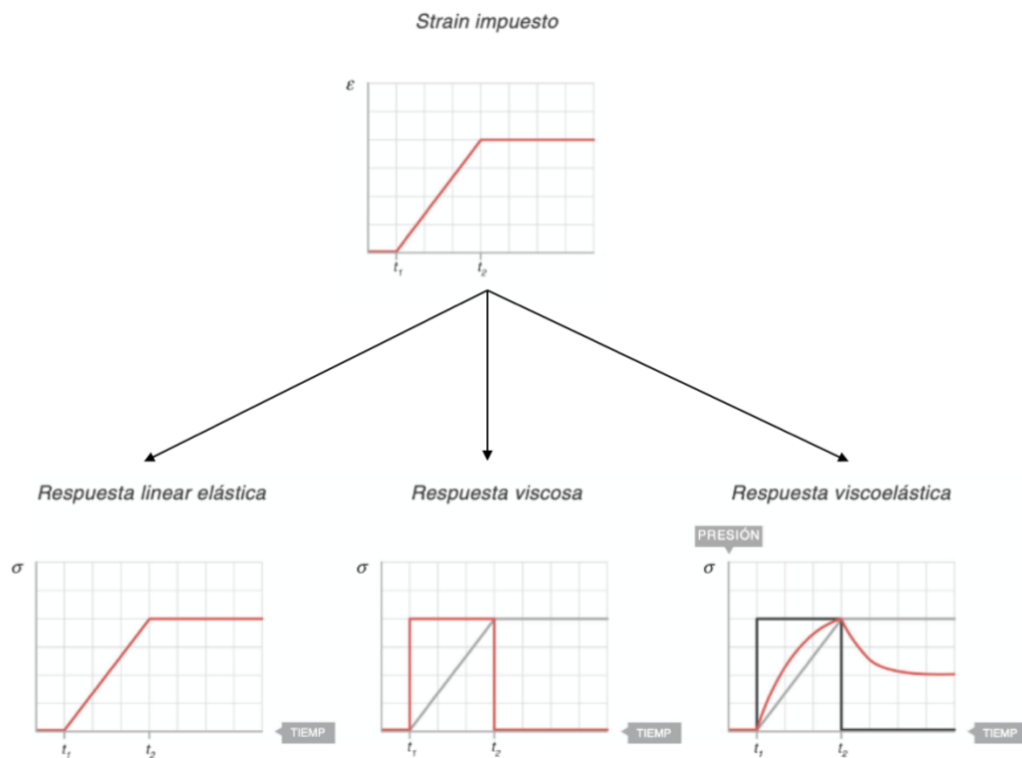


Imagen 5: Relación stress-strain para los diferentes materiales elástico, viscoso y viscoelástico¹².

Los materiales **viscoelásticos** se asemejan al **cuerpo de Maxwell o cuerpo de Voigt**, formado por un amortiguador (viscoso) y un muelle (elástico) conectados en paralelo. Al producir una deformación, inicialmente el muelle se tensa, y es la relajación del mismo la que dispara el pistón del amortiguador y produce la deformidad. Por tanto, en este caso, la fórmula del stress será la suma de la parte viscosa y la parte elástica: $stress = \text{módulo de Young} \times strain + \text{viscosidad} \times strainrate$ ¹².

Gattinoni et al. demostraron que el pulmón se comporta como un material viscoelástico¹³, con una relación stress-strain inicial lineal hasta un punto determinado, donde el pulmón ya no es capaz de volver a su forma inicial, produciéndose una rotura por estrés y lesionándose el parénquima pulmonar. También objetivaron que la relación stress-strain se mantenía lineal hasta un valor de strain de 1, perdiendo la linealidad con valores entre 1,5-2, prediciendo que a partir de este límite elástico aparecería la VILI¹³.

El grupo español de Albaiceta et al.¹⁴ encontraron una correlación directa entre el grado de strain y la elevación de parámetros inflamatorios en el lavado broncoalveolar como la IL-6. Protti et al.¹⁵ observaron que el daño pulmonar realmente se producía por el strain dinámico, observando que un strain dinámico >2 producía edema pulmonar, mientras que un strain estático >2 mantenía los pulmones sin alteraciones.

2.4. Ecuación de movimiento

Al ser el pulmón un material viscoelástico, se comporta como un cuerpo de Maxwell. El componente viscoso del amortiguador se asemeja a las resistencias (la dificultad que opone la vía aérea al flujo de aire a su través) y está conectado en serie con un muelle, que en el caso del sistema respiratorio simula la distensibilidad del parénquima pulmonar (complianza pulmonar). De tal manera que si aplicamos la teoría viscoelástica lineal al sistema respiratorio, el stress sería igual a la suma de las presiones necesarias para vencer la resistencia de la vía aérea (**presión resistiva**) y del resto del sistema respiratorio (**presión elástica**). Parte de la presión elástica se aplica al parénquima pulmonar y parte a la caja torácica^{9,10}. La *presión resistiva*= *Flujo x resistencias* y la *presión elástica*= *volumen x elastancia*.

La **ecuación de movimiento** describe en cualquier momento la relación entre la presión total del sistema respiratorio (P_{tot}) y las presiones resistiva (P_{res}) y elástica (P_{el})¹⁰.

- $P_{tot} = P_{res} + P_{el}$
- $P_{tot} = \text{Flujo} \times \text{Resistencia} + \text{Elastancia} \times \text{strain}$.
- $P_{tot} = \text{Flujo} \times \text{Resistencia} + \text{Elastancia pulmonar} \times \text{strain pulmonar} + \text{elastancia pared torácica} \times \text{strain pared torácica}$.

En la respiración espontánea, toda la fuerza proviene de los músculos respiratorios (**presión muscular** (P_{musc})), mientras que en ventilación controlada proviene del ventilador y en las modalidades asistidas de la suma de la P_{musc} y la presión del ventilador. En modalidades controladas, la P_{tot} del sistema respiratorio es la suma de la P_L y la P_{cw} . Como se ha explicado anteriormente la $P_L = P_{alv} - P_{pl}$ y la $P_{cw} = P_{pl} - P_{atm}$. Como todas las presiones se equiparan a la P_{atm} esta puntúa 0 dentro de la ecuación. La P_{alv} es la P_{plat} cuando el flujo es 0. Por tanto, la P_{tot} del sistema respiratorio sería la siguiente:

$$P_{tot} = P_L + P_{cw} = (P_{plat} - P_{pl}) + (P_{pl} - 0) = P_{plat}$$

Entendemos entonces que el valor de la P_{plat} que obtenemos con una pausa inspiratoria en el respirador es la suma de la P_L y la P_{cw} y que poder medir la P_L gracias a un catéter esofágico que nos de la P_{pl} nos permite tener el valor de la P_{cw} ¹⁰. En pacientes con una elastancia de la caja torácica normal, la P_L es casi igual a la P_{tot} ejercida sobre el sistema respiratorio. Pero en condiciones de aumento de la elastancia de la caja torácica (E_j : obesos, cifoescoliosis, hipertensión abdominal, etc..) parte de la presión ejercida por el ventilador se disipa en movilizar la caja torácica⁹. El coeficiente de elasticidad de Young del muelle quedaría representado por la **elastancia (E)** del parénquima pulmonar y de la caja torácica y el coeficiente de viscosidad del

amortiguador por las **resistencias de la vía aérea (R)**, el strain sería el Vt dividido por la CRF y el strain rate el **flujo (F)**¹².

Finalmente la ecuación de movimiento en pacientes en VMI controlada sería la siguiente:

$$PL+P_{cw} = (F \times R) + (\text{Elastancia pulmonar} \times Vt/CRF) + (\text{Elastancia caja torácica} \times \text{strain caja torácica})$$

2.5. Daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica

El VILI consiste en la inflamación del parénquima pulmonar secundario a las fuerzas físicas aplicadas al pulmón durante la VMI. Cuando dichas fuerzas sobrepasan los límites seguros puede producirse la ruptura de las uniones interendoteliales y aparecer edema intersticial, uniones interepiteliales y aparecer edema alveolar y el fraccionamiento de la membrana basal, apareciendo incluso, hemorragia alveolar¹⁶. En este contexto, se activan diferentes mediadores intercelulares, algunos de los cuales dañan directamente el pulmón o provocan la migración de neutrófilos al pulmón y acaban produciendo, incluso, fibrosis pulmonar. Además, dichos mediadores proinflamatorios pueden migrar al resto del organismo produciendo un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica dando lugar a fracaso multiorgánico e incluso la muerte. A este proceso proinflamatorio desencadenado por la VMI se le conoce como **biotrauma**. Esto es más común que suceda en pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) que tienen alterada la permeabilidad alveolo-capilar⁸.

Desde hace muchos años se ha estudiado cuales son exactamente los factores causantes del VILI (imagen 6)¹⁷. Inicialmente, se asoció a presiones elevadas en la vía aérea y se denominó **barotrauma**¹⁸. El barotrauma surge de la rotura alveolar produciendo la salida de aire extralveolar y se puede manifestar como neumotórax,

neumomediastino o embolia aérea^{17,19,20}. Ciertamente para producir dicho fallo capilar las presiones han de ser muy elevadas, y por ello se estipuló que se debían de mantener **Ppico <40cmH₂O** y **Pplat <30cmH₂O**¹⁹.

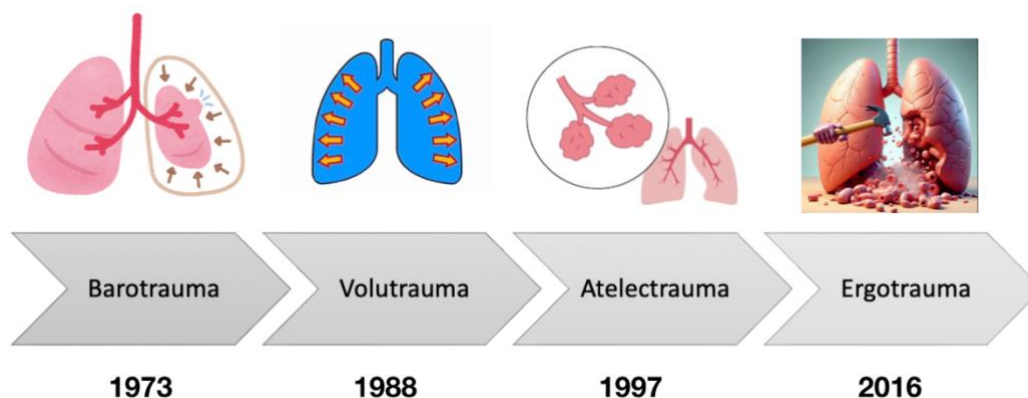


Imagen 6: Evolución del VILI (Adaptada de Tonetti, 2017)¹⁷

Posteriormente objetivaron que el daño pulmonar no venía tanto determinado por la presión aplicada (stress, en términos de reología), sino por la deformación que esta producía en el pulmón respecto de su tamaño inicial (strain, en términos de reología). En 1988 Dreyfuss et al²². llevaron a cabo un estudio con ratas a las cuales sometieron de manera aleatorizada a VMI con 1) altas presiones y altos Vt, 2) altas presiones y bajos Vt y 3) bajas presiones y altos Vt, y encontraron que el mayor daño pulmonar se daba en las ratas que habían sido sometidas a Vt elevados, independientemente de la presión a la que hubiesen sido ventiladas y que aquellas que habían sido ventiladas con presiones elevadas pero con Vt bajos, no tenían daño pulmonar. Al daño pulmonar provocado por Vt elevado se le denominó **volutrauma**. Fue en el año 2000 cuando se publicó el famoso artículo de ARDS network²³ que marcó un cambio en el entendimiento de la VMI hasta entonces. En dicho artículo se comparó en pacientes con SDRA la aplicación de Vt elevados (12ml/kgPI) respecto a Vt bajos

(6ml/kgPI,) postulando que era más seguro ventilar a los pacientes con menos V_t aunque el CO_2 estuviera más elevado que aumentar el V_t todo lo necesario para mantener niveles de CO_2 correctos, como se había hecho hasta entonces. En dicho artículo, encontraron una disminución de la mortalidad de hasta un 10% en los pacientes con V_t bajos, motivo por el cual el estudio se tuvo que parar antes de tiempo.

La característica que marca a los pacientes con SDRA es que sus alveolos están ocupados por material inflamatorio, haciendo que el pulmón verdaderamente ventilado sea muy pequeño, por eso se le conoce como “baby lung”²⁴. Es este “baby lung” el que recibe todo el stress aplicado desde el ventilador y por ello es más fácil producir VILI con un V_t alto en un paciente con SDRA que en un paciente con un pulmón sano. Sin embargo, también se llevaron a cabo estudios que comparaban la administración de V_t convencionales hasta ese momento (10ml/kgPI) vs V_t bajos (6ml/kgPI) en pacientes sin SDRA, encontrando que estos pacientes también sufrían más VILI cuando recibían V_t más elevados²⁵. Dicho estudio también se tuvo que parar prematuramente por el claro beneficio mostrado por el V_t bajo. Conforme pasaron los años se fue bajando el valor del V_t hasta llegar a 8ml/kgPI. Serpa Neto et al²⁶. llevaron a cabo una revisión sistemática en el 2015 dividiendo los pacientes postoperados sin patología pulmonar en V_t mayor o menor de 8ml/kgPI y encontraron que los pacientes con $V_t < 8$ ml/kgPI tenían menos VILI, menos complicaciones pulmonares y menos barotrauma. De hecho, en un estudio de Gagic et al²⁷. observaron que el principal factor de riesgo asociado con el desarrollo de VILI fue el V_t elevado con una OR 1,3 por cada ml por encima de 6ml/kgPI.

Sin embargo, según la reología, lo que realmente produce daño pulmonar es un strain elevado, el cual se calcula como el V_t/CRF , y por tanto, el V_t debería ser ajustado a la CRF y no al PI²⁸.

Cabe destacar que en el estudio del ARDS Network los pacientes ventilados con V_t elevados admitían Pplat hasta 50cmH₂O y en el grupo de V_t bajo solo hasta

30cmH₂O. Por lo que, Hager et al.²⁹ hicieron un análisis secundario de dicho estudio, separando los pacientes por cuartiles en función de su Pplat y encontraron que sólo los pacientes que tenían Pplat altas se beneficiaban del descenso del Vt en cuanto a términos de mortalidad, dejando la puerta abierta a la posibilidad de que el parámetro que realmente había que controlar en VMI era la Pplat y no el Vt.

Teniendo en cuenta todo lo explicado anteriormente, la Pplat observada en las curvas de presión-tiempo del respirador equivaldría a la presión aplicada sobre el parénquima pulmonar y sobre la caja torácica, de tal manera que pacientes con problemas en la caja torácica, tendrían Pplat elevadas, pero dichas presiones no se estarían aplicando al parénquima pulmonar y por tanto, no estarían produciendo un cambio de volumen (strain) y no estarían produciendo VILI. Por ende, la presión que se debería controlar sería la **PL**, la que verdaderamente produce el cambio en el volumen pulmonar^{8,9,30-32}. Sin embargo, son pocos los centros que disponen de catéter esofágico para poder medir la presión esofágica (Pes) (sinónimo de la Ppl), utilizada para el cálculo de la PL. Es por ello, que a día de hoy todavía se sigue usando la Pplat como objetivo en VMI. Se estipularon valores de **Pplat <30cmH₂O** como seguros, porque se había demostrado que la elastancia (E) de un pulmón humano sano era de 12³³, se sabía que un strain >2 podía producir VILI¹⁵ y que el *stress*= *elastancia x strain*. Por tanto, el stress, es decir la PL, en condiciones normales de la caja torácica sería: PL (Pplat-Ppl) = 12 x 2= 24cmH₂O. Pero como no se disponía del valor de la Ppl, se quedó que Pplat >30cmH₂O podían producir VILI³⁴. De hecho, en una serie de estudios se encontró que la relación entre la Pplat y la PL era lineal pero dependía del ratio entre la E pulmonar y la E total del sistema respiratorio. Se vio que en pulmones sanos, el ratio Epulmonar/Esistema respiratorio era 0,7³³, y por ende una Pplat de 30cmH₂O se correspondía con una PL de 21cmH₂O. Sin embargo, después se observó que dicho ratio podía ir desde 0,2 hasta 0,8 en función de la gravedad de la patología pulmonar, lo que significa que con la misma Pplat de 30cmH₂O, la PL puede variar entre 6cmH₂O

y $24\text{cmH}_2\text{O}$ ³⁵. En estudios experimentales, se observó que el daño pulmonar aparecía cuando se adquirían niveles cercanos a la capacidad pulmonar total, la cual se correspondía con aproximadamente $24\text{cmH}_2\text{O}$ de PL. Independientemente de cual sea el tamaño inicial del pulmón, su capacidad inspiratoria máxima se alcanza a 2,5-3 veces el volumen inicial. Si el V_t entregado está en orden de esa magnitud, generará una PL de aproximadamente $24\text{cmH}_2\text{O}$ y una deformación pulmonar de 2,5-3 su tamaño inicial, lo cual se ha demostrado que es letal en modelos animales. Por lo tanto, el tamaño del pulmón es el primer factor a considerar para el desarrollo de VILI³⁵.

Sin embargo, incluso en un pulmón con SDRA, un V_t de 12ml/kgPI no sería suficiente para alcanzar su capacidad pulmonar total, por lo que se postuló que había otros factores que potenciaban el daño, como la inhomogeneidad del parénquima pulmonar³⁵. Se observó, que las presiones aplicadas al parénquima pulmonar eran entre 4 y 5 veces mayor en aquellas zonas donde confluía el pulmón aireado con el pulmón atelectasiado. Una P_{plat} de $30\text{cmH}_2\text{O}$, podía llegar a ser hasta $120\text{cmH}_2\text{O}$ en la zona de confluencia entre el pulmón colapsado y el pulmón aireado^{16,36-38}.

Por tanto, una vez entendido que lo que realmente produce daño pulmonar es el strain y que su fórmula es V_t/CRF , se entiende que a mayor CRF, menos posibilidad VILI. Y que un pulmón más homogéneo, es decir, menos colapsado, también supone menos VILI. Todo ello, llevó al desarrollo del término **atelectrauma**, como el daño pulmonar producido por la constante apertura y cierre de los alveolos. Se postuló que se producía menos daño pulmonar si se conseguía mantener los alveolos abiertos mediante la aplicación de PEEP más elevadas. En 1974 Herbert et al.³⁹ realizaron un estudio en ratas, a las que se sometió a diferentes presiones inspiratorias y diferentes niveles de PEEP, observando que las ratas que se habían ventilado con presiones inspiratorias altas sin PEEP tenían más VILI que las que se habían ventilado con presiones altas con PEEP de $10\text{cmH}_2\text{O}$. Sin embargo, cuando se llevaron a cabo los estudios randomizados en humanos no se encontraron dichas diferencias en cuanto a

la mortalidad. En 2004 los componentes del ARDS Network realizaron un estudio en el que randomizaron a los pacientes con SDRA ventilados con 6ml/kgPI y Pplat <30cmH₂O, a recibir PEEP bajas (aproximadamente 8cmH₂O) vs. PEEP altas (aproximadamente 13cmH₂O), sin encontrar diferencias en la mortalidad⁴⁰. En 2008 se realizó un estudio parecido, en el que también ventilaron a los pacientes con SDRA con Vt de 6ml/kgPI y Pplat <40cmH₂O y randomizaron a los pacientes al grupo control en el que se mantenían PEEP en torno a 9cmH₂O y el grupo experimental, en el que se mantenían PEEP en torno a 14cmH₂O y se les realizaba maniobras de reclutamiento. En este estudio tampoco encontraron diferencias en la mortalidad, ni en los días libres de VMI, pero sí encontraron una mejor oxigenación en el grupo experimental y una menor necesidad de terapias de rescate⁴¹. También en 2008, se realizó otro estudio randomizado multicéntrico en varias UCIs de Francia en el que dividieron a los pacientes con SDRA ventilados con 6ml/kgPI a recibir PEEP 5-9cmH₂O vs. la máxima PEEP aceptada para mantener Pplat <30cmH₂O. Tampoco encontraron diferencias en la mortalidad a los 28 días, pero sí menos días libres de VMI, mejor función pulmonar con una mejor complianza y una mejor oxigenación y menos días de fracaso multiorgánico⁴². En 2010 se realizó un metanálisis de estos 3 estudios en el que se objetivó que ventilar a los pacientes con PEEP elevada sólo disminuía la mortalidad en los pacientes con PaO₂/FiO₂ <200⁴³. Así pues, en 2016 se llevó a cabo un estudio, también randomizado y multicéntrico, en el que se seleccionaron pacientes que cumplían los criterios de Berlín para diagnosticar el SDRA con PaO₂/FiO₂ <200. Todos los pacientes fueron ventilados entre 4-8ml/kgPI y se randomizaron a grupo control vs. grupo experimental en el que se les realizaba la estrategia de apertura pulmonar con maniobra de reclutamiento y PEEP elevada. Tampoco encontraron diferencias en la mortalidad o en los días libres de VMI pero sí una mejoría en la oxigenación y una disminución significativa de los valores de DP, sin mayor incidencia de barotrauma⁴⁴. Sin embargo, un estudio más reciente del 2017, también randomizado multicéntrico, llegó, incluso, a encontrar un aumento de mortalidad a los 60 días, menos días libres de VMI y más incidencia de barotrauma en

aquellos pacientes tratados con maniobras de reclutamiento y posteriormente la PEEP titulada para la mejor complianza⁴⁵. Cuando se realizan maniobras de reclutamiento y se pautan PEEP más elevadas, la intención es abrir y mantener abiertos aquellos alveolos colapsados. De tal manera que si estas maniobras han sido efectivas, la DP (Pplat-PEEP) debería disminuir y la complianza aumentar. Sin embargo, en este estudio fue poca la mejoría que se obtuvo en los niveles de DP, haciéndonos entender que no se había conseguido el objetivo por el cual se realizaban la maniobras de reclutamiento. Además, aumentó la incidencia de barotrauma y de mortalidad por este mismo motivo. De hecho, en el metanálisis de 2018 de Guo et al.⁴⁶ encontraron que los pacientes a los que les mejoraba la hipoxemia después de aumentar la PEEP, si tenían una disminución de la mortalidad en UCI y hospitalaria de manera significativa. También se encontró una reducción de la mortalidad significativa al aplicar PEEP más elevadas en los pacientes obesos, los cuales presentan más atelectasias y, por tanto, más colapso y disminución de la CRF y en los cuales parte de la presión aplicada al sistema respiratorio se utiliza para movilizar la caja torácica y no el parénquima pulmonar⁴⁷. Todo ello, ha llevado a concluir que si niveles elevados de PEEP consiguen mantener los alveolos abiertos y mejorar la CRF, la oxigenación y la capacidad pulmonar mejora, pero que si no abre y mantiene abiertos nuevos alveolos, puede sobredistender los sanos y empeorar los resultados clínicos^{48,49}. Por ello, es estrictamente necesario individualizar el nivel de PEEP para cada paciente, teniendo en cuenta su fenotipo y su potencial reclutamiento, y monitorizar estrechamente las consecuencias de esta.

Con todo lo anteriormente mencionado, hemos entendido que para evitar la VILI necesitamos Pplat bajas y la mejor PEEP para obtener la mejor CRF sin producir sobredistensión, es decir, sin aumentar la PL o la Pplat. Por tanto, se postuló como un mejor parámetro a monitorizar con intención de disminuir la VILI, la **DP**, que es la resta entre la Pplat y la PEEP. De hecho, recordemos que la complianza pulmonar= V_t/DP , o

lo que es lo mismo, la $DP = Vt/C$, por lo que la DP tiene en cuenta no sólo el Vt aplicado, sino a que tamaño funcional real del pulmón se lo estamos aplicando^{48,50}.

En el año 2015, Amato et al.⁵¹ cogieron los datos de 3.562 pacientes de 9 estudios randomizados de pacientes con SDRA previos y encontraron que el único parámetro ventilatorio relacionado independientemente con la mortalidad era la DP, incluso si la Pplat y el Vt eran bajos. Encontraron, además, que las modificaciones en el Vt o la PEEP no se asociaban con la mortalidad si no había cambios en la DP y que el valor de DP a partir del cual había un aumento significativo de la mortalidad era $15\text{cmH}_2\text{O}$ ⁵⁰. Guerin et al.⁵² en 2016 confirmaron dichos resultados llevando a cabo un análisis secundario de dos estudios randomizados de pacientes con SDRA en los que todos habían sido ventilados con VM protectora con Vt bajos, encontrando también un aumento de la mortalidad a los 90 días en los pacientes con valores más elevados de DP el primer día de VMI, concretamente con $DP > 13\text{cmH}_2\text{O}$. Villar et al. en 2017 también encontraron un aumento significativo de la mortalidad pero con valores de DP $> 19\text{cmH}_2\text{O}$ ⁵³.

Neto et al.⁵⁴ en 2016, encontró que valores de DP elevados también empeoraban los resultados en los pacientes quirúrgicos sin patología pulmonar, encontrando que una DP más elevada se asociaba a más complicaciones pulmonares, pero no el Vt ni la PEEP. De hecho, niveles de PEEP más elevados que supusieron DP más elevadas, se asociaron con más complicaciones pulmonares⁵⁴. Fuller et al.⁵⁵ en 2018 también analizaron la relación de la mecánica pulmonar y el desarrollo de SDRA y la mortalidad en pacientes sin SDRA ventilados con ventilación mecánica protectora, y, también encontraron un aumento tanto de la mortalidad hospitalaria como de la incidencia del SDRA en los pacientes que tenían valores de DP y Pplat más altas. Incluso en un artículo más reciente del 2021 encuentran que si la DP aumenta conforme pasan los días, la mortalidad a los 60 días de los pacientes con SDRA aumenta⁵⁶.

Aun así, la DP tiene en cuenta la Pplat y la PEEP, pero no la PL. Sin embargo, Chiumello et al.⁵⁷ en 2016 no sólo encontró que los pacientes con SDRA con DP >15cmH₂O tenían más mortalidad, sino que también objetivó que existía una relación lineal entre la DP y la PL. Concretamente observó que la DP se correlacionaba con el 75% de la PL. Con estos hallazgos, podemos entender porque valores de DP entre 15-19cmH₂O se han observado como dañinos a lo largo de los años. Como hemos comentado anteriormente, la PL >24cmH₂O puede producir VILI, teniendo en cuenta los valores de E pulmonar normal y el valor de strain a partir del cual aparece la VILI, si la DP es el 75% de la PL, tiene lógica pensar que valores de DP >18cmH₂O producirían daño pulmonar.

Pero la DP también puede definirse como: $DP=Vt \times E$, de tal manera que su valor puede venir de un Vt elevado pero también de una E elevada, y por tanto no ser un objetivo a alcanzar en VMI sino un reflejo de la gravedad de la enfermedad¹⁷.

Sin embargo, la VMI tiene otros parámetros que también se ha demostrado que pueden ser dañinos como una **frecuencia respiratoria** (FR) elevada, habiéndose observado en múltiples estudios que los mismos parámetros de VMI no producen daño con FR bajas pero sí con FR más altas⁵⁸⁻⁶². También se postula el **flujo** elevado como otro parámetro dañino en VMI⁶³⁻⁶⁵. Aunque la mayor parte de la energía del flujo de aire se pierde en las vías respiratorias, el flujo afecta a cómo cambia la presión cuando el volumen del aire se mantiene constante. Es muy probable que esto se deba a que la acomodación viscoelástica no tiene tiempo suficiente para disipar las fuerzas dañinas cuando la insuflación ocurre rápidamente³⁵. Una vez que se ha sobrepasado el valor de strain a partir del cual puede aparecer la VILI, la FR y el flujo elevados producen, todavía, más daño pulmonar⁶⁶. Sin embargo, todavía no está claro, cuales son los límites de estas dos variables a partir de los cuales se produce o se potencia el VILI¹⁷.

2.6. Mechanical power

Teniendo en cuenta todo lo anterior, Gattinoni et al, postularon en 2016, el poder mecánico (“mechanical power”(MP)), como el parámetro de VMI que englobaba la mayoría de los parámetros de VMI que se habían demostrado dañinos para el pulmón hasta el momento⁶⁷. La MP es la energía aplicada al pulmón por unidad de tiempo medida en J/min. Una parte de dicha energía se utiliza para vencer las resistencias y expandir el tórax y otra parte de esta energía actúa directamente sobre el pulmón y su matriz extracelular, deformando las células epiteliales y endoteliales ancladas a ella. Las microfroturas de estos polímeros de la matriz extracelular producen hialuronanos de bajo peso molecular, que actúan como desencadenante de una reacción inflamatoria produciendo VILI⁶⁰.

La MP se calcula partiendo de la ecuación de movimiento. Su fórmula es el producto entre cada una de las presiones aplicadas al sistema respiratorio por el cambio de volumen consecuente y por unidad de tiempo. Se calcula multiplicando cada uno de los componentes de la ecuación de movimiento original por el cambio en el Vt, por la FR y por 0.098 para pasar de L x cmH2O a Julios^{67,68}. Dicha formula simplificada quedaría de la siguiente manera⁶⁷:

$$MP (J/min) = 0.098 \times RR \times Vt \times [PPico - (DP/2)]$$

En 2016 Cressoni et al⁶⁰, llevaron a cabo un estudio con cerdos para buscar cual era el punto de corte de la MP a partir del cual aparecía VILI, y observaron que por encima de 12J/min todos los cerdos desarrollaban edema pulmonar, mientras que por debajo de 12J/min no. En el estudio de Serpa Neto et al⁶⁹, realizado en 2018 cogiendo los datos almacenados en las grandes bases de datos de MIMIC III y eICU de todos los pacientes ventilados, sin diferenciar si tenían patología pulmonar o no, encontraron un

aumento de la mortalidad con valores más elevados de MP, sobretodo a partir de 17J/min. En el estudio de Parhar et al⁷⁰, llevado a cabo en el 2019 exclusivamente en pacientes con SDRA, el punto de corte encontrado a partir del cual aumentaba más la mortalidad a los 28 días y a los 3 años era 22J/min.

En los últimos años se han llevado a cabo diversos estudios que han demostrado que valores más elevados de MP suponen más VILI, más días de VMI, más días de estancia en UCI y más mortalidad, tanto en los pacientes con SDRA⁷⁰, con neumonía por SARS COV-2^{71,72}, como pacientes sin patología pulmonar^{70,72,73}.

En algunos de estos estudios se encontró que la MP tenía asociación con el VILI⁶⁰ y la mortalidad incluso cuando el Vt se mantenía en niveles protectores⁶⁸ y que la DP no se asociaba con la mortalidad⁷¹. Sin embargo, otros estudios, continúan postulando que el Vt debe mantenerse en niveles protectores independientemente de que el valor de la MP no sobrepase límites dañinos. Un ejemplo de ello es el estudio de Moraes et al⁷⁴. de 2018 llevado a cabo en ratas a las que se les provocó SDRA, en el que encontraron que valores correctos de MP no prevenían el VILI si el Vt era elevado. De hecho, en el estudio de Gatinoni et al⁶⁷, de 2016 ya habían encontrado que por cada de aumento del Vt, la MP aumentaba el doble y que no todos los componentes de la MP puntúan lo mismo dentro de la fórmula. Por cada aumento del flujo y de la DP, la MP también aumentaba el doble, sin embargo con un de aumento de la FR, la MP aumentaba un 1,4 veces.

2.7. Adherencia a las guías de práctica clínica en ventilación mecánica protectora

A pesar de que la MP es un parámetro atractivo a establecer como un objetivo en VMI, es relativamente reciente y no hay suficientes estudios que avalen su uso en el

momento actual. Por dicho motivo, las guías de práctica clínica^{21,75,76} todavía no hacen mención a este parámetro. Actualmente, las guías de práctica clínica hacen una fuerte recomendación con una evidencia moderada a favor de mantener un V_t 4-8ml/kgPI y una P_{plat} <30cmH₂O en los pacientes con SDRA^{21,76,77}. Sin hacer referencia al valor que se debe administrar en los pacientes sin patología pulmonar, dado que las guías son específicas de SDRA.

Desde que se empezó a estudiar el VILI y a demostrar que determinados parámetros de VMI podían producir daño pulmonar, se ha ido modificando la manera de ventilar a los pacientes. En un estudio realizado por Gattinoni et al. en 2017, observó que desde 2002 hasta 2016 el V_t había disminuido 12,6%, la P_{pico} y la P_{plat} un 20,6% y un 17,1% respectivamente y la DP un 26%, desde valores de 20cmH₂O hasta 15cmH₂O. Mientras que otros parámetros ventilatorios, como la PEEP, se han mantenido estables⁷⁸. De hecho, la mortalidad de los pacientes ventilados ha disminuido de un 52% a un 35,5%⁷⁸, probablemente en contexto del estudio de los factores desencadenantes del VILI y la mayor concienciación sobre el control de los parámetros ventilatorios.

Sin embargo, existen diferentes estudios que muestran que la adherencia a las guías de práctica clínica en cuanto a VMI protectora sigue siendo baja⁷⁹⁻⁸². En 2015 el Dr. Gattinoni ya observó que el V_t todavía se mantenía un 26% por encima de los 6ml/kgPI recomendados⁷⁸. Fue en 2016 cuando se publicó el estudio LUNG SAFE⁸³, un gran estudio multicéntrico de 50 países que recogió datos durante cuatro semanas en el año 2014 y en el que se observó que a pesar de los esfuerzos por estudiar, diagnosticar y tratar el SDRA, sigue estando infradiagnosticado (sólo se reconoció del 51-78% de las veces) y mal tratado (<2/3 de los pacientes recibieron un V_t <8ml/kgPI)⁸². Otros estudios del mismo año corroboraron dichos resultados, objetivando que la mitad de los pacientes con SDRA se ventilaban con V_t <8ml/kgPI y sólo un 19% con un V_t <6,5ml/kgPI. Además, también encontraron que sólo el 11,4% de todo el tiempo que los

pacientes pasaban conectados a VMI realmente estaban siendo ventilados con VM protectora⁸⁴.

Con intención de aumentar la adherencia a las guías de práctica clínica, en 2016 se llevo a cabo un estudio en el que randomizaron a los pacientes a ser sometidos a rondas de valoración con “checklist” y objetivos estipulados, aumentando el porcentaje de pacientes ventilados con $V_t < 8 \text{ ml/kgPI}$ a 67,5%⁸⁵. También en un estudio español, se demostró que los Análisis Aleatorios de Seguridad en Tiempo Real (AASTRE) aumentaban la monitorización de la VMI tanto en cuanto a mecánica respiratoria, como la P_{plat} , como en cuanto a los valores de las alarmas pautadas en el respirador^{86,87}. Posteriormente se observó que dichas rondas de seguridad también tuvieron impacto en los resultados de los indicadores de calidad tanto de proceso, como de estructura y de resultado⁸⁸.

En los últimos años, también se ha llevado a cabo la implementación de alarmas visuales que alerten al clínico de que los parámetros de VMI están por encima de los límites seguros para evitar la VILI, consiguiendo que el tiempo que los pacientes ventilados pasan con un $V_t < 6 \text{ ml/kgPI}$ aumente de 17,5% a 28,6% y con un $V_t < 8 \text{ ml/kgPI}$ de 60,6% a 73,9%⁸⁹. En este estudio colocaron unas pantallas grandes que mostraban el V_t administrado en ml/kgPI obtenido directamente desde los sistemas de información clínica (SIC) en tiempo real, con un código de colores que resaltaba en rosa o naranja aquellos pacientes que estaban ventilados por encima de los límites seguros de V_t . A lo largo de los años se han llevado a cabo diferentes estudios demostrando, siempre, resultados positivos en cuanto a una mayor adherencia a la VM protectora cuando se utilizan los SIC para la monitorización continua y para la generación de alarmas en tiempo cuasi-real⁹⁰.

2.8. Indicadores de calidad de ventilación mecánica protectora

Los indicadores de calidad son instrumentos de medida que identifican la presencia de un fenómeno o suceso y su intensidad. Deben ser fiables, objetivos, aceptables, relevantes y basados en la evidencia científica. Su finalidad es identificar problemas o situaciones de mejora potencial o desviaciones de la práctica clínica estandarizada^{91,92}. La Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC) crearon en 2005, 120 indicadores de calidad con intención de medir procesos y resultados y mejorar la calidad asistencial en las UCIs. En su última versión del 2017 incorpora como indicadores relevantes la incidencia de barotrauma y la VM protectora en los pacientes con SDRA. Este último indicador mide el porcentaje de pacientes con SDRA que están siendo ventilados con $V_t < 8 \text{ ml/kgPI}$ y una $P_{\text{plat}} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ del total de pacientes con SDRA ventilados en la UCI⁹². El valor estándar aceptable sería mantener a más del 90% de los pacientes con SDRA ventilados con VM protectora.

Sin embargo, los indicadores de calidad deben ir actualizándose conforme aparece nueva evidencia científica y modernización tecnológica. Concretamente el indicador de VM protectora es estático, y sólo valora la adherencia a las guías de práctica clínica en el momento en el que se realiza la medición del indicador. Sin embargo, la VMI es un proceso continuo y el daño pulmonar puede aparecer en cualquier momento durante su uso^{49,93}. Además, sólo contempla la VM protectora de los pacientes con SDRA cuando ya ha sido demostrado que una pauta o una monitorización inadecuada de los parámetros ventilatorios también puede producir daño en los pacientes sin patología pulmonar^{25,26,54,69,72,73}. Además, la manera de medir los indicadores de calidad en la actualidad es compleja y supone un gran consumo de tiempo⁹⁴. Los SIC pueden ayudarnos a recoger la información más completa, más real y en menos tiempo^{95,96}. Nuestro grupo de investigación demostró en 2018 que recoger automáticamente la información desde el SIC es fiable y factible⁹⁷.

Por tanto, deberían valorarse nuevas maneras de evaluar la adherencia a las guías de práctica clínica en cuanto a VMI se refiere aprovechando la oportunidad que nos brindan los SIC.

2.9. Monitorización continua de la ventilación mecánica invasiva a través de los sistemas de información clínica

Una de las principales limitaciones de la mayoría los estudios realizados hasta ahora en VMI, es que dichos estudios analizan los resultados clínicos de los pacientes críticos ventilados en función de los parámetros de VMI recogidos en momentos puntuales, generalmente en el primer o los primeros dos días de VMI^{69,72,83,98-101}. Pero, la VMI es continua durante todo el tiempo que los pacientes pasan conectados a ella, y por tanto, el daño puede aparecer en las primeras horas de VMI^{38,49} pero también en cualquier momento durante la conexión a VMI en el que se sobrepasen los límites seguros de los parámetros ventilatorios mencionados anteriormente^{49,102}. Otros estudios recogen la media o mediana de los valores de los parámetros ventilatorios durante un tiempo más prolongado, pero tampoco es un reflejo de la realidad. De hecho, un estudio de Sjoding et al⁹⁶ en 2019 demostró que pese a que la mediana de todo el tiempo de VMI el V_t se mantenía por debajo de 8ml/kgPI, el 40% de los pacientes habían estado expuestos a $V_t > 8\text{ml/kgPI}$. También observó que mientras el número de horas con $V_t > 8\text{ml/kgPI}$ se asociaba con la mortalidad, no lo hacía el V_t mediano⁹⁶.

Son pocos los estudios que han tenido en cuenta los valores de VMI como continuos. Es el caso del estudio de Neto et al⁶⁹, en 2018, que recogió los datos de VMI teniendo en cuenta el valor más alto y más bajo en ventanas de tiempo de 6 horas, pero sólo recogió dichos valores durante las primeras 48 horas de VMI. En este estudio encontraron, también, un aumento de la mortalidad cuanto más altos eran los valores

de MP⁶⁹. Urner et al⁹³, también se aproximaron en 2020 a la monitorización continua de la MP, valorando si aparecía más mortalidad en los pacientes que habían sido sometidos a valores de MP >17J/min durante más días. Encontraron un aumento en el riesgo de muerte por cada día adicional de exposición a una DP >15cmH₂O (HR 1,05) y a una MP >17J/min (HR 1,07). Así mismo, una dosis acumulada mayor se asoció con un aumento en el riesgo de muerte para ambos valores. Azizi et al⁷², en 2023 también tuvieron en cuenta los valores de MP de manera continua aunque sólo durante las primeras 24 horas de VMI. Extrajeron la media de MP de esas primeras 24 horas y exploraron la mortalidad a los 30 días de los pacientes ventilados con y sin neumonía por SARS-CoV-2, encontrando también un aumento de la mortalidad en ambos grupos de pacientes.

Monitorizar la VMI de manera continua y analizar su relación con los resultados clínicos en el paciente crítico ventilado se plantea como una necesidad imperante. Para ello, es necesario disponer de un SIC capaz de recoger dicha información de manera continua, realizar la extracción, transformación y carga (Extraction, Transformation and Load (ETL)) de dichos datos para poder ser analizada por los investigadores⁹⁶.

Los SIC nos permiten medir y evaluar de forma periódica y continua aspectos relevantes de la asistencia médica mediante el uso de los indicadores de calidad y el uso secundario de los datos para la investigación. Además, los SIC nos permiten crear indicadores de calidad más precisos y calculados de manera automática para evaluar la adherencia a las guías de práctica clínica con la intención de mantener una mejora continua en la calidad asistencial de manera mucho más eficiente^{88,97}.

No sólo eso, sino que gracias a los grandes volúmenes de datos almacenados extraídos desde los SIC se podrán generar modelos de inteligencia artificial (IA)¹⁰³ que nos ayuden a orientar un diagnóstico, como en el caso del SDRA infradiagnosticado^{104,105}, a predecir un resultado clínico que nos ayude a tomar

decisiones⁸⁸ o incluso a predecir los cambios en la mecánica respiratoria de tal manera que podamos adelantarnos al VILI modificando los parámetros ventilatorios.

2.10. Inteligencia artificial y modelos predictivos en ventilación mecánica

Teniendo en cuenta que el VILI aparece cuando se sobrepasan determinados límites en VMI, lo ideal no es detectar que el paciente tiene unos valores poco seguros y cambiar los parámetros del ventilador cuando el daño ya podría haberse producido, sino evitar que dichos parámetros nunca sobrepasen dichos límites. En los últimos años la IA está revolucionando el campo de la medicina, especialmente en el ámbito de los modelos predictivos. Estos modelos utilizan grandes volúmenes de datos clínicos extraídos desde los SIC con el objetivo de predecir la evolución de los pacientes y mejorar los resultados en salud¹⁰⁶. Hasta ahora la mayoría de modelos creados han sido para predecir la mortalidad¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ o los días de VMI¹¹⁰, con un AUC-ROC aceptable. En este contexto, sería interesante desarrollar un modelo predictivo de MP que alertase al clínico de que su paciente va a exceder los límites seguros de MP y este pudiera modificar los parámetros de VMI para evitar la VILI.

3. JUSTIFICACIÓN

A pesar del esfuerzo de la comunidad médica científica en buscar y demostrar los verdaderos parámetros productores de VILI, todavía no se ha demostrado cuál de ellos es el mejor predictor de VILI y el que mayor asociación presenta con el aumento de la mortalidad. Aunque desde hace años se ha demostrado la asociación de alguno de ellos con el aumento de los días de VMI, los días de estancia en UCI, la mortalidad en UCI y hospitalaria, la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica sigue siendo baja. Además, el VILI puede aparecer en cualquier momento durante todo el tiempo que los pacientes pasan conectados a la VMI, lo que hace que su monitorización deba ser continua tanto para la evaluación de la adherencia a las guías de práctica clínica como para la realización de estudios que pretendan demostrar la asociación de los diferentes parámetros de VMI con el desarrollo de VILI u otros resultados clínicos.

Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora sólo tienen en cuenta valores puntuales durante los primeros días de VMI, haciendo que los resultados obtenidos hasta ahora no sean un reflejo de la realidad. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de desarrollar nuevos indicadores de calidad para evaluar la VMI de manera continua y la realización de estudios que recojan los datos de todo el tiempo de VMI. Para ello, la utilización de los SIC supone una oportunidad, puesto que nos permitirán, a través de un proceso de extracción, transformación y carga de los datos, realizar el cálculo de los indicadores y la realización de dichos estudios de una manera claramente más completa y eficiente. Además, gracias al gran volumen de datos del que se puede disponer a través de los SIC, se pueden desarrollar modelos predictivos de IA que alerten al clínico de cuando se van a sobrepasar los límites seguros de VMI para que puedan modificar los parámetros ventilatorios con antelación evitando la VILI y su repercusión.

En este contexto, en nuestra línea de investigación se han propuesto nuevos indicadores de calidad que evalúan la adherencia a las guías de práctica clínica durante todo el tiempo de VMI extraídos de manera automática a través de los SIC. Se han analizado nuevos parámetros de VMI recientemente propuestos como productores de VILI (MP) teniendo en cuenta todos sus valores durante todo el tiempo de conexión a la VMI. Y se ha desarrollado un modelo predictivo de IA que predice el valor futuro de la MP, con intención de mejorar la adherencia a las guías de práctica clínica, disminuyendo el VILI y mejorando el resultado clínico de los pacientes críticos ventilados.

4. HIPÓTESIS

La implementación de indicadores de calidad de alta resolución, calculados automáticamente a partir del SIC, permiten el análisis de una manera más eficiente y realista de la adherencia a las guías de práctica en cuanto a la VMI protectora en pacientes críticos ventilados. Una mayor adherencia a las guías de práctica clínica se asocia con mejores resultados clínicos.

En línea con lo anterior, en esta tesis también planteamos la hipótesis de que el número de horas totales con MP $>18\text{J}/\text{min}$ calculadas mediante la extracción, transformación y carga de los datos desde los SIC se asocia con mayor mortalidad en los pacientes críticos ventilados.

La tercera hipótesis plantea que desarrollar e implementar un modelo predictivo de MP futura en tiempo real con los datos extraídos desde el SIC es factible, pudiendo ayudar a los clínicos a ajustar los parámetros de la VMI para prevenir el daño pulmonar.

5. OBJETIVOS

1. Definir e implementar dos nuevos indicadores de calidad de alta resolución para evaluar la adherencia a las guías de práctica clínica respecto al Vt con los datos continuos de todo el tiempo de VMI obtenidos de manera automática desde el SIC.
2. Analizar la adherencia a las guías de práctica clínica según los indicadores calculados automáticamente desde el SIC y su relación con los resultados clínicos de los pacientes críticos ventilados.
3. Identificar el punto de MP a partir del cual se objetiva mayor mortalidad en UCI, y evaluar si el número de horas por encima de dicho punto de corte se asocia con más mortalidad en UCI.
4. Entrenar y validar e implementar un modelo predictivo de MP en tiempo real con los datos obtenidos desde el SIC.

6. RESUMEN DE METODOLOGÍA

6.1. Características de los estudios

Los estudios que comportan esta tesis son estudios retrospectivos observacionales realizados en una UCI polivalente de 28 camas entre los años 2014 y 2022.

Todos los estudios se realizaron bajo los principios de la declaración de Helsinki, fueron aprobados por el “Comitè Ètic d’Investigació amb Medicaments [CEIm] del Institut d’Investigació Sanitària Pere Virgili [IISPV]” y financiados por el “Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)” bajo la beca FIS PI20/016674. No se obtuvo consentimiento informado debido al carácter retrospectivo de los mismos.

El primer estudio se realizó entre Enero 2014 y Noviembre 2019, el segundo entre Septiembre 2015 y Febrero 2022, y el tercero entre Enero 2018 y Mayo 2022. Los criterios de inclusión para todos los estudios fueron pacientes mayores de 18 años que ingresaron en UCI y tuvieron >72 horas de VMI en el caso del primer estudio, >24 horas en el segundo estudio, y >6 horas en el tercer estudio. En el primer estudio se excluyeron aquellos pacientes de los que no se disponía la altura y aquellos que medían <130cm, ya que la fórmula del PI no es aplicable¹¹¹ y aquellos que pasaron más del 20% del tiempo en presión soporte, ya que el objetivo era evaluar el Vt administrado por el profesional y no el realizado por el paciente.

En el primer y tercer estudios se realizó el análisis en todos los pacientes ventilados como única cohorte. En el segundo estudio, además, los diferentes análisis se realizaron dividiendo la población por subgrupos de acuerdo al nivel de hipoxemia y en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 como un subgrupo aparte.

6.2. Extracción de los datos

En los diferentes estudios se incluyeron las variables demográficas (edad, sexo, altura, peso, índice de masa corporal (IMC)), motivo de ingreso según la SEMICYUC, tipo de paciente (médico o quirúrgico), tipo de admisión en UCI (urgente o programada), procedencia del enfermo (urgencias, planta de hospitalización, etc.), scores de gravedad a las 24 horas de ingreso en UCI (APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)¹¹² y SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)¹¹³, comorbilidades y variables respiratorias. Como resultado, los días de VMI, estancia en UCI y mortalidad en UCI.

Los datos se obtuvieron directamente desde el SIC (Centricity Critical Care by General Electric)¹¹⁵. El SIC incorpora la información de todos los dispositivos a pie de cama del paciente, incluida la VMI y los valores de laboratorio cada 2 minutos. Además, los profesionales que trabajan en la UCI introducen toda la información relacionada con el paciente durante su estancia en UCI. Todos los datos se almacenan en un “Data Warehouse” del Hospital. Posteriormente se realiza la ETL de dichos datos mediante SQL y Python para poder ser analizados.

Las variables respiratorias que se registraron en el primer estudio fueron el Vt, PEEP, Ppico, Pplat, FR, la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) y la SpO₂/FiO₂¹¹⁴. Todas las variables fueron extraídas como la media de todos los valores de cada hora de VMI durante las primeras 48 horas, excepto en el caso del Vt cuyo valor se recogió durante todo el tiempo de VMI. Con estos datos se calcularon de manera automática los nuevos indicadores propuestos (6.3. *Definiciones*). En el segundo artículo se recogió el número total de horas que cada paciente pasaba con un Vt >8ml/kgPI, con una DP >15cmH₂O y con una MP >18J/min, además, también se recogió la mediana de todas

las horas de VMI de cada una de las últimas tres variables mencionadas. En el tercer artículo se recogieron los datos de las variables de VMI de las 6 horas previas al momento de realizar la predicción. Los datos se separaron en ventanas de tiempo de 15 minutos y se calculó la media de las diferentes variables continuas para cada una de esas ventanas de tiempo. Es decir, se obtuvieron 24 ventanas de tiempo antes del momento de realizar la predicción con sus correspondientes medias para cada una de las variables continuas introducidas en el modelo. Solo se introdujeron en el modelo aquellos momentos de VMI que tenían los datos completos de VMI de las 6 horas previas a realizar la predicción y un valor de MP 15 minutos después del momento de realizar la predicción.

En el segundo artículo se excluyeron aquellas variables que tenían >40% de datos faltantes. El resto de datos faltantes se imputaron con el paquete de R “missForest” en el software R/CAN.

6.3. Definiciones

En nuestro primer artículo creamos dos nuevos indicadores de calidad, que tuvieran en cuenta todo el tiempo que el paciente pasa conectado a VMI y que incluyeran, también, a los pacientes sin patología pulmonar. Los indicadores desarrollados fueron los siguientes:

1. Tiempo de Vt inadecuado:

$$\frac{\text{Tiempo total con } Vt > 8\text{ml/kgPI} \times 100}{\text{Tiempo total de VMI}}$$

2. Pacientes con Vt adecuado:

$$\frac{\text{N}^{\circ} \text{pacientes} > 80\% \text{ tiempo VMI con } Vt < 8\text{ml/kgPI} \times 100}{\text{N}^{\circ} \text{pacientes en VMI}}$$

El PI se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{Hombres: } 50 + [0.91 \times \text{Altura (cm)} - 152.4]$$

$$\text{Mujeres: } 45.5 + [0.91 \times \text{Altura (cm)} - 152.4]$$

En el segundo y tercer artículo la variable independiente a estudio fue la MP, que se calculó con la siguiente fórmula⁶⁷:

$$MP \text{ (J/min)} = 0.098 \times FR \times Vt \times [P_{\text{pico}} - (DP/2)]$$

La MP se calculaba de manera automática cuando todos los componentes de su fórmula estaban presentes. Es decir, la MP solo se calculaba en modalidades controladas (volumen control (VC) o presión control (PC)) cuando el porcentaje de pausa inspiratoria era $\geq 10\%$ del ciclo respiratorio¹¹⁵. No se realizó una pauta inspiratoria manual para calcular la Pplat. Todos los valores de MP, obtenidos cada dos minutos, por encima de 18J/min se seleccionaron y la suma total de ese tiempo se expresó en horas de MP $> 18\text{J/min}$.

6.4. Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las variables continuas como mediana y su rango intercuartílico dado que no seguían la normalidad.

Para el análisis del primer indicador en el primer artículo, se dividieron los pacientes en cuartiles en función del porcentaje de tiempo que había sido ventilados con un $Vt > 8\text{ml/kgPI}$ respecto del total de tiempo ventilados y se comparó el primer (menos tiempo con Vt excesivo) con el último cuartil (más tiempo con Vt excesivo). Para el análisis del segundo indicador se comparó aquellos pacientes que habían sido

ventilados >80% con un $V_t < 8 \text{ ml/kgPI}$ con los que no habían pasando >80% con un V_t adecuado.

En el segundo artículo, para encontrar el punto de corte de MP a partir del cual aumentaba significativamente la mortalidad se realizó una regresión de Lowess entre los valores de MP y la mortalidad y se seleccionó aquel punto en el que la probabilidad de muerte experimentaba el mayor cambio. Utilizamos la variable número de horas de MP >18J/min como variable continua, y comparamos a los pacientes en función de su número de horas totales con MP por encima de dicho punto de corte.

Para realizar los análisis univariados de mortalidad en el caso de las variables categóricas se utilizaron los test de chi cuadrado o Fisher y para las variables continuas se utilizó el test de T-student y U Mann-Whitney según fuese necesario. Para los análisis multivariados se utilizó la regresión logística binaria y la precisión de los modelos se analizó con el área bajo la curva (AUC). Los coeficientes de la regresión logística se convirtieron en OR para interpretar más fácilmente la influencia de cada una de las variables independientes en la variable dependiente. Todas las variables significativas en los análisis univariados se incluyeron en los análisis multivariados. Para analizar la relación con los días de estancia en UCI y días de VMI, en el caso del segundo artículo utilizamos la correlación de Pearson y la regresión lineal.

Una $p < 0.05$ se consideró significativa, excepto en el primer artículo en el que se consideró significativo $p < 0.005$. Los análisis estadísticos se realizaron con R (<https://www.r-project.org>).

6.5. Desarrollo del modelo predictivo de mechanical power

Las variables utilizadas para el modelo predictivo de MP fueron aquellas que demostraron mayor correlación mediante un test de correlación de Pearson.

El modelo se compuso de una red neuronal mixta combinando capas LSTM y capas artificiales (imagen 7). Las capas LSTM se nutrían de los datos de las 24 ventanas de tiempo previas a la predicción, mientras que las capas artificiales se nutrían de los datos estáticos del estado del paciente. Ambas partes del modelo se concatenan al final obteniendo un único resultado, la predicción de la MP dentro de 15 minutos.

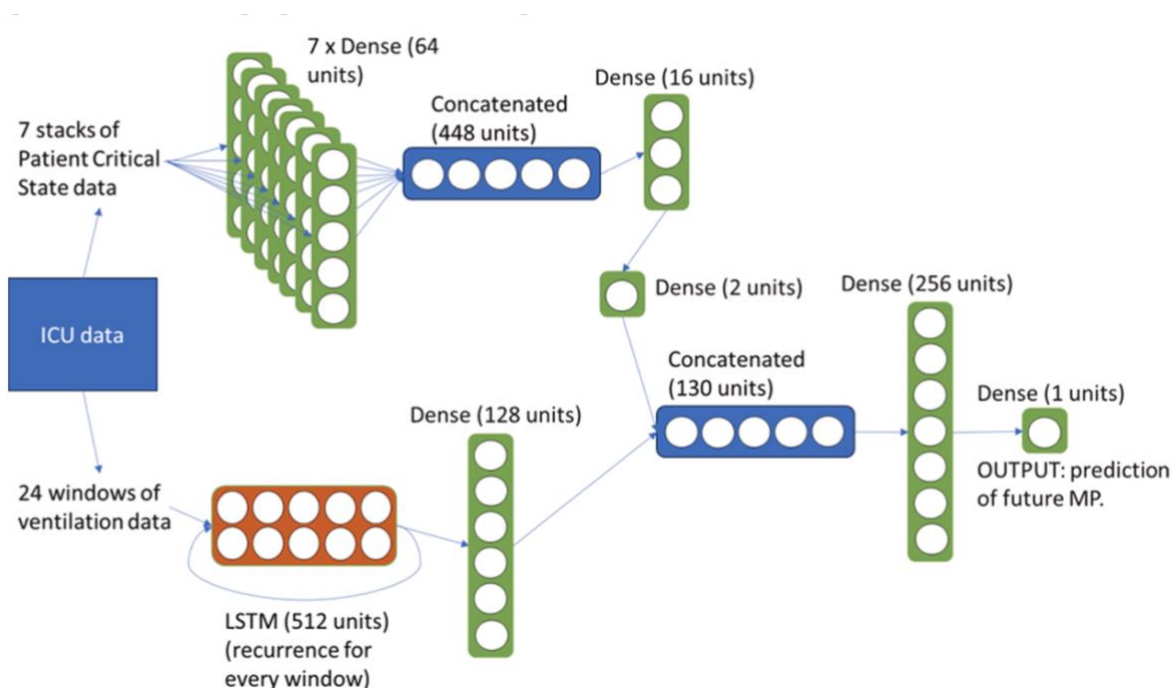


Imagen 7: Estructura del modelo predictivo de MP.

Para testar el modelo se dividió la población en “test” y “train” y se evaluó la capacidad del modelo predictivo para acertar cuando el paciente tendrá una MP menor o mayor de 18J/min y para acertar el valor concreto de la MP.

6.6 Implementación del modelo predictivo de mechanical power

Se creó un mapa web con Django y Python en el que se visualizaban los datos en tiempo real de VMI. Los profesionales podían acceder al mapa a través de un servidor web localizado en el hospital. Dentro de dicho mapa se incorporaba la predicción de la MP futura, mostrada en rojo si sobrepasaba el límite de 18J/min y también, una flecha que indicaba si subiría o bajaría respecto a la MP actual (imagen 8).



Imagen 8: mapas de VM con el modelo predictivo MP implementado.

7. RESULTADOS

7.1. Objetivo 1

En este estudio se incluyeron 340 pacientes. Tuvieron una edad mediana de 58.4 años (48.8-71), 69% fueron hombres, con un APACHE II medio 24 (19-30) y un SOFA medio 8 (6-10) y una mortalidad del 44.4%.

El primer indicador mostró una media del 70% (23-93%) del tiempo de VMI con $V_t > 8 \text{ ml/kgPI}$ por paciente, con una media de 8% (3-15%) por encima del V_t adecuado para el PI. El segundo indicador propuesto, mostró que sólo el 22,3% de los pacientes estuvieron ventilados con un $V_t < 8 \text{ ml/kgPI}$ más del 80% del tiempo total en VMI.

La adherencia a las guías de práctica clínica respecto al V_t fue mayor en los hombres, más altos, más jóvenes y menos graves, valorado con los dos indicadores propuestos. También se observó, que no hubo diferencias en cuanto el V_t absoluto (ml) entre los diferentes cuartiles de porcentaje de tiempo con $V_t > 8 \text{ ml/kgPI}$, pero sí se observaron diferencias en el V_t ajustado por PI (ml/kgPI), lo que sugiere que el problema reside en el cálculo del PI, probablemente debido a una medición o estimación incorrecta de la altura. De hecho, sólo la altura se asoció de manera independiente con presentar más porcentaje de tiempo con $V_t > 8 \text{ ml/kgPI}$.

Los pacientes con más porcentaje de tiempo con $V_t > 8 \text{ ml/kgPI}$ presentaron más mortalidad, más días de VMI y más días de estancia en UCI, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, los pacientes con $V_t < 8 \text{ ml/kgPI} > 80\%$ del tiempo si tuvieron menos días de VMI y menos días de estancia en UCI.

Titulo: Secondary use of data extracted from a clinical information system to assess the adherence of tidal volume and its impact on outcomes.

Autores: S. Manrique, M. Ruiz-Botella, A. Rodríguez, F. Gordo, J.J. Guardiola, M. Bodí, J. Gómez on behalf the Advanced Analysis of Critical Data (AACD) Research Group.

Revista: Medicina Intensiva. Area “Critical Care Medicine”. Factor impacto 2.7. Q2. Posición 22/54.

Referencia: Med Intensiva (Engl Ed). 2022 Nov;46(11):619-629. doi: 10.1016/j.medine.2022.03.003. PMID: 36344013.

Editorial: ELSEVIER.



ORIGINAL ARTICLE

Secondary use of data extracted from a clinical information system to assess the adherence of tidal volume and its impact on outcomes



S. Manrique^{a,b,*}, M. Ruiz-Botella^{a,1}, A. Rodríguez^{a,b,c}, F. Gordo^d, J.J. Guardiola^e,
M. Bodí^{a,b,c}, J. Gómez^{a,b}, on behalf the Advanced Analysis of Critical Data
(AACD) Research Group

^a Intensive Care Unit, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, Spain

^b Instituto de Investigación Sanitaria Pere i Virgili, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III, Spain

^d Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid, Grupo de Investigación en Patología Crítica, Grado de Medicina, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, Spain

^e University of Louisville, United States

Received 4 November 2021; accepted 9 March 2022

KEYWORDS

Mechanical ventilation;
Quality indicators;
Clinical information system;
Tidal volume

Abstract

Objectives: To extract data from clinical information systems to automatically calculate high-resolution quality indicators to assess adherence to recommendations for low tidal volume.

Design: We devised two indicators: the percentage of time under mechanical ventilation with excessive tidal volume (>8 mL/kg predicted body weight) and the percentage of patients who received appropriate tidal volume (≤8 mL/kg PBW) at least 80% of the time under mechanical ventilation. We developed an algorithm to automatically calculate these indicators from clinical information system data and analyzed associations between them and patients' characteristics and outcomes.

Settings: This study has been carried out in our 30-bed polyvalent intensive care unit between January 1, 2014 and November 30, 2019.

Patients: All patients admitted to intensive care unit ventilated >72 h were included.

Abbreviations: CIS, clinical information system; ICU, intensive care unit; PBW, predicted body weight; ARDS, acute respiratory distress syndrome; TV, tidal volume; MV, mechanical ventilation; ETL, extraction transform and load; SEMICYUC, Spanish Intensive Care Society – Sociedad Española de Medicina Intensiva y Crítica y Unidades Coronarias; APACHE, II Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SpO₂, pulse oximetry; RASS, Richmond Agitation Sedation Scale; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; CRRT, renal replacement therapy; PEEP, end-expiratory pressure; Ppeak, peak pressure; Pplat, plateau pressure; RR, respiratory rate; FiO₂, fraction of inspired oxygen; LOS, length of stay.

* Corresponding author.

E-mail address: smanriquemoreno@gmail.com (S. Manrique).

¹ Co-first authors.

S. Manrique, M. Ruiz-Botella, A. Rodríguez et al.

Intervention: Use data collected automatically from the clinical information systems to assess adherence to tidal volume recommendations and its outcomes.

Main variables of interest: Mechanical ventilation days, ICU length of stay and mortality.

Results: Of all admitted patients, 340 met the inclusion criteria. Median percentage of time under mechanical ventilation with excessive tidal volume was 70% (23%–93%); only 22.3% of patients received appropriate tidal volume at least 80% of the time. Receiving appropriate tidal volume was associated with shorter duration of mechanical ventilation and intensive care unit stay. Patients receiving appropriate tidal volume were mostly male, younger, taller, and less severely ill. Adjusted intensive care unit mortality did not differ according to percentage of time with excessive tidal volume or to receiving appropriate tidal volume at least 80% of the time.

Conclusions: Automatic calculation of process-of-care indicators from clinical information systems high-resolution data can provide an accurate and continuous measure of adherence to recommendations. Adherence to tidal volume recommendations was associated with shorter duration of mechanical ventilation and intensive care unit stay.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Ventilación mecánica;
Indicadores de
calidad;
Sistemas de
Información Clínica;
Volumen tidal

Uso secundario de los datos del Sistema de Información Clínica para evaluar la adherencia a las guías de práctica clínica respecto al volumen tidal y su impacto en los resultados

Resumen

Objetivos: Extraer los datos del Sistema de Información Clínica para calcular automáticamente indicadores de calidad de alta resolución para evaluar la adherencia a las recomendaciones sobre el volumen tidal.

Diseño: Ideamos 2 indicadores: el porcentaje de tiempo en ventilación mecánica con volumen tidal excesivo (> 8 mL/kg peso ideal) y el porcentaje de pacientes con volumen tidal apropiado (≤ 8 mL/kg peso ideal) al menos el 80% del tiempo en ventilación mecánica. Desarrollamos un algoritmo para calcular automáticamente dichos indicadores con los datos del Sistema de Información Clínica y analizamos su asociación con las características de los pacientes y su evolución.

Ambiente: El estudio se llevó a cabo en una unidad de cuidados intensivos polivalente de 30 camas desde el 1 enero 2014 hasta el 20 noviembre 2019.

Pacientes: Se incluyeron en el estudio todos los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos conectados a ventilación mecánica > 72 h.

Intervención: Usar los datos recogidos automáticamente desde el Sistema de Información Clínica para evaluar la adherencia a las recomendaciones del volumen tidal y sus resultados.

Principales variables de interés: Días de ventilación mecánica, días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y mortalidad.

Resultados: De todos los pacientes ingresados, 340 cumplieron los criterios de inclusión. El tiempo medio de ventilación mecánica con volumen tidal excesivo fue 70% (23-93%); solo el 22,3% de los pacientes recibió un volumen tidal apropiado al menos el 80% del tiempo. Recibir un volumen tidal apropiado se asoció con menos días de ventilación mecánica y de estancia en la unidad de cuidados intensivos. Los pacientes que recibieron un volumen tidal apropiado fueron más frecuentemente hombres, más jóvenes, más altos y menos graves. No hubo diferencias significativas en la mortalidad ajustada en relación con el porcentaje de tiempo de volumen tidal excesivo o recibir un volumen tidal apropiado al menos el 80% del tiempo.

Conclusiones: El cálculo automático de los indicadores de calidad desde el Sistema de Información Clínica puede proporcionarnos una medida precisa y continua de la adherencia a las recomendaciones. La adherencia a las recomendaciones sobre el volumen tidal se asocia con menos días de ventilación mecánica y de estancia en la unidad de cuidados intensivos.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Introduction

A growing number of healthcare performance measures are being publicly reported. Patients, providers, payers and policymakers deserve valid, reliable and transparent quality measures.¹ Indicators are the best tools for measuring quality, but collecting the information needed to calculate them is time consuming and complex.² Information technology can provide to critical care with new tools to improve management, decision making and effectiveness of care.³

Indicators should be measurable, reliable, valid and reproducible.⁴ Using indicators based on data extracted from the clinical information systems (CIS) can help ensure homogeneous definitions and reduce the time professionals need to invest in collecting data. Recently, our group showed that it is feasible to automatically generate the minimum dataset and intensive care unit (ICU) quality indicators with a data management tool we developed using business discovery techniques on an associative data model created from variables stored in the CIS.⁵

Ventilator management is an essential part of critical care. However, mechanical ventilation (MV) probably can aggravate acute lung injury as ventilator-induced lung injury (VILI), especially in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS).⁶ As high tidal volume (TV) has been demonstrated to be prejudicial and produced volutrauma,⁷ the standard of care in these patients is protective mechanical ventilation with low TV (<8 mL/kg predicted body weight (PBW)),⁸ reducing mortality by 22%.⁹ Moreover, some studies conclude that protective mechanical ventilation is not only beneficial for patients with ARDS, but also improve outcomes in patients with healthy lungs.^{10,11} A recent large epidemiologic study, LUNG SAFE, concluded that ARDS is underdiagnosed and often goes unrecognized until after significant delays.¹² Growing evidence supports the use of low TV as early as possible in patients with acute respiratory failure regardless of whether ARDS has been diagnosed.¹⁰ However, different studies show that patients with ARDS do not consistently receive low TV despite over 15 years' effort to ensure its adoption into clinical practice.^{13–15}

Our approach consists in taking profit of all the continuous measurements automatically collected by the CIS to create high-resolution quality indicators (HR-QI) to assess TV, improving snapshot-based assessments and saving time to healthcare professionals.

Our main objective was to define, implement and evaluate two HR-QI to assess adherence to clinical practice guidelines for protective mechanical ventilation in our ICU using data automatically collected in our CIS database. Our secondary objective was to analyze patients' characteristics according to those HR-QI and its impact on outcomes.

Patients and methods

Design

We included all non-coronary patients who received invasive MV in our 30-bed polyvalent ICU Hospital Universitario Joan XXIII (Tarragona) between January 1, 2014 and November 30, 2019. We did not include coronary patients because they are attended by other specialists. We excluded patients whose

height and/or weight was not recorded and those <130 cm tall, for whom the PBW equation may not apply.¹⁶ We also excluded patients who received MV <72 h because they were not at risk for prolonged exposure to high TV and those ventilated with pressure support more than 20% of the time, because we were interested in TV delivery directly set by the physicians.

All patients or their legal representatives provided written informed consent. Our center's research ethics committee approved the study protocol (CEIm Institut d'Investigació Sanitària Virgili - Reference IRB#41/2016).

Patient data capture

Since 2013, our ICU has been using a commercial CIS (Centricity Critical Care[®] from General Electric) to enter orders, document clinical acts, record medication administration and collect data. Moreover, mechanical ventilators are connected to the CIS, and all respiratory parameters are recorded every 2 min. All inputs are stored in a data storage repository. All data used in this study have been extracted from the CIS database by means of ETL (extraction, transform and load) processes implemented with Python 3.

Clinical variables

We extracted the following variables: age, sex, admission source, reason for admission (classification according to variables of the Minimum Data Set of Intensive Care Unit CMBD-UCI of the Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC) criteria⁵) (Supplementary Table 1), patient type (medical or surgical), admission type (urgent or scheduled), height, weight, APACHE II and the worst values of clinical variables as mean arterial pressure, body temperature, heart rate, pulse oximetry (SpO₂), pH, PaCO₂, serum lactate, serum bicarbonate, Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, administration of vasopressor drugs, continuous renal replacement therapy (CRRT) and administration of analgesics and sedatives in the first 48 h of MV.

Ventilatory variables

We analyzed the set and/or observed values of the following ventilatory variables: TV, positive end-expiratory pressure (PEEP), peak pressure (Ppeak), plateau pressure (Pplat), respiratory rate (RR) and fraction of inspired oxygen (FiO₂). All ventilation variables were extracted as median values for each hour during the first 48 h after starting MV (Table 1). For calculate HR-QI we have recorded TV during the entire time in MV.

Because PaO₂ was not recorded in all patients, instead of PaO₂/FiO₂ we used pulse oximetry (SpO₂)/FiO₂ [S/F] ratio, which correlates acceptably with PaO₂/FiO₂.¹⁷

Table 1 Characteristics of patients included in the study (n = 340).

Variables	Values
Demographics (at admission)	
Age (years), median (p25–75)	58.4 (48.8–71.0)
Male sex, n (%)	234 (68.8)
Weight (kg), median (p25–75)	75.0 (70–85.0)
Height (cm), median (p25–75)	170 (165–175)
Admission type	
Medical admission, n (%)	220 (64.7)
Emergency surgical admission, n (%)	112 (32.9)
Elective surgical admission, n (%)	8 (2.4)
Reason for admission	
Respiratory failure, n (%)	82 (24.1)
Sepsis, n (%)	51 (15)
Others, n (%)	207 (60.9)
Severity scores (at 24 h of admission)	
APACHE ^a II score (points), median (p25–75)	24 (19–30)
SOFA ^b score (points), median (p25–75)	8 (6–10)
Respiratory and mechanical ventilation (first 48 h)	
SpO ₂ ^c (%)	96 (94–98)
SpO ₂ /FiO ₂ , median (p25–75)	240 (160–312.9)
FiO ₂ ^d (%)	35 (30–45)
% controlled MV modes	93 (86–99)
Set MV ^e flow (L/min), median (p25–75)	60 (50–60)
Positive end-expiratory pressure (cmH ₂ O), median (p25–75)	5 (5–8)
Peak pressure (cmH ₂ O), median (p25–75)	24 (22–28)
Plateau pressure (cmH ₂ O), median (p25–75)	20 (17–25)
Observed respiratory rate (breaths/min), median (p25–75)	17 (16–19)
Set respiratory rate (breaths/min), median (p25–75)	18 (16–20)
Set tidal volume (mL), median (p25–75)	520 (480–552)
Observed tidal volume (mL), median (p25–75)	520 (480–560)
Set tidal volume (mL/predicted body weight), median (p25–75)	6.8 (6.0–7.6)
Observed tidal volume (mL/predicted body weight), median (p25–75)	6.8 (5.9–7.5)
Clinical and laboratory variables (first 48 h)	
Heart rate (beats per minute), median (p25–75)	102 (87–118)
Mean arterial pressure (mmHg), median (p25–75)	68 (63–72)
Serum lactate (mmol/L), median (p25–75)	2.1 (1.5–3.0)
Body temperature (°C), median (p25–75)	37 (36.5–37.5)
Richmond Agitation-Sedation Scale (points), median (p25–75)	–3 (–3 to –2)
Treatments and outcome (first 48 h)	
Vasoactive drugs, n (%)	243 (71.5)
Sedative drugs, n (%)	318 (93.5)
Neuromuscular blocking agents, n (%)	47 (13.83)
Continuous renal replacement, n (%)	42 (12.4)
Died in ICU, n (%)	151 (44.4)
Died in hospital, n (%)	156 (45.9)

Data are shown as median (interquartile range) or number (percentage) of patients, as appropriate.

^a Acute physiology and chronic health evaluation.

^b Sequential organ failure assessment.

^c Oxygen saturation from pulse oximetry.

^d Fraction of inspired oxygen.

^e Mechanical ventilation.

Primary endpoints

We designed two HR-QI to perform a high-resolution assessment of the adherence to low TV recommendations defined as follows:

- 1) *Percentage of time on MV with excessive TV (%tTVot)*, defined as the time under MV in which the TV is above the recommended values [$> 8 \text{ mL/kg PBW}$] and calculated according to the formula:

$$\frac{\text{time on MV with TV} > \frac{8 \text{ mL}}{\text{kgPBW}}}{\text{Total time on MV}} \times 100$$

- 2) *Percentage of patients who received appropriate TV (%pTVa)*, calculated according to the formula:

$$\frac{\text{No. of patients with TV} \leq \frac{8 \text{ mL}}{\text{kgPBW}} \text{ during } > 80\% \text{ time on MV}}{\text{No. of patients on MV}} \times 100$$

PBW was calculated according to the formulas:

$$\text{Men: } 50 + [0.91 \times \text{Height in cm} - 152.4]$$

$$\text{Women: } 45.5 + [0.91 \times \text{Height in cm} - 152.4]$$

Secondary endpoints

Duration of invasive MV, defined as the number of days between the date of intubation and the date of MV disconnection (picked by a nurse the first day of MV disconnection into the CIS) or death; ICU length of stay (LOS), defined as the number of days between the date of admission to the ICU and the date of discharge from the ICU; hospital LOS, defined as the number of days between the date of admission to the hospital and the date of discharge from the hospital; and ICU and hospital mortality.

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as counts (percentage) and continuous variables as medians (interquartile range). To compare patient demographic and clinical characteristics between two groups, we used the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables, as appropriate, and Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U* test for continuous variables. For univariate comparisons with more than two groups, we used the chi-square test for categorical variables and the Kruskal-Wallis test for continuous variables. Multivariate comparisons were performed using binary logistic regression and models were evaluated using its accuracy and area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Logistic regression coefficients were converted to odds ratios to easy interpretability of covariates influence in each group.

To avoid spurious significance between variables related to the large volume of data analyzed, we set significance at $p < 0.005$.¹⁸

To characterize patients' profile according to our first HR-QI %tTVot, patients were categorized into quartiles. To investigate the association between baseline variables (at ICU admission and first 48 h of invasive MV) and %tTVot, we first performed univariate analysis. Afterwards, we used binary logistic regression to compare the fourth (highest) quartile against the combined group of patients in the first, second and third quartiles in a multivariate model including only demographics and severity covariates that were significant in the univariate analysis.

To characterize patients' profile according to our second HR-QI %pTVa, patients were divided in two groups, those who accomplished the HR-QI and those who do not. To investigate the association between baseline variables and the two groups, we first performed univariate analysis. Afterwards, we used binary logistic regression to compare them in a mul-

tivariate model including only demographics and severity covariates that were significant in the univariate analysis.

To evaluate the association between inappropriate ventilation (according to our two HR-QI) and mortality, we used univariate and binary logistic regression analysis following the same procedure but including both HR-QI in the final analysis. Analyses were done with Python (Python Software Foundation – Python.org) and R (CRAN-R project) software.

Results

Population characteristics

We analyzed data from 340 patients (Fig. 1) whose median age was 58.4 (48.8–71.0) years; 235 (69%) were men with median APACHE II score of 24 (19–30) points and median SOFA score of 8 (6–10) points (Table 1).

HR-QI (%tTVot)

The results of our first HR-QI showed a median %tTVot of 70% (23%–93%), with a median excessive volume of 8% (3%–15%) over the amount required according to patient's PBW. Regarding to patient's characterization according to

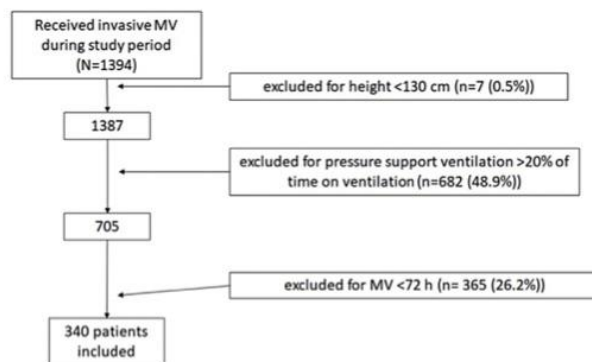
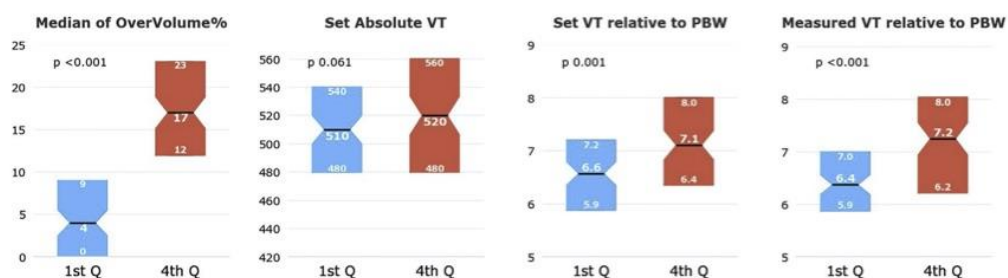


Figure 1 Flowchart of patients included in the study.

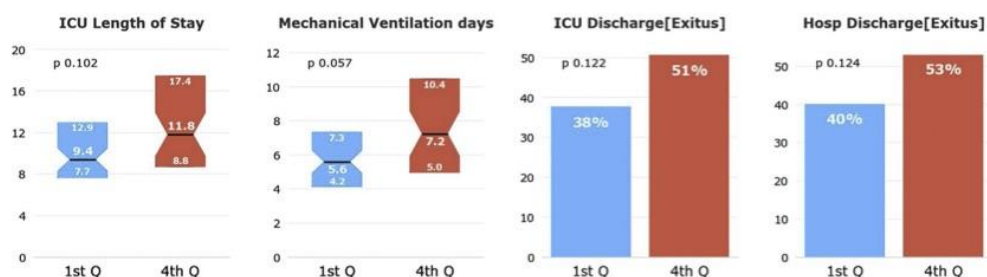
S. Manrique, M. Ruiz-Botella, A. Rodríguez et al.

Differences between Q1 and Q4 of %tVTot

Respiratory and mechanical ventilation covariates



Outcome covariates



Demographics and severity covariates

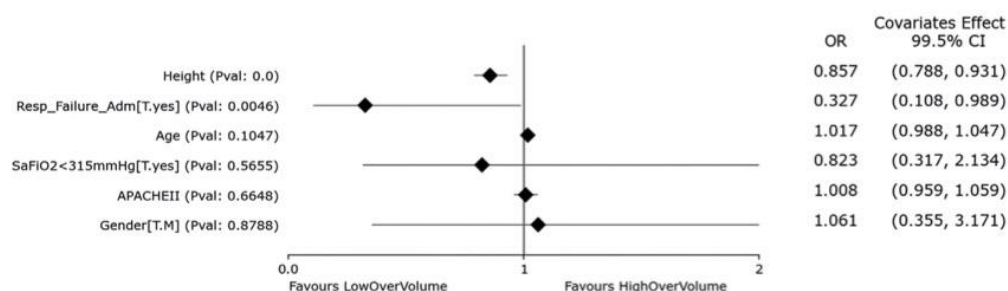
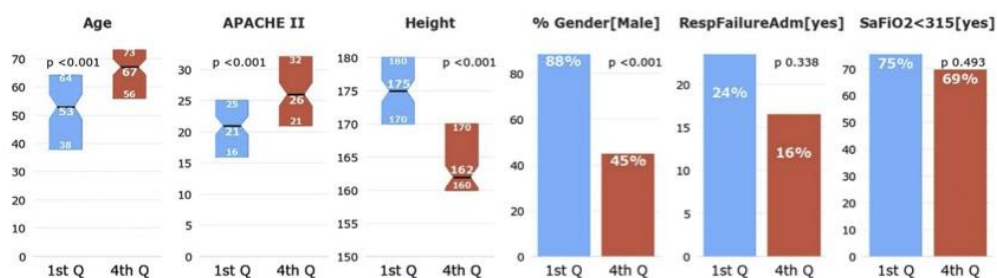


Figure 2 Univariate and multivariate differences for HR-Q1 (%tVTot).

In the univariate analysis, patients in Q4 (highest %tVTot) have higher set and measured TV relative to PBW, but not in absolute TV. There is no significant difference between Q1 and Q4 in outcome covariates. There is no difference in the distribution of patients with SaFIO₂ < 315 or admitted for respiratory failure in the quartiles. Patients in Q1 were mostly male, younger, taller, and less severely ill (significance at $p < 0.005$).

In the multivariate analysis, height was the most associated variable with %tVTot. (significance at $p < 0.005$).

our first HR-QI, patients in the first quartile included a greater proportion of men and were younger, taller, and less severely ill ($p < 0.001$) in comparison with the rest of quartiles. Comparing the first against the fourth quartile, the median excessive volume over the one required according to their PBW was lower [4% vs. 17%, respectively, $p < 0.001$]. It is important to highlight that no differences were found in the set absolute TV amount (mL) between the extreme quartiles ($p = 0.06$), suggesting that the relative amount to PBW (and therefore the height) is what makes the big difference ($p = 0.001$ and $p < 0.001$ for set and measured TV relative to PWB respectively). No other differences were observed in respiratory or MV variables. Even if ICU LOS, duration of MV and ICU and hospital mortality were higher in the fourth quartile than in the first, those differences were not significant (Fig. 2 and Supplementary Table 2).

In the multivariate analysis, only height was independently associated with %tVot (Fig. 2). We obtained an accuracy of 77.94% and an AUC curve of 0.81 (0.74–0.86) (Supplementary Figure 1).

Second HR-QI (%pTVa)

Of the 340 patients analyzed, only 76 (22.3%) received appropriate TV according to the definitions of our second HR-QI. Patients receiving appropriate TV were younger and taller, with a greater predominance of men and lower severity of illness. As expected, %tVot and excessive volume were higher in the group receiving inappropriate TV.

Although set TV did not differ between groups, measured TV adjusted for PBW was higher in the group receiving inappropriate TV (Fig. 3). Duration of MV and ICU LOS were significantly shorter in the group receiving appropriate TV ($p < 0.05$) (Figs. 4 and 5). No differences in ICU mortality were observed between the groups (Fig. 3 and Supplementary Table 3).

In the multivariate analysis, only height was associated with having an adequate TV (Fig. 3). We obtained an accuracy of 80.59% and an AUC curve of 0.82 (0.76–0.87) (Supplementary Figure 2).

Variables independently associated with ICU mortality

The crude mortality rate was 44.4% in the ICU and 45.9% in the hospital (Table 1). Patients who died were older (73.5 vs. 62.9), with higher APACHE II score (25 vs. 22), higher lactate concentration (2.3 vs 1.9) and lower SpO₂ level (95 vs. 96) (Supplementary Table 4).

We included all these 4 significant variables resulted from the univariate analysis together with our HR-QI target variables: %tVot and TVa. We found that only age was independently associated with mortality (Supplementary Figure 3). We obtained an accuracy of 67.94% and an AUC curve of 0.74 (0.68–0.8) (Supplementary Figure 4).

Discussion

Technological advances since the first CIS and patient data management systems, which were introduced in the late

1980s,¹⁹ have enabled the integration of a wide range of bedside devices and automatic data collection.²⁰ To date, systematic reviews on using CIS have concentrated primarily on their organizational impact (e.g. charting, documenting, patient care, etc.) rather than their impact on clinical outcomes and quality assessment.^{21,22}

Our results support the view that the secondary use of data from the CIS can be very useful to assess adherence to clinical practice guidelines^{23,24} and create more accurate quality indicators, helping us to improve the process of care in our ICU. We adapted current definitions of indicators to allow them to be automatically calculated with data from our CIS.²⁵

We have been able to perform a high-resolution evaluation of the adherence to recommendations for low TV in MV using data automatically and continuously collected (one measurement each 2 min) into the CIS. Since MV is dynamic and changeable 24 h a day, data extracted in other studies where respiratory variables have been measured once or twice a day,^{10,12,13} provide an incomplete picture of compliance with recommendations for protective mechanical ventilation. Our group have also carried out different studies analyzing the efficiency of random safety analysis on structure, process and outcome indicators, including protective mechanical ventilation, without detecting such a great lack of adherence as the CIS.^{26,27} Probably both methodologies are complementary.

Despite several studies reported benefits of low TV and it is recommended in clinical practice guidelines, there is poor adherence to them.^{13–15} We found that, on average, our patients received TV above the recommended cutoff (8 mL/kg PBW) 70% of time they were under MV. These results are in line with those reported in other studies.²⁸ Among various possible explanations for these findings, one that stands out is the use of actual body weight instead of PBW to set TV. Using PBW seeks to minimize volutrauma by better estimating the patient's lung capacity; lung capacity and respiratory system compliance relate more closely to height than to weight.¹⁶ We suspect that the main reason for not following guidelines on lower TV in our series was inaccurate calculation of PBW. In fact, we have observed that shorter patients and women (generally shorter than men) were more common ventilated with higher TV, as found in other studies.^{12,14,29,30} In a secondary analysis of data from the LUNG SAFE study, McNicholas et al.³¹ recently demonstrated important sex differences in the management and outcomes of patients with ARDS; lower TV was applied in only half the female patients, and shorter women more likely to receive higher TV than shorter men. Moreover, mortality rates were significantly higher in women.

We observed that the duration of MV and ICU LOS were higher in patients with higher percentage of time on MV with TV above the target level and in those patients who received TV above the target level for more than 80% of the time, correlating with previous literature.²⁸ We found no association between the proportion of time with high TV and mortality. These findings are likely due to other factors that can impact mortality; for example, Serpa Neto et al. demonstrated that, even at low TV and low driving pressure, high mechanical power is associated with worse outcomes.³² Although our study have been focused on TV, CIS can also calculate driving pressure and mechanical power

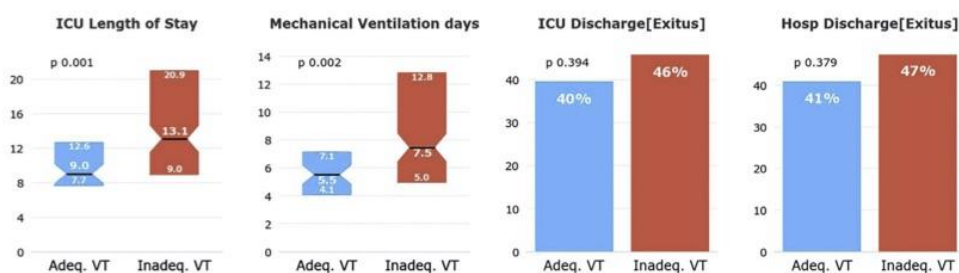
S. Manrique, M. Ruiz-Botella, A. Rodríguez et al.

Differences between InadequateVT and AdequateVT

Respiratory and mechanical ventilation covariates



Outcome covariates



Demographics and severity covariates

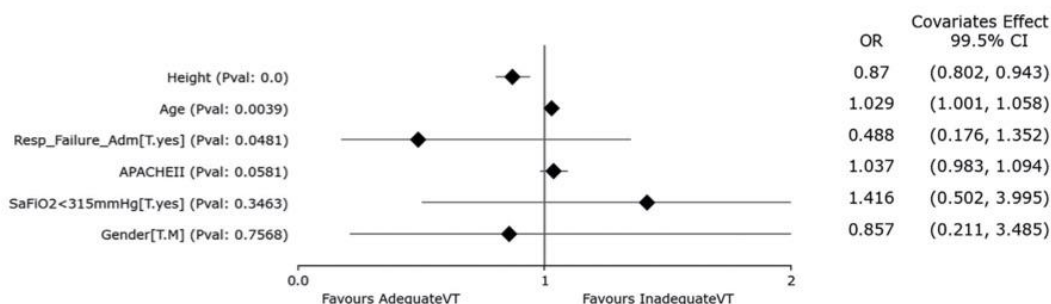
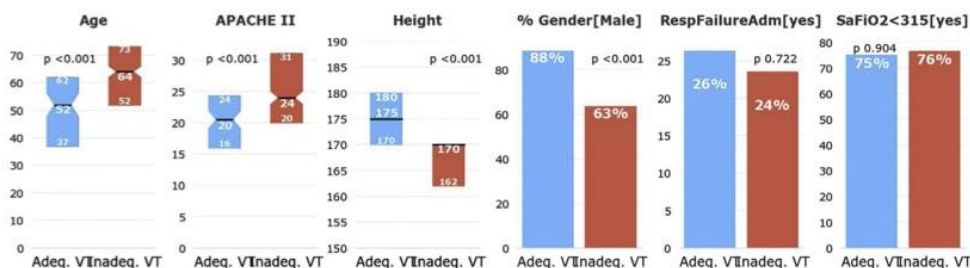


Figure 3 Univariate and multivariate differences for HR-Q2 (%pTVa).

In the univariate analysis, patients receiving appropriate TV (TVa) have shorter ICU length of stay and less mechanical ventilation days. There is no difference in the distribution of patients with SaFiO₂ < 315 or admitted for respiratory failure in the quartiles. Patients receiving TVa were mostly male, younger, taller, and less severely ill (significance at $p < 0.005$).

In the multivariate analysis, only height was independently associated with having an adequate TV (significance at $p < 0.005$).

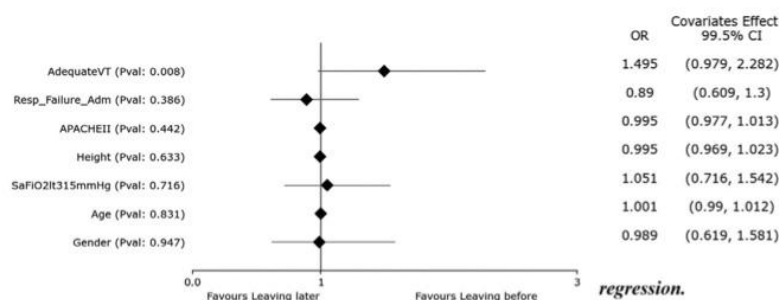


Figure 4 Cox regression. Days of IMV.

Adequate VT is the unique variable with $p < 0.05$. Adequate VT is the most related variable with the number of days in mechanical ventilation.

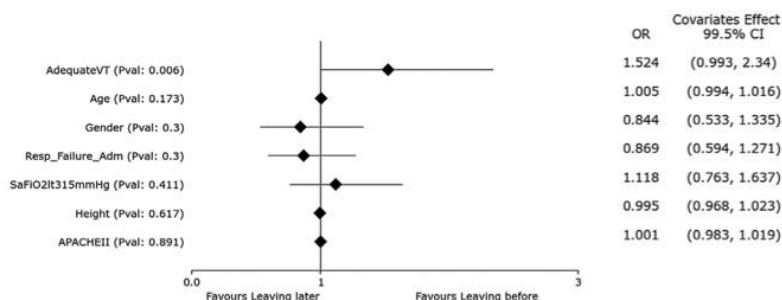


Figure 5 Cox regression. ICU length of stay.

Adequate VT is the unique variable with $p < 0.05$. Adequate VT is the most related variable with ICU length of stay.

values in a continuous way, that would be studied in the future.

It is widely recognized that protective mechanical ventilation with lower TV is associated with better clinical outcomes in patients with ARDS.⁹ Although most studies have shown that high TV is associated with increased complications also in patients with healthy lungs,^{10,11} evidence supporting protective mechanical ventilation in patients without ARDS is inconclusive.³³ However, there are good reasons to strongly consider using low TV in all patients,¹³ even at the initiation of MV.²⁸ Lung damage can occur within hours of initiating MV with inappropriate settings, ARDS is often unrecognized until after a delayed onset inflammatory process and critically ill patients are at risk of other causes of lung injury. Therefore, in addition to a therapeutic modality, low TV can be useful as a preventive measure, especially in patients with conditions involving increased risk of lung injury, such as sepsis, trauma, or high-risk surgeries.³⁴

Quality indicators proposed for respiratory care and MV did not include protective mechanical ventilation.^{35,36} However, considering findings of higher mortality in ARDS patients ventilated with high TV in the last decade,^{9,12} more recent quality-control guidelines from various countries include indicators related to protective mechanical ventilation,^{37,38} although some refer only to indicators of structure, for example the availability of a written protocol or routine for a lung-protective ventilatory strategy.³⁹ One reason why indicators that could provide better information about MV processes are not implemented is that accurate information to measure them is unavailable or difficult to obtain. Our study shows that this problem can be overcome.

Our study has important limitations that must be pointed out. First, our analysis included only patients who received volume-controlled MV. We did not analyze patients receiving pressure-controlled or pressure-support ventilation, because in this context TV is influenced by the applied airway pressures as well as the compliance of the respiratory system,⁴⁰ increasing the margin of error in determining actual TV set or in analyzing its impact on outcomes. Second, we did not consider the characteristics of MV in the emergency room or operating room prior to ICU admission, which may affect outcomes⁴¹; however, including only patients undergoing >72 h MV in the ICU probably reduced the impact of ventilation outside the ICU on outcomes drastically. Furthermore, because we were unable to calculate PaO₂/FiO₂ in all patients, we used SaO₂/FiO₂ instead; SaO₂/FiO₂ is accessible and reliable, can be obtained continuously, and correlates acceptably with PaO₂/FiO₂.¹⁷ Nevertheless, our study has the strength of using continuous data from a very homogeneous population of ventilated patients. Data-based decision making depends on the quality of the data and we have taken steps to guarantee their quality. An earlier study demonstrated that none of the variables collected by our data management tool differed significantly from those collected manually by trained staff.⁵

Conclusion

There is low adherence to clinical practice guidelines related to protective mechanical ventilation. The amount TV over target time and the amount of excessive TV worsen patients' outcomes. Men, taller, younger, and less severely ill are better ventilated according to clinical practice

guidelines, which suggest that PBW needs to be calculated more carefully in our unit. Data extracted from the CIS can provide invaluable information about deviations from recommended clinical practice. Automatically generating HR-QI allowed us to identify actions to improve the quality of care in our ICU, sparing professionals the tedious, time-consuming tasks of collecting data and calculating indicators.

Clinical relevance statement

Our study demonstrates how the data stored into the Electronic Health Records through the Clinical Information Systems can be exploited to build high-resolution quality indicators (HR-QI) of care without any extra efforts for the healthcare professionals. We evaluated two HR-QI to assess tidal volume and its impact on outcomes.

Ethics approval

The study was approved by the Ethics and Clinical Research Committee (CEIm Institut d'Investigació Sanitària Virgili – Reference IRB#41/2016).

Code availability

The code for the current study is available from the corresponding author on reasonable request.

Funding

This study was supported by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (Institute of Health Carlos III from Spain, FIS grants, project PI20/01674) and Pla estratègic de recerca i innovació en salut (PERIS SLT017/20/000030).

Authors' contributions

- Conceptualization: María Bodí, Alejandro Rodríguez, Sara Manrique.
- Data curation; Formal analysis; Software: Josep Gomez, Manuel Ruiz-Botella.
- Funding acquisition: María Bodí.
- Methodology: María Bodí, Federico Gordo.
- Supervision: María Bodí, Josep Gomez.
- Validation: Josep Gomez.
- Writing – original draft: Sara Manrique, Alejandro Rodríguez, Manuel Ruiz-Botella, Federico Gordo.
- Writing – review and editing: Alejandro Rodríguez, María Bodí, Josep Gomez.

Conflict of interest

None.

Acknowledgements

Advanced Analysis of Critical Data (AACD) research group:
Physicians: María Bodí, Alejandro Rodríguez, Gerard Moreno, Christian Villavicencio, Mari Carmen Gilavert,

Sara Rosich, Ángel Pobo, Mónica Magret, Gonzalo Sirgo, Laura Claverías, Vanessa Blázquez, Federico Esteban, Iulen Leache, Paula Perello, Iban Oliva, Manuel Samper, Oriol Plans, Marc Cartanyà, Sandra Canelles, Raquel Carbonell.

UCI Data-Analitics: Josep Gómez, Manuel Ruiz-Botella, Jordi Albiol, Eduard Mayol.

John Giba edited the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.medin.2022.03.013](https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.03.013).

References

1. Winters BD, Bharmal A, Wilson RF, Zhang A, Engineer L, Defoe D, et al. Validity of the agency for health care research and quality patient safety indicators and the centers for medicare and medicaid hospital-acquired conditions a systematic review and meta-analysis. *Med Care*. 2016;54:1105–11, <http://dx.doi.org/10.1097/MLR.0000000000000550>.
2. Panzer RJ, Gitomer RS, Greene WH, Webster PR, Landry KR, Riccobono CA. Increasing demands for quality measurement. *JAMA – J Am Med Assoc*. 2013;310:1971–80, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.282047>.
3. Salluh JIF, Chiche JD, Reis CE, Soares M. New perspectives to improve critical care benchmarking. *Ann Intensive Care*. 2018;8:18–20, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-018-0363-0>.
4. Burstin H, Leatherman S, Goldmann D. The evolution of health-care quality measurement in the United States. *J Intern Med*. 2016;279:154–9, <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12471>.
5. Sirgo G, Esteban F, Gómez J, Moreno G, Rodríguez A, Blanch L, et al. Validation of the ICUdMa tool for automatically extracting variables for a minimum dataset and quality indicators: The importance of data quality assessment. *Int J Med Inform*. 2018;112:166–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2018.02.007>.
6. Mihalek AD. Ventilator-induced lung injury and ventilator-associated lung injury. *Massachusetts Gen Hosp Rev Crit Care Med*. 2013:58–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1208707> [published online].
7. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:1159–64, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/137.5.1159>. PMID: 3057957.
8. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkley AJ, et al. An official American Thoracic Society/European Society of intensive care medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1253–63, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>.
9. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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(18):1301–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>.
10. Neto AS, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci MO, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA – J Am Med*

- Assoc. 2012;308:1651–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.13730>.
11. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14:1–14, <http://dx.doi.org/10.1186/cc8230>.
 12. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA – J Am Med Assoc*. 2016;315:788–800, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0291>.
 13. Sjøding MW, Gong MN, Haas CF, Iwashyna TJ. Evaluating delivery of low tidal volume ventilation in six ICUs using electronic health record data. *Crit Care Med*. 2019;47:56–61, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003469>.
 14. Weiss CH, Baker DW, Weiner S, Bechel M, Ragland M, Rademaker A, et al. Low tidal volume ventilation use in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2016;44:1515–22, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000001710>.
 15. Sjøding M, Iwashyna TJ. Care for ARDS in 2016: room to improve. *Lancet Respir Med*. 2016;4:936–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30372-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30372-1).
 16. Martin DC, Richards GN. Predicted body weight relationships for protective ventilation – unisex proposals from pre-term through to adult. *BMC Pulm Med*. 2017;17:1–13, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-017-0427-1>.
 17. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FiO₂ ratio and the PaO₂/FiO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132:410–7, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-0617>.
 18. Thiese MS, Ronna B, Ott U. P value interpretations and considerations. *J Thorac Dis*. 2016;8:E928–31, <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.08.16>.
 19. Sun Y, Guo F, Kaffashi F, Jacono FJ, DeGeorgia M, Loparo KA. INSMA: an integrated system for multimodal data acquisition and analysis in the intensive care unit. *J Biomed Inform*. 2020;106:103434, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2020.103434>.
 20. Cheung A, van Velden FH, Lagerburg V, Minderman N. The organizational and clinical impact of integrating bedside equipment to an information system: a systematic literature review of patient data management systems (PDMS). *Int J Med Inf*. 2015;84:155–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2014.12.002>.
 21. Salluh JIF, Soares M, Keegan MT. Understanding intensive care unit benchmarking. *Intensive Care Med*. 2017;43:1703–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4760-x>.
 22. Dziadzko MA, Thongprayoon C, Ahmed A, Tiong IC, Li M, Brown DR, et al. Automatic quality improvement reports in the intensive care unit: one step closer toward meaningful use. *World J Crit Care Med*. 2016;5:165, <http://dx.doi.org/10.5492/wjccm.v5.i2.165>.
 23. Pollard TJ, Johnson AEW, Raffa JD, Celi LA, Mark RG, Badawi O. The eICU collaborative research database, a freely available multi-center database for critical care research. *Sci Data*. 2018;5:1–13, <http://dx.doi.org/10.1038/sdata.2018.178>.
 24. Cosgriff CV, Celi LA, Stone DJ. Critical care. Critical data. *Biomed Eng Comput Biol*. 2019;10, <http://dx.doi.org/10.1177/1179597219856564>.
 25. Bodí M, Claverias L, Esteban F, Sirgo G, Rodríguez A, De Haro L, Guardiola JJ, et al. Automatic generation of minimum dataset and quality indicators from data collected routinely by the clinical information system in an intensive care unit. *Inter J Med Inform*. 2021;145, 104327.
 26. Sirgo Rodríguez G, Olona Cabases M, Martín Delgado MC, Esteban Rebol F, Pobo Peris A, Bodí Saera M. Audits in real time for safety in critical care: definition and pilot study. *Med Intensiva*. 2014;38:473–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medint.2013.11.008>.
 27. Bodí M, Oliva I, Martín MC, Gilavert MC, Muñoz C, Olona M, et al. Impact of random safety analyses on structure, process and outcome indicators: multicentre study. *Ann Intensive Care*. 2017;7:23, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-017-0245-x>.
 28. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Sevransky JE, et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:177–85, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201409-15980C>.
 29. McAuley D. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care*. 2008;12:1–8, <http://dx.doi.org/10.1186/cc6808>.
 30. Walkey AJ, Wiener RS. Risk factors for under use of lung-protective ventilation in acute lung injury. *J Crit Care*. 2012;27:323, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrr.2011.06.015>, e1–9. Epub 19 August 2011. PMID: 21855285; PMCID: PMC3223550.
 31. McNicholas BA, Madotto F, Pham T, Rezoagli E, Masterson CH, Horie S, et al. Demographics, management and outcome of females and males with acute respiratory distress syndrome in the LUNG SAFE prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2019;54, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00609-2019>.
 32. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med*. 2018;44:1914–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5375-6>.
 33. Simonis FD, Serpa Neto A, Binnekade JM, Braber A, Bruin KCM, Determann RM, et al. Effect of a low vs intermediate tidal volume strategy on ventilator-free days in intensive care unit patients without ARDS: a randomized clinical trial. *JAMA – J Am Med Assoc*. 2018;320:1872–80, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.14280>.
 34. Schultz MJ, Haitsma JJ, Slutsky AS, Gajic O. What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury? *Anesthesiology*. 2007;106:1226–31, <http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000267607.25011.e8>.
 35. Pronovost PJ, Miller MR, Dorman T, Berenholtz SM, Rubin H. Developing and implementing measures of quality of care in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7:297–303, <http://dx.doi.org/10.1097/00075198-200108000-00014>.
 36. Flaatten H. The present use of quality indicators in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:1078–83, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02656.x>.
 37. Kumpf O, Braun JP, Brinkmann A, Bause H, Bellgardt M, Bloos F, et al. Quality indicators in intensive care medicine 2017. *Anasth Intensivmed*. 2018;59:326–49, <http://dx.doi.org/10.3205/000251>.
 38. SEMICYUC. Quality indicators in critically ill patients; 2017 update. https://semicyuc.org/wpcontent/uploads/2007/04/2017_qualityindicators_eng.pdf [accessed 3.07.20].
 39. De Carvalho AGR, de Moraes APP, Tanaka LMS, Gomes RV, da Silva AAM. Quality in intensive care units: proposal of an assessment instrument. *BMC Res Notes*. 2017;10:1–13, <http://dx.doi.org/10.1186/s13104-017-2563-3>.
 40. Campbell RS, Davis BR. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation: does it matter? *Respir Care*. 2002;47:416–24, discussion 424–6. PMID: 11929615.
 41. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013;369:428–37, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1301082>.

7.2. Objetivo 2

Se incluyeron en el estudio 2.623 pacientes. Tuvieron una edad mediana de 64 (53-72) años, 70% hombres, APACHE II 21 (15-25) y SOFA 5 (4-7). La estancia media en UCI fue 12 (6-24) días, y 6 (3-15) días de mediana de VMI, con una mortalidad en UCI 28% y una MP mediana de 16 (13-21) J/min.

Una MP >18J/min fue el punto de corte a partir del cual aumentaba la mortalidad de manera más significativa. El número de horas totales con MP >18J/min se asoció de manera significativa con un aumento de la mortalidad con un OR 1,001 por cada hora con MP >18J/min. Al dividir la población según el grado de hipoxemia, las diferencias significativas sólo se mantuvieron en los grupos de hipoxemia leve y moderada, ambos con una OR 1,002. También se encontraron diferencias significativas en el subgrupo de neumonía por SARS-CoV-2 (OR 1,003). Sin embargo, el número de horas con Vt >8ml/kgPI sólo se asoció de manera significativa con un aumento de la mortalidad en el subgrupo de hipoxemia moderada.

Se observó correlación entre las horas de MP >18J/min y los días de VMI ($r=0,79$, $p<0,001$) y los días de estancia en UCI ($r= 0,73$, $p<0,001$) , explicando un 62% de la variabilidad de los días de VMI y un 53% de los días de estancia en UCI.

Titulo: Impact of mechanical power on ICU mortality in ventilated critically ill patients. A retrospective study with continuous real-life data

Autores: Sara Manrique, Manuel Ruiz-Botella, Natalia Murillo, Sandra Canelles, Ivan David Victoria, Manuel Andres Samper, Oriol Plans, Laura Claverias, Mónica Magret, Federico Gordo, Oriol Roca and María Bodí.

Revista: European Journal of medical research. Area “medicine research and experiment”. Factor impacto 2.8. Q2. Posición 92/189.

Editorial: BMC.

SPRINGER NATURE

BioMed Central Limited
The Campus
4 Crinan Street
London N1 9XW
United Kingdom
T +44 20 7833 4000
F +44 20 7833 4640
www.springernature.com

24 July 2024

Confirmation of submission for *European Journal of Medical Research*

Suzuki Limbu
Senior Publisher, Biomedicine
Open Access Journals
suzuki.limbu@springernature.com

Dear Sir/ Madam,

I would like to introduce myself as the Publishing Editor for *European Journal of Medical Research*.

European Journal of Medical Research is an open access journal publishing articles focusing on translational, preclinical and clinical research of international interest across all medical disciplines, enabling clinicians and other researchers to learn about developments and innovations within these disciplines and across the boundaries between disciplines. The journal has a special focus on internal medicine, surgery, neurology, infectious diseases and intensive care medicine. *European Journal of Medical Research* has an Impact Factor of 2.8 and is available online at:

<https://eurjmedres.biomedcentral.com/>

I am writing to confirm that the following manuscript has been submitted to *European Journal of Medical Research* and is currently undergoing peer review.

Manuscript number	e6a2310f-d3f6-478c-a344-24e9bf963a3a
Manuscript title	Impact of mechanical power on ICU mortality in ventilated critically ill patients. Retrospective study with continuous real-life data
Authors	Sara Manrique, Manuel Ruiz-Botella, Natalia Murillo, Sandra Canelles, Ivan David Victoria, Manuel Andres Samper, Oriol Plans, Laura Claverias, Monica Magret, Federico Gordo, Oriol Roca, Maria Bodi
Initial submission	20 February 2024

Yours faithfully,
Suzuki Limbu

Suzuki Limbu
Senior Publisher, Biomedicine
Open Access Journals

Springer Nature
The Campus, 4 Crinan Street, London N1 9XW, UK
T +44 (0)20 3192 2001
E: suzuki.limbu@springernature.com
[springernature.com](https://www.springernature.com)

Impact of mechanical power on ICU mortality in ventilated critically ill patients. A retrospective study with continuous real-life data

Sara Manrique^{1,2#}, Manuel Ruiz-Botella^{3}, Natalia Murillo¹, Sandra Canelles¹, Ivan David Victoria¹, Manuel Andres Samper¹, Oriol Plans¹, Laura Claverias^{1,2}, Mónica Magret¹, Federico Gordo⁴, Oriol Roca^{5,6} and María Bodí^{1,2,6}.*

¹ Critical Care department, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, Spain..

² Instituto de Investigación Sanitaria Pere i Virgili, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, Spain.

³ Departament of Chemical Engineering, Universitat Rovira I Virgili, Tarragona, Spain.

⁴ Critical Care Department, Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid, Spain

⁵ Critical Care Department, Parc Taulí Hospital Universitari, Parc del Taulí 1, 08028, Sabadell, Spain.

⁶ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III, Spain.

#PhD candidate at Rovira I Virgili University.

* These two authors contribute equally to this work.

Corresponding author: Sara Manrique MD, PhD Candidate
Critical Care Department – Hospital Universitari Joan XXIII (Tarragona, Spain)
Mallafre Guasch 4, 43005 Tarragona (Spain)
E-mail address: smanriquemoreno@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8554-7598

Abstract

Background

Over the past decade, numerous studies on potential factors contributing to ventilation-induced lung injury have been carried out. Mechanical power has been pointed out as the parameter that encloses all ventilation-induced lung injury-contributing factors. However, studies conducted to date provide data regarding mechanical power during the early hours of mechanical ventilation that may not accurately reflect the impact of power throughout the period of mechanical ventilatory support on intensive care unit mortality.

Methods

Retrospective observational study conducted at a single center in Spain. Patients admitted to the intensive care unit, ≥ 18 years of age, and ventilated for over 24 hours were included.

We extracted the mechanical power values throughout the entire mechanical ventilation in controlled modes period from the clinical information system every two minutes. First, we calculate the cutoff-point for mechanical power beyond which there was a greater change in the probability of death. After, the sum of time values above the safe cut-off point was calculated to obtain the value in hours. We analyzed if the number of hours the patient was under ventilation with a mechanical power above the safe threshold was associated with intensive care unit mortality, invasive mechanical ventilation days, and intensive care unit length of stay. We repeated the analysis in different subgroups based on the degree of hypoxemia and in patients with SARS CoV-2 pneumonia.

Results

The cut-off point of mechanical power at which there is a higher increase in intensive care unit mortality was 18 J/min. The greater the number of hours patients were under mechanical power > 18 J/min the higher the intensive care unit mortality in all the study population, in patients with SARS CoV-2 pneumonia and in mild to moderate hypoxemic respiratory failure.

The risk of death in the intensive care unit increases 0.1% for each hour with mechanical power exceeding 18 J/min. The number of hours with mechanical power > 18 J/min also affected the days of invasive mechanical ventilation and intensive care unit length of stay.

Conclusions

The number of hours with mechanical power > 18 J/min is associated with mortality in the intensive care unit in critically ill patients. Continuous monitoring of mechanical power in controlled modes using an automated clinical information system could alert the clinician to this risk.

Keywords

Ventilation-induced lung injury, mechanical power, mechanical ventilation, protective mechanical ventilation, SARS-CoV2, clinical information system.

Background

Invasive mechanical ventilation (IMV) is a life-threatening supportive therapy does not exempt from complications^{1,2}. One of the most studied complications is ventilation-induced lung injury (VILI). Several studies have examined the causes of VILI to establish safe limits for IMV³. Initially, protective IMV was used for acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients⁴, and clinical practice guidelines recommended that these patients should be ventilated with a tidal volume (Vt) of 6 mL/kg predicted body weight (PBW), a plateau pressure (Pplat) below 30 cmH₂O, and a driving pressure (DP) below 15 cmH₂O^{5,6,7}. Currently, ongoing studies are assessing if lung protective ventilation strategies are also beneficial for invasively ventilated patients who do not have lung pathology^{8,9,10}.

Some studies have shown that the Pplat and Vt are poor surrogates of pulmonary stress and strain¹¹; e.g., reports indicate that strain values >2 are the threshold that leads to lung damage¹². In addition, other ventilatory parameters such as flow¹³⁻¹⁵ and respiratory rate (RR)¹⁶⁻¹⁸ have also been associated with increased VILI and mortality.

Gattinoni et al.¹⁹ hypothesized that lung injury is produced by mechanical power (MP), which is the energy applied to the lung during each breath and includes most of the components that may lead to VILI. Several studies have shown that a higher MP is associated with increased incidence of VILI, longer intensive care unit (ICU) and hospital stay, higher mortality rate, and longer IMV²⁰⁻²⁶. A MP <17-22 J/min has been suggested as the safe limit^{20,23-25}.

Despite the aforementioned studies²⁰⁻²⁷, the safe threshold of MP and whether MP should be considered a target in IMV or only an expression of the severity of the underlying lung damage remains unclear. More importantly, previous studies²⁰⁻²⁷ consider single time-point MP measurements without taking into account intra-patient variations over time, which limits their conclusions.

We hypothesize that the longer the time MP remains above the recommended safe limits, the higher the ICU mortality. The aim of our study was to identify a MP cut-off point (MPcp) that better predicts ICU mortality and assess whether a longer time with MP above this MPcp is associated with higher ICU mortality.

Methods

Study design

Retrospective observational study conducted in a 28-bed general ICU of a tertiary university hospital between September 2015 and February 2022. All patients > 18 years of age consecutively admitted to the ICU and required IMV for more than 24 hours were included in the study. Sample size was not calculated due to the large amount of collected data and the retrospective nature of the study.

Data extraction

Data were obtained from the clinical information system (CIS, Centricity Critical Care by General Electric) and the ETL (extract, transform and load) process implemented with SQL and Python. The CIS automatically incorporates data from all upstream devices every two minutes, including IMV parameters and laboratory values. Moreover, healthcare professionals introduce all patient-related information throughout the patient care process during the ICU stay^{28,29}.

We extracted demographic variables (age, sex, and body mass index [BMI]), type of patient (medical or surgical), type of ICU admission (emergency or scheduled), severity scores at 24 hours of ICU admission such as Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)³⁰ and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II³¹, comorbidities (hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, chronic kidney disease (CKD) and heart disease), IMV days, ICU length of stay (LOS), and ICU mortality.

Peripheral oxygen saturation (SpO₂)/inspired oxygen fraction (FiO₂) ratio one hour after intubation was calculated as an expression of oxygenation impairment³². PaO₂ (arterial oxygen pressure)/FiO₂ could not be calculated due to the large amount of missing data. The MP values were obtained every two minutes from the CIS.

Approach to missing data variables with missing data >40% were excluded of database. Missing data were imputed using R-package “missForest” for statistical software R/CAN. The imputation was applied to impute the missing values of SOFA (40%), hours with DP>15cmH₂O (17%), SpO₂/FiO₂ 1 hour after admission (15%), hours with MP>18J/min (15%), APACHE (14%), MP median (12%), hours with Vt>8ml/KgPBW (7%), Vt ml/KgPBW median (7%), peak pressure (2%), IMC (0.3%), PBW (0.3%).

Definitions

MP is defined as the amount of energy applied to the lung per unit time, measured in J/min¹⁹. To calculate the MP the following formula was used¹⁹: $MP (J/min) = 0.098 \times RR \times Vt \times [Peak\ Pressure - (DP/2)]$, where RR is the respiratory rate, Vt is the tidal volume and DP is the driving pressure.

All respiratory variables needed to calculate the MP were automatically transferred from the ventilator to the CIS every two minutes. The respirator transferred the RR, Vt, positive end-expiratory pressure (PEEP), peak pressure, and Pplat directly; DPs were calculated by subtracting the PEEP from the Pplat. MP were only calculated when all the components of the formula were available. Pplat values were obtained only when patients were in controlled modes (Volume Control [VC] and Pressure control [PC]) and the percentage of inspiratory pause was > 0 = 10% of the respiratory cycle³³. No manual inspiratory occlusion maneuver was performed.

Records with MP values greater than MP_{cp} values were selected. The sum of the time interval for these selected records, converted to hours, provided the total number of hours with MP above MP_{cp}.

Analysis plan

The primary outcome was finding a MP point beyond which the probability of death in the ICU increased more. We selected the threshold by making a Lowess regression between the values of MP collected and the mortality outcome for all the patients (Fig 1A). Then we looked at the regression and selected the cutoff based on the derivative of probability of death with respect to MP (Fig 1B). The cutoff selected was the maximum change of probability of death in the ICU between MP points.

Next, we performed a univariate analysis to identify the variables associated with higher ICU mortality. The Chi-square and the Mann-Whitney U tests were used for categorical variables and quantitative variables, respectively, as none followed a normal distribution.

Once the significant variables were identified in the univariate analysis, they were included as independent variables in a regression model (multivariate logistic regression) whose dependent variable was crude ICU mortality. Results are shown as odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI). For the internal model validation, the database was randomly split into two subsets: (a) a “training set” (70%) and (b) a “validation set” (30%). Model performance was examined using an accuracy test, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and the area under the ROC curve (AUC). Multicollinearity was checked by calculating the variance inflation ratio (VIF).

To assess the effect of a MP above the cut-off point on IMV days and ICU LOS, Pearson correlation and simple linear regression were performed on data from survivors.

Finally, the same type of analysis was applied in the subgroup of patients with SARS CoV-2 pneumonia and subgroups based on the intensity of hypoxia³²: SpO₂/FiO₂ > 355 (non-hypoxemic patients), SpO₂/FiO₂ between 355-215 (mild hypoxemia), SpO₂/FiO₂ between 214-90 (moderate hypoxemia), and SpO₂/FiO₂ < 90 (severe hypoxemia).

Categorical variables are presented as numbers and percentages and quantitative variables as medians and 1st and 3rd quartiles (Q1-Q3). A p value < 0.05 was considered significant. The R statistical platform was used for the statistical analyses “<https://r-project.org>”

Results

Total study population

During the study period, 10,874 patients were admitted to the ICU, from which 2,623 were ventilated for more than 24 hours. Seventy per cent (1826/2623) of the study population were male; median age was 64 (53-72) years, BMI 26 (24-29), SOFA 5 (4-7), and APACHE II 21 (15-25). Median SpO₂/FiO₂ one hour after intubation was 217 (158-279). Seventy-one per cent (1868/2623) of the study patients had a medical reason for admission. Main comorbidities were HT (30%) and DM (15%) (Table 1).

Median ICU LOS was 12 (6-24) days and median IMV 6 (3-15) days (Table 1). Twenty-one per cent (551/2623) of study patients required tracheostomy and 8% (213/2623) required reintubation during their ICU stay. Median MP -considering all IMV time in controlled modes- was 16 J/min (13-21). Crude death rate in the ICU was 28% (733/2623).

The MP threshold beyond which patients are more likely to experience increased probability of death in the ICU was similar in values between 16.5 and 18 J/min, but maximum values by extreme decimals are actually 17.9 and 18.0 J/min. So we established a MP=18J/min as the MP cut-off point (Figure 1A and Figure 1B). Median number of hours in patients ventilated at MP >18 J/min was 34 (8-125) (Table 1).

The univariate analysis showed that the variables age, SOFA, APACHE, SpO₂/FiO₂ one hour after intubation, admission for medical reasons, emergency admission, HT, DM, COPD, CKD, and heart disease were associated with ICU mortality (Table 1). The number of hours with MP >18 J/min was also associated with ICU mortality. However, no relationship was found between the number of hours with V_t >8 ml/kgPBW and the increase in ICU mortality (Table 1). Multivariate logistic regression analysis revealed that the number of hours with MP >18 J/min was an independent variable associated with ICU mortality (OR = 1.001; 95%CI 1.0001-1.001; AUC 0.7, e-Figure 1 and Table 2). This means that for each hour with MP>18 J/min, the probability of death in the ICU increases by approximately 0.1%.

Good correlation was observed between MP hours >18 J/min and IMV days (r=0.79, p<0.001, e-Figure S2). Simple linear regression showed that 62% of the variability of IVM days can be explained by the number of hours with MP >18 J/min (R²=0.62).

Good correlation was seen between hours of MP >18 J/min and ICU LOS (r= 0.73, e-Figure 3). Simple linear regression showed that 53% of the variability in ICU LOS can be explained by the number of hours with MP >18 J/min (R² = 0.53).

SARS-CoV-2 study patients

From the 2,623 total study patients, 277 (11%) were admitted for SARS-CoV-2 pneumonia. Table 3 shows the characteristics of this subgroup of patients. Seventy-two per cent (200/277) were male; median age was 65 years (56-71), similar to the non-COVID-19 subgroup. Median SOFA and APACHE II were 4 and 15, respectively, lower than the non-COVID subgroup (5 and 21, respectively for SOFA and APACHE II, $p < 0.001$). COVID-19 patients had higher incidence of DM and HT, lower SpO₂/FiO₂ one hour after intubation, and longer ICU LOS (Table 3).

The comparison between non-COVID and COVID-19 patients showed that the latter presented greater alterations of variables related to protective ventilation (Table 3). No significant differences in ICU mortality was seen between the two study groups (COVID-19 30% vs. non-COVID-19 28%, $P = 0.55$).

Age, SOFA, APACHE, and the number of hours with MP >18 J/min were associated with ICU mortality in the univariate analysis. Similar to what was observed among the general population, no significant differences were found for Vt > 8 ml/KgPBW for ICU mortality (Table 4).

The multiple regression model for ICU mortality showed that the number of hours with MP > 18 J/min was independently associated with higher mortality (OR=1.003 (95% CI 1.001-1.004, Table 5) with an AUC 0.81 (e-Figure 4). This means that for each hour with MP>18J/min the probability of death in the ICU increases 0.3%.

Although a good correlation was observed between MP hours > 18 J/min and IMV days ($r = 0.72$, eFigure 5), simple linear regression showed a lower contribution of MP hours >18 J/min to IMV days ($R^2 = 0.52$) compared to that observed in non-COVID-19 patients. Similarly, the correlation between MP hours > 18 J/min and ICU LOS was good ($r = 0.7$, eFigure 6), but a lower contribution of MP hours >18 J/min ($R^2 = 0.49$) on ICU LOS was also observed compared to non-COVID-19 individuals.

Analysis based on the degree of hypoxemia

There were 67 (2.5%) patients in the non-hypoxemic group (SpO₂/FiO₂ >355), 1259 (48%) had mild hypoxemia (SpO₂/FiO₂= 355-215), 1,286 (49%) moderate hypoxemia (SpO₂/FiO₂ =214-90), and 11 (0.4%) severe hypoxemia (SpO₂/FiO₂ <90). Patients with higher hypoxemia were more frequently male, older, admitted for medical reason, urgent admission, higher SOFA, more comorbidities (HT,DM and COPD), and higher ICU mortality, IMV days, and ICU LOS. Patients with higher degree of hypoxemia had more hours with MP >18 J/min and Vt >8 ml/KgPBW, as well as higher median MP and Vt (Table 6).

The univariate analysis showed a significant association between more hours with MP > 18 J/min and higher ICU mortality in the non-hypoxemic (e-Table 1), mild hypoxemic (e-Table 2), and moderate hypoxemic groups (e-Table 3), but no association was seen in patients with SpO₂/FiO₂ <90 (e-Table 4). In the multivariate analysis these differences only remain in mild and moderate hypoxemic groups (Table 7, 8 and 9). The OR in both subgroups was 1.002, which means that the probability of death in the ICU increases 0.2% for each hour with MP > 18 J/min.

The Pearson correlation with IMV days between the hours with MP > 18 J/min was ranged between 0.75 and 0.79 in all subgroups (e-Figure 7, e-Figure 8, e-Figure 9, and e-Figure 10). The contribution of MP hours > 18 J/min to IMV days was higher in severe hypoxemia (R²=0.83), followed by moderate hypoxemic (R²=0.62) and non-hypoxemic subgroups (R²=0.62) and, finally, followed by mild hypoxemic patients (R²=0.58).

As for the ICU LOS, Pearson correlation showed an R between 0.47 (severe hypoxemic patients, e-Figure 14) and 0.77 in non-hypoxemic subgroups (e-Figure 11). For mild hypoxemic patients the correlation between hours with MP was 0.69 (e-Figure 12) and 0.74 for moderate hypoxemic patients (e-Figure 13). The contribution of MP hours > 18 J/min on ICU LOS was approximately 50% in all subgroups (non-hypoxemic: R²=0.58, mild hypoxemic: R²=0.47, moderate hypoxemic: R²=0.55, severe hypoxemic: R²=0.51).

Discussion

One of the main findings in our study is that the point of MP beyond which ICU mortality increases more noticeably in critically ventilated patients is 18 J/min. Indeed, the probability of death in the ICU increases 0.1% for each hour with MP > 18 J/min in all population, and 0.2% in the mild and moderate hypoxemic subgroups and 0.3% in the COVID-19 group specifically. Furthermore, MP > 18 J/min contributes to longer IMV and ICU LOS. Surprisingly, no significant differences were found between hours of MP > 18 J/min and mortality in the group of patients with severe hypoxemia. This result could be due to the fact that in such critically ill patients, MP might not have as much influence on mortality because the severe condition of their lungs already implies a high mortality rate. However, it is important to note that the number of patients in this group is very small, so the analysis should be repeated in this subgroup when more patients are available.

Our results are in line with previous literature where observed a safe threshold of MP between 17-22 J/min^{20,23-25}. Some studies²⁰⁻²⁷ find association between MP and ICU mortality, while another³⁴ found no such association. Multiple reasons may explain these discrepancies. Firstly, MP_{cp} values vary from 17 J/min^{24,25,43} to 22 J/min²⁰, which hinders the interpretation of the results. In our study, we determined 18 J/min as a safety cut-off value, based on the relationship between ICU mortality and MP in our study population. This may differ in other cohorts and the results should be interpreted considering this. Another reason for the

discrepancies may be the analysis of a "normalized" MP rather than an "absolute" MP. Several authors normalized the MP by PBW^{21,22,26}, while others by compliance^{21,22,35} or by the amount of aerated lung visible on CT scans²². Zhang et al. reported that PBW-normalized MP was a better predictor of mortality than non-normalized MP²¹. However, Coppola et al. found no significant differences in mortality with respect to either MP or PBW-normalized MP, but significant differences when MP was normalized by lung compliance or CT-guided aerated lung size²². Contrarily, our results are based on MP absolute values analyses as in other studies^{20,23-25,34,36}.

The different populations included and analyzed in the abovementioned studies may also lead to discrepancies. Most MP studies with different outcomes included patients with ARDS²⁰⁻²² and a strong association between MP and mortality was observed. This association has also been observed in patients without ARDS²⁴⁻²⁷, and recently in patients with COVID-19^{23,27}. Our results in the sub-analyses of patients with COVID-19 suggest that MP maintains a close relationship with ICU mortality, although the contribution to IMV days appears to be lower than in non-COVID-19 patients. No analyses in the ARDS subgroup (the diagnosis in our database was not reliable) were performed; however, we divided the cohort based on the degree of hypoxemia. We also found a major association between hours with MP>18J/min and ICU mortality in patients with mild and moderate hypoxemic subgroups. Although in the non-hypoxemic subgroup there was a significant difference in ICU mortality, this difference did not persist in the multivariate analysis. However, the number of hours with MP>18J/min was not an independent factor for ICU mortality in the most hypoxemic patients. These results could be explained because of the small number of patients in the severe hypoxemic subgroup.

The main strength of our study, which differentiates it from those published so far, is the continuous monitoring of MP by automatically obtaining data from the CIS. Given that IMV is a continuous process that can result in VILI at any point during IMV, it is logical to expect that the amount of time the lung is exposed to a MP above the safe cut-off point will result in an increased risk of VILI^{37,38}. MP data from the first hours or days of IMV and with spot measurements throughout the day should be interpreted with caution^{21-27,36}. Similar works have been carried out by Serpa et al. in 2018²⁴ and Zhu et al. in 2021²⁵ with data from the MIMIC III an e-ICU database. However, the authors obtained data from the first 48 hours in ICU and calculated the median between the different values obtained during 6-hour intervals. Therefore, our study reflects a real-life scenario as it quantifies all the hours spent by patients under MPs above the safety cut-off points, which may lead to VILI, thus worsening the outcome.

There are some limitations to our study. Firstly, it is a single-center retrospective study, and our findings are not transferable to other populations or ICUs. Secondly, patients already intubated at ICU admission were included. Thus, IMV time prior being admitted to the ICU may have affected patient's outcome³⁸. However, most study patients were referred from the hospital ward (33%), emergency room (28%), and operating room (17%) from our hospital, so none of the

patients had been on IMV for a long time prior their admission to the ICU. Only 14% of the patients were transferred from other centers. Although this “uncertain period” may be a confounding factor, if we consider that the OR for each hour of MP >18 J/min is 1.001, its impact is marginal. Thirdly, for the calculation of the MP, the Pplat was measured during normal squared-flow ventilation by adding an inspiratory pause of 0.2-0.3 seconds. However, the standard method to measure Pplat with an end-inspiratory pause may underestimate the Pplat since ventilation is a dynamic process^{39,40}. This quasi-static Pplat measurement has been previously used in other studies to determine MP^{33,36}. The fact that MP could only be calculated when Pplat was available meant that we could only obtain continuous MP values for patients while they were in controlled modes, but not during the time they were in pressure support mode. However, the percentage of time our cohort spent in pressure support relative to the total mechanical ventilation time was 29% (21-34%). Therefore, in this study, self-induced lung injury (p-SILI) is not considered. There are no studies validating the use of MP in this population and other respiratory variables such as esophageal pressure or muscle pressure should also be taken into account. Future studies with continuous values of these variables should be conducted to assess p-SILI as well.

Fourthly, we applied the same MP formula for patients in volume controlled (VC) and pressure controlled (PC) ventilation, although it has been recently determined that patients in PC should be administered a different formula^{41,42}. However, 2,423/2,623 (92%) of our patients have never been ventilated in PC. If only patients who had been ventilated in PC are included in the analysis, the median percentage of time in PC for each patient is 14% considering the entire MV time. In the fifth place, we did not normalized MP. However, the need for normalization remains controversial.

Finally, assessing the implication of hours with MP > 18 J/min on the number of days of mechanical ventilation (MV) can be controversial, as simply having more days of MV increases the likelihood of accumulating more hours with MP > 18 J/min, making the causal relationship questionable. However, to mitigate this bias, we performed a linear regression analysis between hours with MP > 18 J/min and days of MV. The result, an R² value of 0.62, indicates that 62% of the variability in the number of days of MV could be explained by the number of hours spent with MP > 18 J/min. Additionally, we analyzed the days of MV only in surviving patients to ensure that those who died, and consequently had fewer hours of MV, did not influence the results regarding the number of days of MV.

Our study provides evidence for the usefulness of absolute values of MP hours on the outcome of critically ill patients.

Conclusions

The number of hours with mechanical power > 18 J/min is associated with mortality in the intensive care unit in critically ill patients. Continuous monitoring of mechanical power in controlled modes using an automated clinical information system could alert the clinician to this risk.

Abbreviations

ICU = Intensive Care Unit; J = Jules; min = minutes; IMV = invasive mechanical ventilation; VILI = ventilation-induced lung injury; ARDS = acute respiratory distress syndrome; Vt = tidal volume; PBW = predictive body weight; Pplat = plateau pressure; DP = driving pressure; RR = respiratory rate; MP = mechanical power; MPcp = mechanical power cut-off point; CIS = clinical information system; ETL = extract, transform, and load; BMI = body mass index; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; HT = hypertension; DM = diabetes mellitus; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CKD= chronic kidney disease; LOS = length of stay; SpO2 = peripheral oxygen saturation; FiO2 = inspired oxygen fraction; PaO2 = arterial oxygen pressure; OR = odds ratio; CI = confidence interval; AUC = area under the ROC curve; VC = volume controlled; PC = pressure controlled.

Declarations

Ethics approval

The Internal Review Board (*Comitè Ètic d'Investigació amb Medicaments [CEIm]*) from *Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili [IISPV]* - IRB# CEIM PI20/01674) approved the study. The study was carried out according to the Helsinki Declaration and the European Community Clinical Trials Directive (2001/20/EC) of the European Parliament regarding Good Clinical Practice guidelines.

Consent to participate

Not applicable.

Availability of data and materials

The anonymized database and the data dictionary that defines each field in the set, will be available to reviewers if they consider necessary prior confidentiality agreement.-Information contact: Sara Manrique, Critical Care Department – Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain, whose mail is smanriquemoreno@gmail.com

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests

Funding

This study has been funded by “Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)” through the project “FIS PI20/01674” and co-funded by the European Union.

Author contributions

- Manrique S, Roca O, Gordo F, and Bodí M planned the study.
- Manrique S, Ruiz- Botella M, Samper MA, Plans O, Murillo N, Victoria ID, Claverias L and Magret M designed the database.
- Ruiz-Botella M carried out the ETL process.
- Manrique S and Canelles S performed the statistical analysis.

- Manrique S, Murillo M, and Victoria ID wrote the manuscript.
- All the authors reviewed the manuscript.

Acknowledgements

The authors are grateful to all health professionals (physicians, residents, nurses, and nursing assistants) of the Intensive Medicine Service at Tarragona's Joan XXIII University Hospital for their excellent work during data collection from the patient's bedside to the SIC.

References

1. Kobayashi H, Uchino S, Takinami M, Uezono S. The impact of ventilator-associated events in critically ill subjects with prolonged mechanical ventilation. *Respir Care*. 2017. doi: 10.4187/respcare.05073. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28720671.
2. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2126-36. doi: 10.1056/NEJMra1208707. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1668-9. PMID: 24283226.
3. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl*. 2003 Nov;47:15s-25s. doi: 10.1183/09031936.03.00021303. PMID: 14621113.
4. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris 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 May 4;342(18):1301-8. doi: 10.1056/NEJM200005043421801. PMID: 10793162.
5. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019 May 24;6(1):e000420. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000420. PMID: 31258917; PMCID: PMC6561387.
6. Papazian L, Aubron C, Brochard L et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019 Jun 13;9(1):69. doi: 10.1186/s13613-019-0540-9. PMID: 31197492; PMCID: PMC6565761.
7. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L et al. European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023 Jul;49(7):727-759. doi: 10.1007/s00134-023-07050-7. doi: 10.1007/s00134-023-07050-7. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37326646; PMCID: PMC10354163
8. Neto AS, Cardoso SO, Manetta JA, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA - J Am Med. Assoc.* 2012;308:1651-9. doi: 10.1001/jama.2012.13730. PMID: 23093163.
9. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14:1-14. doi: 10.1186/cc8230. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20055989; PMCID: PMC2875503.
10. de Haro C, Neto AS, Gomà G et al. Effect of a low versus intermediate tidal volume strategy on pulmonary complications in patients at risk of acute respiratory distress syndrome—a randomized clinical trial. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 7;10:1172434. doi: 10.3389/fmed.2023.1172434. PMID: 37351068; PMCID: PMC10282840.
11. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 15;178(4):346-55. doi: 10.1164/rccm.200710-1589OC. Epub 2008 May 1. PMID: 18451319.
12. Protti A, Cressoni M, Santini A, Langer T, Mietto C, Febres D, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation. Any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183: 1354-62. doi: 10.1164/rccm.201010-1757OC. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 1;185(1):115. PMID: 21297069

13. Protti A, Maraffi T, Milesi M, et al. Role of Strain Rate in the Pathogenesis of Ventilator-Induced Lung Edema. *Crit Care Med* 2016;44:e838-45. doi: 10.1097/CCM.0000000000001718. PMID: 27054894.
14. Yoshiko Maeda, Yuji Fujino. Effects of Peak Inspiratory Flow on Development of Ventilator-induced Lung Injury in Rabbits. *Anesthesiology* 2004; 101:722– 8. doi: 10.1097/0000542-200409000-00021. PMID: 15329597
15. Muller-Redetzky HC, Felten M, et al. Increasing de inspiratory time and I:E ratio during mechanical ventilation aggravates ventilator-induced lung injury in mice. *Critical Care* (2015) 19:23. doi: 10.1186/s13054-015-0759-2. PMID: 25888164; PMCID: PMC4336519.
16. Hotchkiss JR, Blanch L. Effects of Decreased Respiratory Frequency on Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:463–468. doi: 10.1164/ajrccm.161.2.9811008. PMID: 10673186.
17. Preston B. Rich, MD, Craig A. Reickert. Effect of Rate and Inspiratory Flow on Ventilator-Induced Lung Injury. *J Trauma*. 2000;49:903–911. doi: 10.1097/00005373-200011000-00019. PMID: 11086784
18. Retamal J, Borges JB. High respiratory rate is associated with early reduction of lung edema clearance in an experimental model of ARDS. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 60 (2016) 79–92. doi: 10.1111/aas.12596. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26256848
19. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1567-1575. doi: 10.1007/s00134-016-4505-2. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27620287.
20. Parhar KKS, Zjadewicz K, Soo A et al. Epidemiology, Mechanical Power, and 3-Year Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Using Standardized Screening. An Observational Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Oct;16(10):1263-1272. doi: 10.1513/AnnalsATS.201812-910OC. PMID: 31247145; PMCID: PMC6812172.
21. Zhang Z, Zheng B, Liu N, Ge H, Hong Y. Mechanical power normalized to predicted body weight as a predictor of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2019 Jun;45(6):856-864. doi: 10.1007/s00134-019-05627-9. Epub 2019 May 6. PMID: 31062050.
22. Coppola S, Caccioppola A. Effect of mechanical power on intensive care mortality in ARDS patients. *Critical Care* (2020) 24:246. doi: 10.1186/s13054-020-02963-x. PMID: 32448389; PMCID: PMC7245621.
23. Schuijt MTU, Schultz MJ, Paulus F, Serpa Neto A; PRoVENT–COVID Collaborative Group. Association of intensity of ventilation with 28-day mortality in COVID-19 patients with acute respiratory failure: insights from the PRoVENT-COVID study. *Crit Care*. 2021 Aug 6;25(1):283. doi: 10.1186/s13054-021-03710-6. PMID: 34362415; PMCID: PMC8343355.
24. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med*. 2018 Nov;44(11):1914-1922. doi: 10.1007/s00134-018-5375-6. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30291378.
25. Urner M, Jüni P, Hansen B, Wettstein MS, Ferguson ND, Fan E. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep;8(9):905-913. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30325-8. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32735841; PMCID: PMC7906666

26. Zhu Y, Peng W, Zhen S, Jiang X. Mechanical power normalized to predicted body weight is associated with mortality in critically ill patients: a cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2021 Nov 10;21(1):278. doi: 10.1186/s12871-021-01497-1. PMID: 34753416; PMCID: PMC8578006.
27. Azizi BA, Munoz-Acuna R, Suleiman A et al. Mechanical power and 30-day mortality in mechanically ventilated, critically ill patients with and without Coronavirus Disease-2019: a hospital registry study. *J Intensive Care*. 2023 Apr 6;11(1):14. doi: 10.1186/s40560-023-00662-7. PMID: 37024938; PMCID: PMC10077655.
28. Manrique S, Ruiz-Botella M, Rodríguez A. Secondary use of data extracted from a clinical information system to assess the adherence of tides volume and its impact on outcomes. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022 Nov;46(11):619-629. doi: 10.1016/j.medine.2022.03.003. PMID: 36344013.
29. Sirgo G, Esteban F, Gómez J et al. Validation of the ICU-DaMa tool for automatically extracting variables for minimum dataset and quality indicators: The importance of data quality assessment. *Int J Med Inform*. 2018 Apr;112:166-172. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2018.02.007. Epub 2018 Feb 10. PMID: 29500016.
30. Vincent, J. L., Moreno, R., & Takala, J. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707-710. doi: 10.1007/BF01709751. PMID: 8844239.
31. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818-829. PMID: 3928249. Wick KD, Matthay MA, Ware LB.
32. Pulse oximetry for the diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2022 Nov;10(11):1086-1098. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00058-3
33. Mojioli F, Pozzi M, Bianzina S et al. Automatic monitoring of plateau and driving pressure during pressure and volume controlled ventilation. *Intensive Care Medicine Experimental* 2015, 3(Suppl 1):A998.
34. Fuller BM, Page D, Stephens RJ. Pulmonary mechanics and mortality in mechanically ventilated patients without acute respiratory distress syndrome: a cohort study. *Shock*. 2018 March ; 49(3): 311–316. doi: 10.1097/SHK.0000000000000977. PMID: 28846571; PMCID: PMC5809252
35. Karalapillai D, Weinberg L, Serpa Neto A et al. Intra-operative ventilator mechanical power as a predictor of postoperative pulmonary complications in surgical patients. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol* 2022; 39:67–74. doi: 10.1097/EJA.0000000000001601. PMID: 34560687; PMCID: PMC8654268
36. Schuijt MTU, Hol L, Nijbroek SG et al. Associations of dynamic driving pressure and mechanical power with postoperative pulmonary complications-posthoc analysis of two randomised clinical trials in open abdominal surgery. *EclinicalMedicine*. 2022 Apr 16;47:101397. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101397. PMID: 35480074; PMCID: PMC9035701.
37. Needham DM, Yang T, Dinglas VD et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan 15;191(2):177-85. doi: 10.1164/rccm.201409-1598OC. PMID: 25478681; PMCID: PMC4347437.
38. Caironi P, Langer T, Carlesso E, Protti A, Gattinoni L. Time to generate ventilator-induced lung injury among mammals with healthy lungs: a unifying hypothesis. *Intensive Care Med*. 2011 Dec;37(12):1913-20. doi: 10.1007/s00134-011-2388-9. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22052185.

39. Santini A, Votta E, Protti A, Mezidi M, Guérin C. Driving airway pressure: should we use a static measure to describe a dynamic phenomenon? *Intensive Care Med.* 2017 Oct;43(10):1544-1545. doi: 10.1007/s00134-017-4850-9. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28573391.
40. Tawfik P, Syed MKH, Elmufdi FS, Evans MD, Dries DJ, Marini JJ. Static and Dynamic Measurements of Compliance and Driving Pressure: A Pilot Study. *Front Physiol.* 2022 Feb 4;13:773010. doi: 10.3389/fphys.2022.773010. PMID: 35185610; PMCID: PMC8854783.
41. Becher T, van der Staay M, Schädler D, Frerichs I, Weiler N. Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation. *Intensive Care Med.* 2019 Sep;45(9):1321-1323. doi: 10.1007/s00134-019-05636-8. Epub 2019 May 17. PMID: 31101961.
42. Chiumello D, Gotti M, Guanziroli M, Formenti P, Umbrello M, Pasticci I, Mistraretti G, Busana M. Bedside calculation of mechanical power during volume- and pressure-controlled mechanical ventilation. *Crit Care.* 2020 Jul 11;24(1):417. doi: 10.1186/s13054-020-03116-w. PMID: 32653011; PMCID: PMC7351639.

Figure 1A. Relationship between ICU mortality and mechanical power

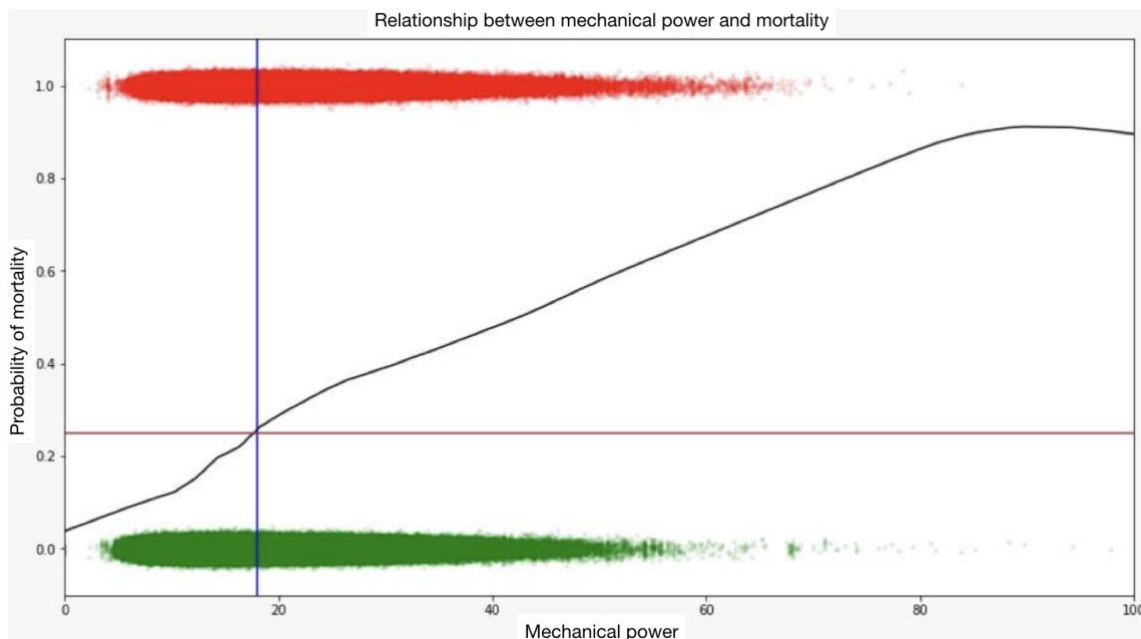


Figure 1B: Derivative of the probability of ICU mortality with respect to time.

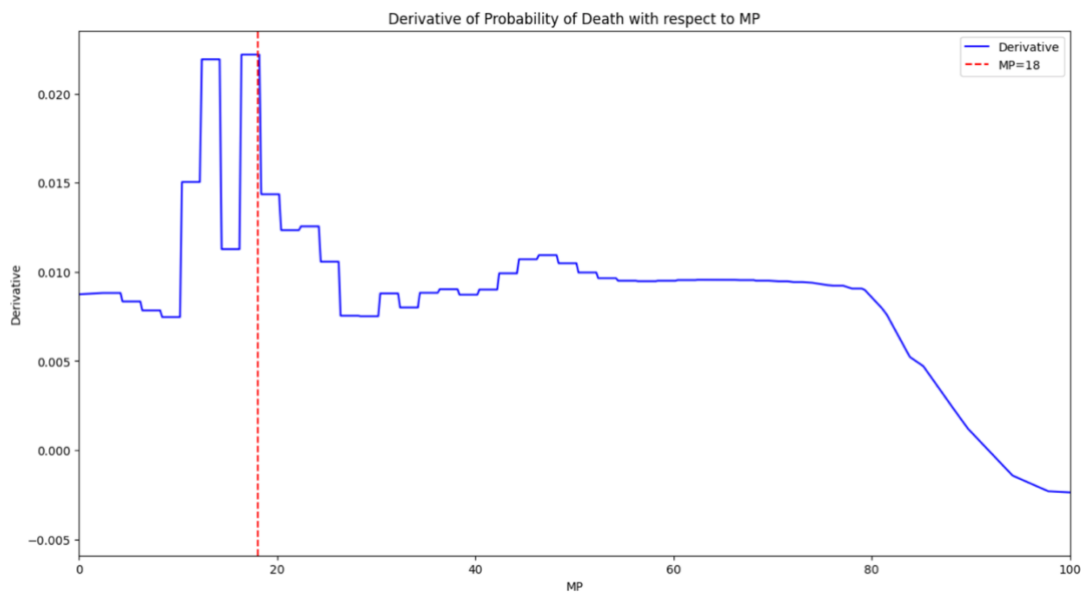


Figure A shows the Lowess regression between the values of MP collected and the ICU mortality outcome for all the patients included in the study. The cut off point selected was the maximum change of probability of death in the ICU between MP points.

Figure B shows the cutoff based on the derivative of probability of death in the ICU with respect to MP. The cutoff selected was the maximum change of probability of death in the ICU between MP points. The derivative is similar in values between 16.5 and 18, but maximum values by extreme decimals are actually 17.9 and 18.0.

Table 1. Characteristics of the general population

Variable	Total population (N=2,623)	Died in the ICU (N=733)	Survived in the ICU (N=1,890)	P values
General characteristics and severity of the illness				
Male, N (%)	1,826 (70)	514 (70)	1,312 (69)	0.76
Age (years), median (p25-75)	64 (53-72)	67 (58-74)	61 (50-71)	< 0.001
BMI, median (p25-75)	26 (24-29)	27 (24-29)	26 (24-29)	0.68
SOFA, median (p25-75)	5 (4-7)	6 (5-8)	5 (3-6)	< 0.001
APACHE II, median (p25-75)	21 (15-25)	23 (18-28)	19 (14-24)	< 0.001
Reason for admission, N (%)	Medical 1868 (71) Surgical 755 (29)	Medical 577 (79) Surgical 156 (21)	Medical 1,291 (68) Surgical 599 (32)	< 0.001
Type of admission, N (%)	Urgent 2,506 (95) Scheduled 117 (4)	Urgent 712 (97) Scheduled 22 (3)	Urgent 1,792 (95) Scheduled 98 (5)	0.02
SpO ₂ /FiO ₂ 1h within intubation, median (p25-75)	217 (158-279)	200 (142-250)	224 (163-281)	< 0.001
SARS-Cov-2, N (%)	277 (11)	82 (11)	195 (10)	0.56
Comorbidities				
Hypertension, N (%)	782 (30)	275 (38)	507 (27)	< 0.001
Diabetes, N (%)	386 (15)	146 (20)	240 (13)	< 0.001
Chronic heart failure, N (%)	119 (5)	45 (6)	74 (4)	0.02
Chronic lung disease, N (%)	149 (6)	65 (9)	84 (4)	< 0.001
Asthma, N (%)	37 (1)	7 (1)	30 (2)	0.29

Chronic kidney disease, N (%)	131 (5)	72 (10)	59 (3)	< 0.001
Complications and outcomes				
ICU LOS* (days), median (p25-75)	12 (6-24)*	12 (6-24)	8 (3-17)	< 0.001
ICU mortality, N (%)	733 (28)			
IMV days*, median (p25-75)	6 (3-15)	6 (3-15)	7 (3-15)	0.99
Tracheostomized, N (%)	552 (21)	95 (13)	457 (24)	< 0.001
Reintubation, N (%)	213 (8)	48 (6)	165 (9)	0.08
Ventilatory variables				
Hours with MP >18 J/min, (p25-75)	34 (8-125)	44 (12-174)	31 (7-110)	< 0.001
Hours with Vt > 8 ml/KgPBW, median (p25-75)	61 (20-161)	61 (18-161)	60 (20-161)	0.51
Hours with DP >15cmH2O, median (p25-75)	18 (3.4-89)	35.6 (7.5-143)	13 (2.5-75)	< 0.001
MP (J/min), median (p25-75)	16 (13-21)	18 (13-20)	16 (14-22)	< 0.001
Vt/KgPBW (ml/Kg), median (p25-75)	8 (7-9)	8 (7-9)	8 (7-9)	0.2
DP cmH2O, median (p25-75)	13 (11-15)	15 (12-17)	12 (10-15)	< 0.001

*Calculated using the data from survivors

ICU = Intensive Care Unit; BMI = Body Mass Index; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ICU = Intensive Care

Unit; LOS = Length of stay; IMV = Invasive mechanical ventilation; MP = Mechanical power; Vt = Tidal volume; PBW = Predicted body weight.

Table 2.: Multivariate logistic regression for ICU mortality. Overall population.

Variables	OR	CI	P values
General characteristics			
Age (years)	1.02	1.01-1.02	< 0.001
SOFA at admission	1.18	1.14-1.23	< 0.001
APACHE II	1.03	1.01-1.04	< 0.001
SaO₂/FiO₂ 1h within admission	0.99	0.99-1	0.41
Type of admission (urgent)	1.17	0.72-1.99	0.53
Reason for admission (surgical)	0.66	0.53-0.83	< 0.001
Comorbidities			
Chronic kidney disease	2.03	1.37-3.03	< 0.001
Diabetes	1.16	0.88-1.53	0.28
Chronic lung disease	1.3	0.89-1.89	0.16
Chronic heart disease	0.89	0.58-1.38	0.62
Hypertension	1.38	1.1-1.73	0.005
Respiratory variables			
Hours with MP >18	1.001	1.0001-1.001	0.01

OR = Odds Ratio; CI = Confidence interval; ICU = Intensive Care Unit; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; MP = Mechanical power

Table 3. Comparison between patients with and without SARS CoV-2 pneumonia

Variable	Non-COVID patients (N=2,346)	COVID patients (N=277)	P values
General characteristics			
Male, N (%)	1,626 (69)	200 (72)	0.36
Age (years) median (p25-75)	63 (52-72)	65 (56-71)	0.15
BMI, median (p25-75)	26 (24-29)	28 (26-32)	< 0.001
SOFA, median (p25-75)	5 (4-7)	4 (3-6)	< 0.001
APACHE II, median (p25-75)	21 (16-26)	15 (12-18)	< 0.001
SpO ₂ /FiO ₂ 1h within intubation, median (p25-75)	238 (179-283)	131 (120-146)	< 0.001
Comorbidities			
Hypertension, N (%)	641 (27)	141 (51)	< 0.001
Diabetes, N (%)	310 (13)	76 (27)	< 0.001
Chronic heart failure, N (%)	96 (4)	23 (8)	0.002
Chronic lung disease, N (%)	134 (6)	15 (5)	0.95
Asthma, N (%)	26 (1)	11 (4)	0.001
Chronic kidney disease, N (%)	109 (5)	22 (8)	0.02
Outcomes			
ICU LOS* (days), median (p25-75)	10 (5-19)	23 (13-41)	< 0.001
ICU mortality, N (%)	651 (28)	82 (30)	0.56
IMV days*, median (p25-p75)	6 (3-13)	18 (9-36)	< 0.001
Ventilatory variables			
Tracheostomized, N (%)	450 (19)	102 (37)	< 0.001
Reintubation, N (%)	203 (9)	10 (4)	0.005
Hours with MP > 18 J/min, median (p25-p75)	28 (6-97)	199 (73-415)	< 0.001
Hours with TV > 8 ml/KgPBW, median (p25-p75)	59 (19-156)	85 (28-256)	< 0.001
Hours with DP > 15cmH ₂ O, median (p25-75)	15 (3-74)	114 (14-289)	<0.001

MP (J/min), median (p25-p75)	16 (13-20)	22 (19-29)	< 0.001
TV/KgPBW (ml/Kg), median (p25-p75)	8.2 (7.4-9)	7.9 (7.2-8.7)	0.001
DP (cmH2O), median (p25-75)	13 (10-15)	15 (12-17)	<0.001

**Calculated using the data from survivors*

BMI = Body Mass Index; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ICU = Intensive Care Unit; LOS = Length of stay; IMV = Invasive mechanical ventilation; MP = Mechanical power; Vt = Tidal volume; PBW = Predicted body weight.

Table 4. Univariate analysis for ICU mortality. Patients with SARS CoV-2 pneumonia

Variables	Died in the ICU (N=82)	Survived in the ICU (N=195)	P values
General characteristics and severity of the illness			
Sex (male) n (%)	53 (65)	147 (75)	0.09
Age (years), median (p25-75)	69 (63-75)	63 (53-70)	< 0.001
SOFA, median (p25-75)	5 (3-6)	4 (3-6)	0.01
APACHE II, median (p25-75)	17 (14-22)	14 (11-17)	< 0.001
SaO ₂ /FiO ₂ 1h within admission, median (p25-75)	129 (118-140)	132 (121-151)	0.07
Comorbidities			
Hypertension, N (%)	44 (54)	97 (50)	0.6
BMI, median (p25-p75)	28 (26-31)	29 (26-33)	0.1
Diabetes, N (%)	28 (34)	48 (25)	0.14
Chronic lung disease, N (%)	8 (10)	7 (4)	0.08
Asthma, N (%)	3 (4)	8 (4)	1
Chronic heart disease, N (%)	5 (6)	18 (9)	0.53
Chronic kidney disease, N (%)	13 (16)	9 (5)	0.004
Outcomes			
Reintubation, N (%)	1 (1)	9 (5)	0.29
Tracheostomized, N (%)	18 (22)	84 (43)	< 0.001
IMV days, median (p25-p75)	19 (13-28)	18 (8-40)	0.75
Ventilatory Variables			
Hours with MP > 18, median (p25-p75)	275 (151-503)	151 (63-389)	0.004

Hours with Vt > 8 ml/KgPBW, median (p25-p75)	75 (20-163)	95 (31-273)	0.1
Hours with DP >15cmH2O, median (p25-75)	226 (76-361)	70 (9-254)	0.001
MP (J/min), median (p25-p75)	26 (21-32)	21 (17-27)	< 0.001
Vt/KgPBW (ml/Kg), median (p25-p75)	8 (7-9)	8 (7-9)	0.91
DP (cmH2O), median (p25-75)	17 (15-20)	14 (12-16)	< 0.001

ICU = Intensive Care Unit; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BMI = Body Mass Index; LOS = Length of stay; IMV = Invasive mechanical ventilation; MP = Mechanical power; Vt = Tidal volume; PBW = Predicted body weight

Table 5. Multivariate logistic regression for ICU mortality. Patients with SARS CoV-2 pneumonia

Variables	OR	CI	P values
General characteristics			
Age	1.09	1.05-1.14	< 0.001
SOFA at admission	1.11	0.95-1.31	0.16
APACHE II	1.04	0.97-1.11	0.25
Respiratory variables			
Hours with MP > 18 J/min	1.003	1.001-1.004	< 0.001
Tracheostomized	0.08	0.03-0.23	< 0.001

OR = Odds Ratio; CI = Confidence Interval; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; APACHE= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; MP = Mechanical power

Table 6. Demographic characteristics in different hypoxemic subgroups

Variable	No hypoxemia (N=67)	Mild hypoxemia (N=1,259)	Moderate hypoxemia (N=1,286)	Severe hypoxemia (N=11)	P values
General characteristics and severity of the illness					
Male, N (%)	41 (61)	836 (66)	940 (73)	9 (82)	0.001
Age (years) median (p25- 75)	61 (49-68)	63 (52-72)	64 (54-72)	67 (52-76)	0.01
BMI, median (p25-75)	26 (24-28)	26 (24-29)	28 (25-31)	28 (26-30)	0.5
SOFA, median (p25- 75)	4 (3-6)	5 (4-7)	6 (4-7)	6 (5-9)	<0.001
APACHE II, median (p25- 75)	19 (14-25)	20 (15-25)	21 (15-26)	21 (17-32)	0.1
Reason for admission, N (%)	Medical 38 (57) Surgical 29 (43)	Medical 729 (58) Surgical 530 (42)	Medical 1090 (85) Surgical 196 (15)	Medical 11 (100) Surgical 0 (0)	< 0.001
Type of admission, N (%)	Urgent 63 (94) Scheduled 4 (6)	Urgent 1180 (94) Scheduled 79 (6)	Urgent 1249 (97) Scheduled 37 (3)	Urgent 11 (100) Scheduled 0 (0)	< 0.001
Comorbidities					
Hypertension, N (%)	16 (24)	348 (28)	415 (32)	3 (27)	0.05
Diabetes, N (%)	7 (10)	147 (12)	230 (18)	2 (18)	< 0.001
Chronic heart failure, N (%)	2 (3)	48 (4)	68 (5)	1 (9)	0.2
Chronic lung disease, N (%)	2 (3)	55 (4)	91 (7)	1 (9)	0.02
Asthma, N (%)	1 (1)	18 (1)	18 (1)	0 (0)	0.9

Chronic kidney disease, N (%)	2 (3)	54 (4)	74 (6)	1 (9)	0.3
Complications and outcomes					
ICU LOS* (days), median (p25-75)	7 (5-15)	10 (6-21)	14 (7-29)	11 (6-16)	< 0.001
ICU mortality, N (%)	17 (25)	305 (24)	408 (32)	3 (27)	< 0.001
IMV days*, median (p25-p75)	3 (1-8)	5 (3-12)	8 (4-20)	7 (5-10)	< 0.001
Tracheostomized, N (%)	9 (13)	251 (20)	292 (23)	0 (0)	0.04
Reintubation, N (%)	6 (9)	110 (9)	95 (7)	2 (18)	0.4
Ventilatory variables					
Hours with MP > 18 J/min, median (p25-p75)	11 (2-101)	18 (4-64)	63 (20-199)	123 (72-200)	< 0.001
Hours with TV > 8 ml/KgPBW, median (p25-p75)	39 (6-96)	53 (18-144)	69 (21-179)	64 (26-162)	< 0.001
Hours with DP >15 cmH2O, median (p25-75)	6 (1-25)	9 (2-51)	34 (6-143)	54 (21-84)	<0.001
MP (J/min), median (p25-p75)	15 (11-20)	14 (12-18)	18 (15-24)	28 (20-39)	<0.001
TV/KgPBW (ml/Kg), median (p25-p75)	8 (7-10)	8 (7-9)	8 (7-9)	8 (7-10)	<0.001

DP (cmH₂O), median (p25- 75)	12 (9-14)	12 (10-14)	14 (11-16)	15 (11-17)	<0.001
--	-----------	------------	------------	------------	--------

**Calculated using the data from survivors*

BMI = Body Mass Index; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ICU = Intensive Care Unit; LOS = Length of stay; IMV = Invasive mechanical ventilation; MP = Mechanical power; VT = Tidal volume; PBW = Predicted body weight

Table 7. Multivariate ICU mortality analysis. Non hypoxemic subgroup (AUC 0.93 (0.79-1))

Variables	OR	CI	P values
General characteristics			
Age	1.02	0.98-1.07	0.3
SOFA at admission	1.19	0.91-1.61	0.21
APACHE II	0.98	0.9-1.07	0.68
Respiratory variables			
Hours with MP > 18 J/min	1.003	0.99-1.01	0.33
Hours with Vt >8ml/Kg PBW	1.003	0.99-1.01	0.19

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; MP = Mechanical power; VT= Tidal volume; PBW = Predicted body weight

Table 8. Multivariate ICU mortality analysis. Mildly hypoxemic patients (AUC 0.72 (0.65-0.79))

Variables	OR	CI	P values
General characteristics			
Age	1.01	1.002-1.02	0.02
SOFA at admission	1.19	1.13-1.27	<0.001
APACHE II	1.05	1.03-1.07	<0.001
Reason for admission: surgical	0.72	0.53-0.98	0.03
Type of admission: urgent	1.73	0.84-3.98	0.16
HT	1.58	1.14-2.18	0.005
CKD	1.99	1.08-3.64	0.03
Respiratory variables			
Hours with MP > 18 J/min	1.002	1.001-1.003	0.004
Hours with Vt >8ml/Kg PBW	0.99	0.99-1	0.06

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; HTA = Hypertension; DM = Diabetes mellitus; CKD = Chronic Kidney Disease; MP= Mechanical power

Table 9. Multivariate ICU mortality analysis. Moderate hypoxemic patients (AUC 0.68 (0.51-0.86))

Variables	OR	CI	P values
General characteristics			
Age	1.02	1.01-1.03	<0.001
SOFA at admission	1.19	1.13-1.25	<0.001
APACHE II	1.01	0.99-1.03	0.15
Reason for admission: surgical	0.74	0.51-1.07	0.12
Type of admission: urgent	0.76	0.37-1.64	0.47
HT	1.19	0.87-1.63	0.26
CKD	2.08	1.21-3.59	0.008
DM	1.31	0.91-1.87	0.14
CPOD	1.83	1.13-2.96	0.01
Respiratory variables			
Hours with MP > 18 J/min	1.002	1.001-1.002	<0.001
Hours with Vt >8ml/Kg PBW	0.99	0.99-0.99	<0.001

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; HTA = Hypertension; DM = Diabetes mellitus; CKD = Chronic Kidney Disease; MP = Mechanical power

7.3. Objetivo 3

Se incluyeron en el estudio 1.967 pacientes, es decir, 2.969.873 ventanas de tiempo de 15 minutos. Los pacientes incluidos presentaron una edad mediana 63 (51-71) años, 67% fueron hombres, con una mortalidad del 30% y una MP mediana de 16J/min.

El error cuadrático medio del modelo fue 2,79, la raíz del error cuadrático medio 1,66 y el error absoluto medio 0,88. Cuando la MP cambia en más de dos puntos, el error cuadrático medio es de 18,18, la raíz del error cuadrático medio de 4,24 y el error medio absoluto 3,48. El modelo presentó una precisión de 94,44% al predecir si la MP estará por encima o por debajo de 18J/min. Al evaluar únicamente los momentos de VMI en los que un paciente cambia de menos de 18J/min a 18J/min o más, o viceversa, se obtuvo una precisión del 16,94%.

El modelo se comparó con un modelo base que prevé que la MP dentro de 15 minutos será igual que la actual, como prevería el clínico. El modelo base tuvo un error cuadrático medio de 3,47, una raíz del error cuadrático medio de 1,86 y un error medio absoluto de 0,93. Cuando la MP variaba en más de 2 puntos, el modelo base presentaba un error cuadrático medio de 24,59, con una raíz del error cuadrático medio de 4,96 y un error medio absoluto 4,10. Es decir, nuestro modelo predictivo presentó una mejora del 20% en el error cuadrático medio respecto al modelo base. Aunque la precisión en los momentos de grandes cambios es limitada, el modelo es significativamente más efectivo que el modelo base.

Titulo: Advancing ICU patient care with a Real-Time predictive model for mechanical Power to mitigate VILI.

Autores: M. Ruiz-Botella, S. Manrique, J. Gomez, M. Bodí.

Revista: International Journal of Medical Informatics. Area “medical informatics”. Factor impacto 3.7. Q2. Posición 16/44.

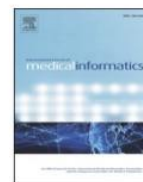
Referencia: Int J Med Inform. 2024 Sep;189:105511. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2024.105511. Epub 2024 May 31. PMID: 38851133

Editorial: ELSEVIER



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Medical Informatics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijmedinf

Advancing ICU patient care with a Real-Time predictive model for mechanical Power to mitigate VILI

M. Ruiz-Botella^{a, b, 2, *}, S. Manrique^{b, c, 1, 2}, J. Gomez^{b, c}, M. Bodi^{b, c, d}

^a Department of Chemical Engineering, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

^b Instituto de Investigación Sanitaria Pere i Virgili, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

^c Critical Care department, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, Spain

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Mechanical Power
Invasive Mechanical Ventilation
Artificial Intelligence in Healthcare
Predictive Model
Ventilator-Induced Lung Injury
Deep Learning

ABSTRACT

Background: Invasive Mechanical Ventilation (IMV) in Intensive Care Units (ICU) significantly increases the risk of Ventilator-Induced Lung Injury (VILI), necessitating careful management of mechanical power (MP). This study aims to develop a real-time predictive model of MP utilizing Artificial Intelligence to mitigate VILI.

Methodology: A retrospective observational study was conducted, extracting patient data from Clinical Information Systems from 2018 to 2022. Patients over 18 years old with more than 6 h of IMV were selected. Continuous data on IMV variables, laboratory data, monitoring, procedures, demographic data, type of admission, reason for admission, and APACHE II at admission were extracted. The variables with the highest correlation to MP were used for prediction and IMV data was grouped in 15-minute intervals using the mean. A mixed neural network model was developed to forecast MP 15 min in advance, using IMV data from 6 h before the prediction and current patient status. The model's ability to predict future MP was analyzed and compared to a baseline model predicting the future value of MP as equal to the current value.

Results: The cohort consisted of 1967 patients after applying inclusion criteria, with a median age of 63 years and 66.9 % male. The deep learning model achieved a mean squared error of 2.79 in the test set, indicating a 20 % improvement over the baseline model. It demonstrated high accuracy (94 %) in predicting whether MP would exceed a critical threshold of 18 J/min, which correlates with increased mortality. The integration of this model into a web platform allows clinicians real-time access to MP predictions, facilitating timely adjustments to ventilation settings.

Conclusions: The study successfully developed and integrated in clinical practice a predictive model for MP. This model will assist clinicians allowing for the adjustment of ventilatory parameters before lung damage occurs.

1. Introduction

IMV has saved many lives since its inception. However, it is not without adverse events, such as VILI[1].

VILI has been extensively studied over the years. It began with barotrauma [2] caused by elevated airway pressures, followed by volutrauma[3,4] caused by excessive Vt, and atelectrauma [5,6] caused by the continuous opening and closing of the alveoli. In 2016, Gattinoni et al.[7] introduced the term ergotrauma [8] as the lung damage caused by the amount of energy applied to the lung per unit of time (J/min), termed mechanical power.

Since Gattinoni et al. postulated MP as a parameter to monitor in IMV [7], advocating that it combines all components that have been demonstrated to produce VILI (plateau pressure[9,10], driving pressure [11], PEEP[12], TV [3,4], respiratory rate [13], and flow[14,15]), many studies have been conducted to analyze its relationship with outcomes in ventilated critical patients. Most of these studies have found that higher MPs are associated with more lung damage, higher mortality, more days on IMV, and longer ICU stays [16–24].

In recent years, AI and predictive models in medicine have gained momentum, primarily due to the large databases generated from continuous monitoring and extraction of such data from CIS [25,26].

* Corresponding autor at: Departament de Chemical Engineering – Universitat Rovira i Virgili, Avinguda dels Països Catalans, 26, 43007 Tarragona, Spain.

E-mail address: manuel.ruiz@urv.cat (M. Ruiz-Botella).

¹ PhD candidate at Rovira i Virgili University.

² These two authors contribute equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2024.105511>

Received 6 March 2024; Received in revised form 24 May 2024; Accepted 29 May 2024

Available online 31 May 2024

1386-5056/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Most of these models in ICUs have been created with the intention of predicting mortality [27–29] or days on IMV [30], with most of these models having an acceptable AUC-ROC.

In this context, it would be interesting to develop a predictive model of MP that could alert the clinician that their patient is going to exceed safe MP limits, so they could modify ventilator parameters to prevent VILI.

2. Objective

To create and validate a real-time predictive model of MP through CIS and implement the predictive model on a web platform for use by clinicians.

3. Materials and methods

A retrospective observational study was conducted in a 28-bed multidisciplinary ICU of a tertiary university hospital from January 2018 to May 2022. Patients over 18 years old who were admitted to the ICU and received invasive mechanical ventilation (IMV) for more than 6 h at any time during their stay were included in the study.

3.1. Outcome

The variable to be predicted is the MP 15 min in advance. For its prediction, IMV data from the previous 6 h as well as variables describing the patient's critical state at that time were used.

MP was calculated using the following formula [7]:

$$MP = 0.098 \times RR \times Vt \times (P_{peak} - (DP/2))$$

where MP = Mechanical Power, RR = Respiratory Rate, Vt = Tidal Volume, DP = Driving Pressure, defined as Plateau Pressure – PEEP, and Ppeak = Peak Pressure.

3.2. Data extraction and collection

The CIS data used are stored in the hospital's Data Warehouse. To extract the relevant variables, an Extraction, Transformation, and Loading process was implemented in SQL via Python [25,31].

Static data was extracted for all patients, including their entry and exit times, demographic data, the type of admission (urgent or elective), the reason for admission according to the criteria established by SEMICYUC (Spanish Society of Intensive Medicine and Coronary Units) [31] and the APACHE II [32] score. This static data was collected by the clinicians during the patient stay and directly inserted at the SIC as electronic health records.

Finally, variables related to IMV, laboratory data, monitoring data, and procedural data were continuously extracted at the ICU only for those patients with IMV. For each variable we extracted the numerical values and the time this value was reported. IMV and monitoring data were continuously collected through clinical devices at bedside and sent straight to the SIC. The IMV variables needed to calculate the MP were automatically transferred from the ventilator to the CIS every two minutes. The respirator transferred the RR, TV, PEEP, peak pressure, and plateau pressure directly; DPs were calculated by subtracting the PEEP from the Plateau Pressure. MP were only calculated when all the components of the formula were available. Plateau Pressure values were obtained only when patients were in controlled modes and the percentage of inspiratory pause was $> 0 = 10\%$ of the respiratory cycle. These variables had a granularity ranging from 2 to 15 min. Laboratory data was collected via laboratory information system once a day for patients that need it. Procedural data was reported by clinicians into the SIC as electronic health records whenever a procedure was realized in a patient.

3.3. Data Transformation

To facilitate better handling of continuous data, we created 15-minute time windows from patient admission to discharge. For each continuous variable, the average for each 15-minute window was calculated. For each MP prediction, data from the last 6 h of ventilation were used, equivalent to the 24 preceding time windows. Only time windows in which the patient had remained the previous 6 h under controlled mechanical ventilation with MP values recorded during that entire time and had a MP value to predict in the next 15 min were included.

We then selected variables for MP prediction using a Pearson correlation test. Variables with higher correlation were assigned to a group of temporal variables, which were used temporally in the model, primarily composed of IMV variables. Other variables with correlation were assigned to a group that would only contribute their last value to the model, defining the critical state of the patient. Details of selected variables and their correlations are available in [Appendix A](#).

Subsequently, we eliminated outlier values for the variables in the temporal group used for MP calculation, and missing data were completed. The outlier values were defined clinically, and the specifics of the extreme values defined, and the missing data filling are stated in the [Appendix B](#). We did not search for outlier values in the group of variables defining the critical state of the patient.

Additionally, temporal variables were derived with the aim of enriching the information provided to the data model. These derived variables are only related to variables in the IMV variables group and are focused on capture the context of the actual values and the interactions between IMV variables. The definition and selection of the two groups of new derived variables that aim to capture context and interactions of the MV variables is explained in [Appendix C](#).

All data processing was carried out using the Pandas, scikit-learn, scipy, and numpy libraries in Python.

3.4. Division into Training/Test sets

Patients were divided into two sets: training 80 % and validation 20 %. All temporal windows of a patient were assigned to the same set to prevent information leakage.

Standardization of all variables was performed after the division into sets to prevent possible data leakage from the test set to the train set.

3.5. Model development

The model developed for MP prediction is a mixed neural network model combining LSTM layers and artificial layers. The LSTM layers receive as input 54 temporal variables over 24 time windows, while the artificial layers receive the patient's critical state at the time of prediction.

Subsequently, both parts of the model are concatenated for final processing and to generate an MP prediction for the next 15 min. The model representation the specifics of training can be found in [Appendix D](#).

To evaluate the results, we analyze the model's capacity to numerically predict MP. Besides this, an MP threshold is established to categorize predictions as "good-future MP" or "bad-future MP". The model's usefulness in both categories and its ability to predict changes between them is examined.

To have a reference point to evaluate the model's performance, it is compared with a baseline model that always predicts that the future MP value will be the same as the current value.

3.6. Implementation of the predictive model in clinical practice

For the real-time integration of the developed model, a web platform for IMV was created, allowing real-time data visualization of patients in

the ICU. The entire process of data extraction, processing, window selection and MP prediction were integrated into a single pipeline with Django and Python. The platform enables clinicians to visualize the state of IMV graphically in the ICU, including MP forecasts.

Clinicians can access the web platform through a web server located in the hospital, and the entire web platform is containerized in Docker with a Nginx intermediate layer to protect against potential unauthorized access attempts.

4. Results

4.1. Description of the cohort

A total of 4079 patients were admitted during the study period. After applying the inclusion criteria, the cohort was reduced to 1967 patients. Of the 1967 patients who had at least one MV window, the median age was 63 years [range 51–71], and 66.9 % were male. The mortality rate was 30 %, and the median MP was 16 J/min. Nominal characteristics of the cohort are presented in Table 1. Description of continuous data used in our model is at Table 2.

In total, 2,969,873 15-minute windows were recorded, of which 1,203,459 were used to train the model as they corresponded to controlled modalities.

4.2. Baseline model

Initially, a baseline model was developed to compare the results of our Deep Learning model. This model has a Mean Squared Error (MSE) of 3.47, a Root MSE (RMSE) of 1.86 and a Mean Absolute Error (MAE) of 0.93. Different predictions of the baseline model over a 6-hour period can be observed in Fig. 1.

Furthermore, to evaluate how the model behaves in the face of large changes in MP, the mean squared error was analyzed in all those IMV windows where the change in 15 min exceeded 2 MP points. A MSE of 24.59 was obtained in these predictions, along with a RMSE of 4.96 and a MAE of 4.10. This indicates that predicting the current value as the next MP value is erroneous because significant errors are made when the MP experiences significant changes.

4.3. Deep learning model

The trained Deep Learning model presents a MSE of 2.79 in the test

Table 1
Nominal characteristics of the population.

Variable	Categories	Missings	Values
n			1967
Gender, n (%)	F	0	652 (33.1)
Gender, n (%)	M		1315 (66.9)
ICU Discharge, n (%)	Domicile	0	10 (0.5)
ICU Discharge, n (%)	Exitus		600 (30.5)
ICU Discharge, n (%)	OH		119 (6.0)
ICU Discharge, n (%)	Ward		1238 (62.9)
Source of admission, n (%)	0	0	4 (0.2)
Source of admission, n (%)	ER	0	705 (35.8)
Source of admission, n (%)	OH	0	328 (16.7)
Source of admission, n (%)	OR	0	442 (22.5)
Source of admission, n (%)	Ward	0	488 (24.8)
Admission type, n (%)	Medical	0	1303 (66.2)
Admission type, n (%)	Surgical elective	0	76 (3.9)
Admission type, n (%)	Surgical urgency	0	588 (29.9)
Reason for admission, n (%)	Neurologic	0	363 (18.5)
Reason for admission, n (%)	Respiratory	0	519 (26.4)
Reason for admission, n (%)	Other	0	1085 (55.1)
CRRT n (%)	No	0	1642 (83.5)
CRRT n (%)	Yes	0	325 (16.5)

ICU = Intensive Care Unit, ER = Emergency Room, OH = Other Hospital, OR = Operating Room.

Table 2
Continuous characteristics of the population.

Variable	Missings	Values
n		1967
Ventilation days, median [Q1,Q3]	0	8.8 [3.6,19.8]
Age, median [Q1,Q3]	0	63.0 [51.0,71.0]
Real RR (rpm), median [Q1,Q3]	68 (3.5 %)	18.1 [16.8,20.7]
Set RR (rpm), median [Q1,Q3]	55 (2.8 %)	16.0 [15.0,18.1]
FiO2 (%), median [Q1,Q3]	9 (0.5 %)	35.0 [30.0,41.3]
FlowSet (L/min), median [Q1,Q3]	371 (18.86 %)	60.0 [53.0,62.0]
Set TV (L), median [Q1,Q3]	182 (9.3 %)	0.5 [0.5,0.5]
Real TV (L), median [Q1,Q3]	168 (8.5 %)	0.5 [0.5,0.6]
PEEP (cmH2O), median [Q1,Q3]	72 (3.7 %)	6.0 [5.0,8.0]
Peak Pressure (cmH2O), median [Q1,Q3]	85 (4.3 %)	23.9 [21.0,27.0]
Plateau Pressure (cmH2O), median [Q1, Q3]	272 (13.8 %)	19.1 [16.0,23.0]
SpO2 (%), median [Q1,Q3]	3 (0.2 %)	97.6 [96.6,98.7]
Driving Pressure (cmH2O), median [Q1, Q3]	283 (14.4 %)	12.6 [10.0,15.0]
Mechanical Power (J/min), median [Q1, Q3]	291 (14.8 %)	16.2 [13.3,19.7]
PaO2/FiO2, median [Q1,Q3]	96 (4.8 %)	244.0 [178.1,344.3]
SpO2/FiO2, median [Q1,Q3]	12 (0.6 %)	281.0 [235.1,330.0]
Weight (Kg), median [Q1,Q3]	0	75.0 [70.0,89.8]
Height (cm), median [Q1,Q3]	1 (0.1 %)	170.0 [165.0,175.0]
PBW (Kg), median [Q1,Q3]	1 (0.1 %)	66.0 [57.0,70.6]
Blood pH, median [Q1,Q3]	74 (3.8 %)	7.4 [7.4,7.4]
Blood PaCO2 (mmHg), median [Q1,Q3]	74 (3.8 %)	41.1 [37.6,45.1]
Blood HCO3(mmol/l), median [Q1,Q3]	562 (28.6 %)	26.7 [23.9,29.3]
RASS, median [Q1,Q3]	27 (1.4 %)	-3 [-2,-4]
APACHE II score, median [Q1,Q3]	45 (2.3 %)	16.0 [12.0,21.0]

RR = Respiration rate, TV = Tidal Volume, APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation,

set, a RMSE of 1.66 and a MAE of 0.88, representing a 20 % improvement in MSE compared to the baseline model for all MP predictions. Additionally, for moments when there is a change of more than 2 points in MP, the MSE is 18.18, the RMSE is 4.26 and the MAE is 3.48. These results demonstrate that our model can predict MP more accurately in 15 min than the baseline model, especially in moments of significant changes.

Different moments where the prediction of our model is superior to the baseline model value can be reviewed in Fig. 2.

To establish the MP cutoff point that will differentiate higher-risk situations, the relationship between MP and mortality was analyzed. Fig. 3 shows that we see an increase over 25 % mortality rate at 18 J/min of MP, defining the cutoff point.

When evaluating the results around the 18 J/min MP threshold, it is observed that the model is accurate 94.44 % of the time in predicting whether the MP will be higher or lower than 18 J/min, with an average sensitivity of 95.44 % and an average specificity of 93.94 %. The stability of the success rate regardless of whether the previous MP is above or below 18 can be appreciated in Fig. 4.A.

Furthermore, when evaluating only the MV moments in which a patient changes from < 18 J/min to >= 18 J/min or vice versa, a 16.94 % accuracy was obtained compared to 0 % of the baseline model. An average sensitivity of 19.33 % and an average specificity of 15.25 % were obtained. Our model is significantly better at predicting when a patient will change MP category. Fig. 4.B shows this more detailed evaluation.

4.4. Real-Time integration of the model

After developing the model and completing the real-time data pipeline integration on the web platform, clinicians have access to the real-time use of the model. In the web platform interface, a label has been added that displays the patient's current MP value as well as the

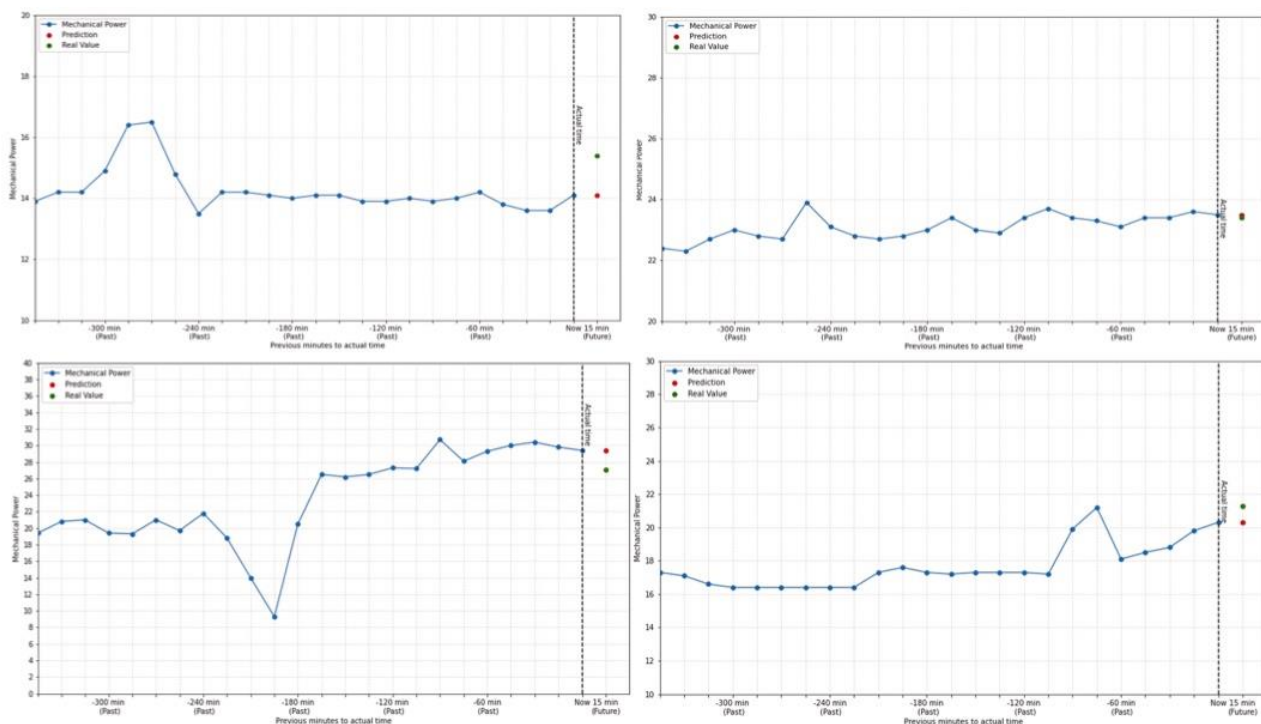


Fig. 1. Baseline predictive model. These plots represent the monitored Mechanical Power (MP) over time alongside the baseline prediction for MP's future values and the real future values. The blue line shows the observed MP up to the actual time of the prediction. Red dots are the predictions for the next 15 min interval. Green dots indicate the actual MP measurement recorded after predictions. Discrepancies between the predictions and the actual future MP values are indicators of the changes in the patients ventilation conditions that need adjustment.

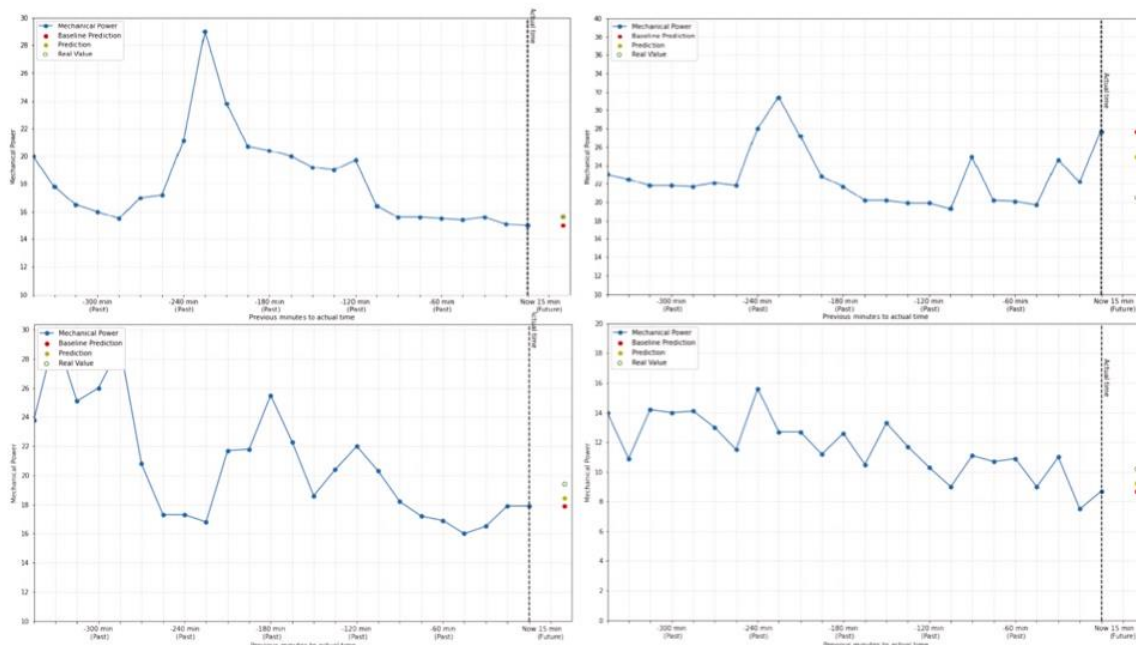


Fig. 2. Comparative between the predictions of our model against the baseline model. These plots illustrate the evolution of Mechanical Power (MP) in different patients and the forecasts of the baseline model and our Artificial Intelligence (AI) model. The blue line shows the observed MP up to the actual time of the prediction. Red dots are the MP predictions of the baseline model, yellow dots the MP predictions of our AI model and green circles are the real values in 15 min. This comparative visualization highlights the predictive performance of our model in relation to the baseline model.

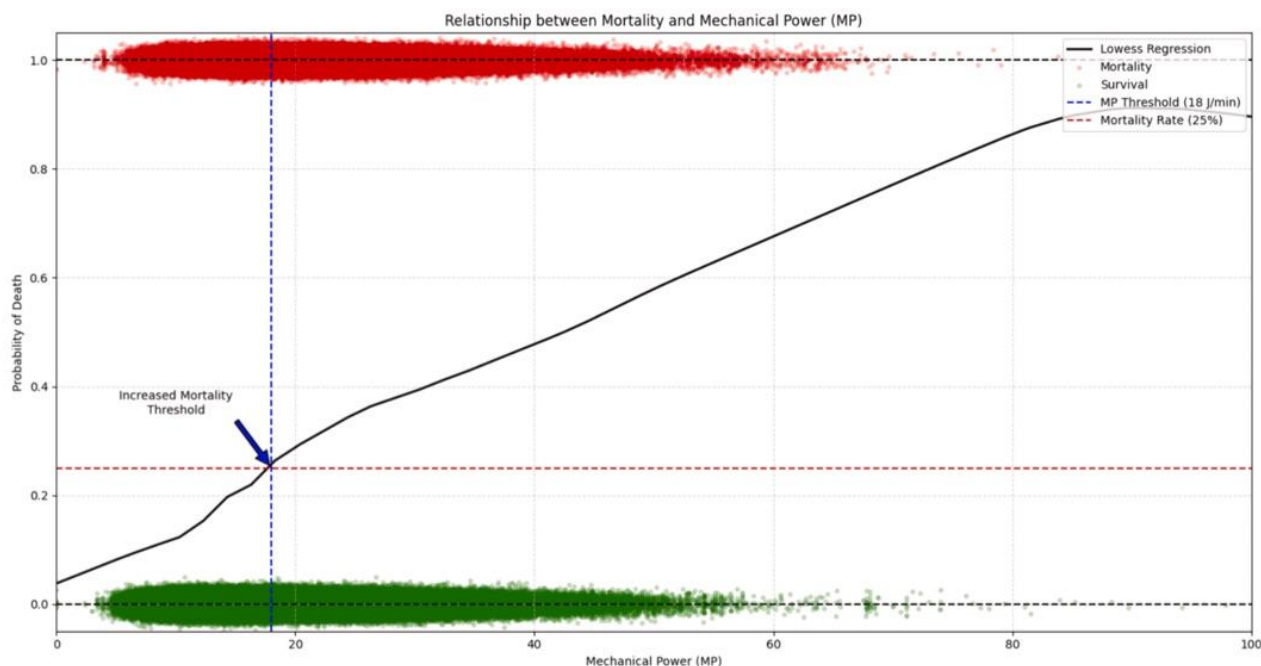


Fig. 3. Relationship between mortality and MP. This plot shows the relationship between mechanical power (MP) and mortality. Patients outcomes are marked as red (deceased) and green (survived) dots. The black line is the Lowess regression curve that represents the probability of mortality across different MP values. Blue and red lines cross each other at 18 J/min and 25 % probability of death, indicating the point at which a quarter of patients are deceased. This cross allows us to detect a critical cutoff point as it indicates the MP value from which the probability of mortality notably increases in MP.

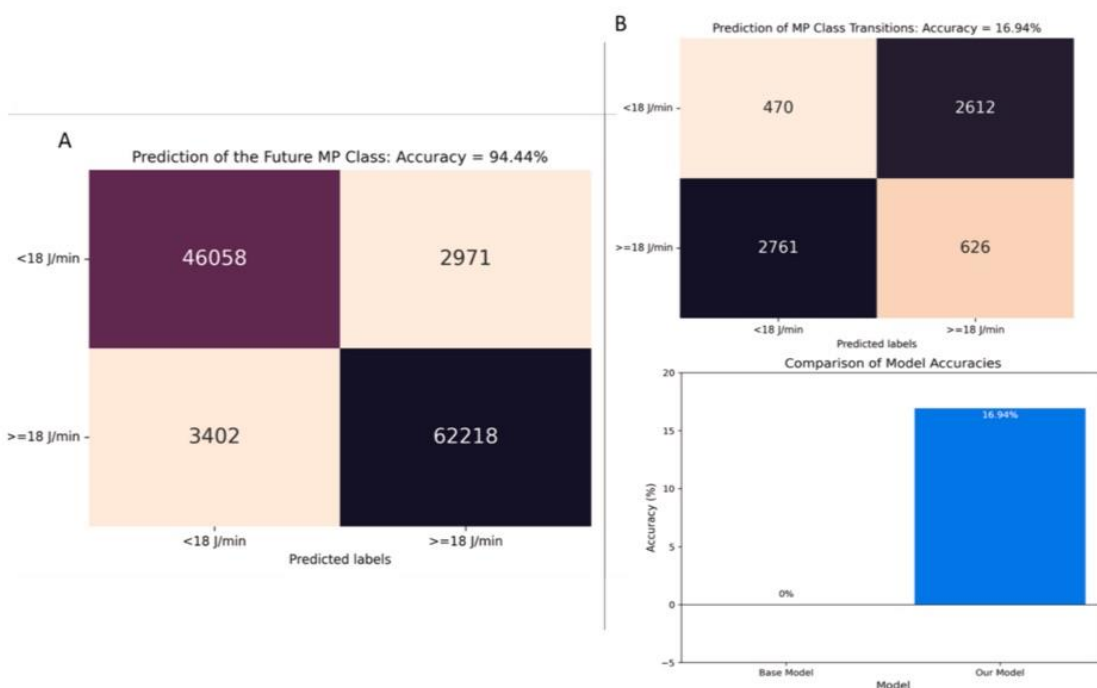


Fig. 4. Evaluation of the predictions around the 18 J/min threshold. This figure displays the evaluation of model predictions in relation to the 18 J/min MP threshold. Panel A shows a heatmap of the future MP class predictions, with an overall high accuracy of 94.44 %. Panel B illustrates the prediction of MP class transitions from one class to the other with an accuracy of 16.94 %, indicating the model's ability to predict changes across the threshold. This ability is represented in the lower graph that compares the accuracies in MP class transitions of the base model and our model.



Fig. 5. Web platform developed. Visualization of the web platform interface developed for real-time monitoring and prediction of mechanical power (MP). Displayed are two patient monitoring boxes, BOX08 and BOX09, showing current tidal volume (VT), maximum VT, driving pressure (DP), current MP, and predicted MP. Alerts are indicated by red lights to signify when predicted values exceed threshold levels, and a 'CV' icon is present to indicate controlled ventilation status.

MP prediction for the next 15 min. It also indicates whether the MP is increasing or decreasing and uses colors to generate alarms when the MP exceeds the 18 J/min threshold. Fig. 5.

5. Discussion

The results obtained in this study represent a significant advancement in the application of AI in the management of IMV. Our deep learning model achieved a 20 % improvement in MSE (2.74) in predicting MP, demonstrated a 94 % accuracy in predicting whether MP would exceed the threshold of 18 J/min or not, and exhibited notable achievements in moments of critical changes in MP (16.94 % accuracy), a scenario where even minor improvements in prediction accuracy can have a significant impact on patient outcomes.

AI models have been widely used in the last 5 years with the aim of improving adherence to clinical practice guidelines in IMV [33] and predict clinical aspects related to the context of IMV [34]. To date, no model has been developed that predicts the future MP a patient will have. To establish some context the closest to our model was the one created by Hagan et al. in 2020, which predicted future Vt with a 10 % accuracy rate [35], or the model by Ghazal et al. that predicted SpO2 five minutes after making a change in the ventilator [36] this last one with an AUC between 0.54 and 0.72.

Besides our model's good prediction rate, the appeal of the model proposed in this work lies in its clinical applicability as it will allow the physician to have more personalized information when deciding whether to make changes in IMV parameters. Predicting MP in a 15-minute window with a 2.74 mean squared error is not just a theoretical achievement but represents a paradigm shift in patient care.

Regarding on how to apply our model to the clinical practice, the real impact of AI models based on large databases has been debated. Adequate implementation in clinical practice and rigorous prospective evaluation are needed [37]. We consider that the main difficulties in deploying our model in the real world are related to the dynamic nature of ICU environments. The ICU is characterized by rapid shifts in patient conditions, which, coupled with potential issues from computing devices, significantly complicates obtaining valid and reliable data. Computing errors, system downtimes, and data transmission failures can lead to incomplete or inaccurate data, which are critical challenges that must be addressed to ensure the effectiveness of real-time predictive modeling. In our study, we have applied the same data processing used for developing the model in our real-world implementation and have seen that it works with reliability.

Besides that, our group has focused on ensuring quality data in CIS for secondary use in clinical management and for the development of AI-based models [25]. This complete access to quality patient data, both recorded by professionals and coming from bedside devices and laboratory data, marks the difference between being able to deploy the model to real-world or not. Finally, we also propose a methodology that includes displaying the model's prediction to the clinician in an ergonomic way at the bedside and in real time. This methodology has already been published by our research group and has shown improved organization and distribution of resources in ICUs [38]. Even so, continuous evaluation and model recalibration, based on incoming real-world data, are essential steps to ensure sustained accuracy and reliability.

Our study has some limitations that should be highlighted. Firstly, in this study, we established a cutoff point of MP > 18 J/min as it is the point at which more than 25 % of our population dies. This cutoff point correlates with the literature [19,23]. However, in recent years, there has been advocacy for a value of normalized MP by predicted ideal weight (PI) [20] or the size of the healthy aerated lung (baby lung concept) [39,40] which may lead to changing or individualizing this cutoff point in the coming years.

In second place, we did not differentiate between patients ventilated in volume control and pressure control modes, although in recent years a different MP formula has been proposed for patients with Pressure Control [41,42]. Perhaps if we had applied this formula to Pressure Control patients, the mean squared error would have improved.

As our last limitation, this model has been created and tested using data from a single Spanish ICU, making it currently not extrapolable to other populations. We believe that our model should not be thought as a ready-to-use product in other cohorts or locations. We think of our model as a technological process that can be adapted to other cohorts with mandatory adaptations like studying the available data, finding the similarities and differences between data, adapt the used variables to the new population of patients and a retrain of the model with new data that benefits from our previous training of the data. Future studies should be conducted to test this model in other populations and to learn from them, improving its metrics, and finding new potential limitations.

Despite the limitations mentioned, it is worth highlighting that this is an interdisciplinary work between clinicians experts in mechanical ventilation and data scientists. We have developed a predictive model to forecast MP and have implemented real-time visual alerts that provides doctors with valuable data-driven decision-making information, enabling early interventions in case of significant changes in MP. This advance represents a significant step towards optimizing the management of IMV and highlights the value of combining AI with clinical judgment in ICU patient care management. Until now, no one had created a predictive model of these characteristics.

These results are not only predictive but also open the door to new ways of monitoring and managing IMV in critically ill patients, enhancing data-driven medical care. Future studies will be necessary to test this model in other populations and its real utility in daily clinical practice.

6. Conclusions

The present study will assist clinicians in predicting an increase in MP and advancing in the necessary actions to prevent it. Prospective studies following its implementation in clinical practice through the proposed methodology will allow us to evaluate its true impact on the evolution of critically ill patients undergoing IMV.

CRedit authorship contribution statement

M. Ruiz-Botella: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Software, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **S. Manrique:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Investigation, Conceptualization. **J. Gomez:** Software, Formal analysis,

Conceptualization. **M. Bodí:** Writing – original draft, Supervision, Project administration, Funding acquisition, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

The authors are grateful to all health professionals (physicians, residents, nurses, and nursing assistants) of the Intensive Medicine Service at Tarragonás Joan XXIII University Hospital for their excellent work during data collection from the patient's bedside to the CIS.

Funding

This study has been funded by “Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)” through the project “FIS PI20/01674”; “Departament de Salut de la

Generalitat de Catalunya” through the project “SLT017/20/000030” and co-funded by the European Union.

Summary table.

What was already known on the topic:

- Invasive Mechanical Ventilation in ICUs can significantly increase the risk of developing Ventilator-Induced Lung Injury.
- Mechanical power has been identified as a critical parameter related to Ventilator-Induced Lung Injury and high values of mechanical power are associated with lung damage and mortality.

What this study added to our knowledge:

- It is possible to forecast mechanical power 15 minutes in advance with the use of Artificial Intelligence, improving a baseline model.
- Clinicians can use this model integrated into a web platform, enabling real-time predictions of mechanical power and adjustments to ventilation settings to mitigate VILI risk.

Appendix

Appendix A

The variables selected to be into the study for predicting MP were divided into 2 groups and selected by Pearson's correlation.

The first group includes the IMV variables, all of which showed a high correlation. The variables selected from this group used to calculate MP are: RR (correlation of 0.59), VT (correlation of 0.35), PEEP (correlation of 0.53), Ppeak (correlation of 0.71), Pplat (correlation of 0.52), DP (correlation of 0.29), and current MP (0.91).

The second group of variables defines the critical state of the patient. For IMV variables, those that did not show a high correlation with MP were included in this group. Those were set RR, FiO₂, Flow set, Set VT, SpO₂, PaCO₂/FiO₂. For the other type of variables, although these variables generally showed a low correlation, the selected ones had a correlation greater than 0.1 with MP. For categorical variables, each category was evaluated individually, selecting only those categories that exhibited a correlation higher than 0.1. These variables include height (cm), sex, weight (kg), PBW (Kg), RASS, arterial pH, PaCO₂ (mmHg), HCO₃ (mmol/l), Heart Rate (HR) (bpm), presence of continuous renal replacement therapy (CRR), source of admission (emergency or operating room), reason for admission (neurological or respiratory), type of admission (medical or surgical), and admission type (urgent or elective).

Appendix B

The outlier detection and deletion of IMV variables were defined by clinical values stated by clinicians. Specifically, an extreme value was defined as a Respiratory Rate lower than 10, a VT lower than 200, a Peak Pressure lower than 15, a Plateau Pressure lower than 10, and a PEEP lower than 0.

Once the extreme values were eliminated, time intervals with missing data were completed. For IMV variables, missing data were filled with the previous value as long as this value had not been collected more than 4 h ago.

For variables defining the patient's critical state, simply the last value obtained before the prediction was used.

Appendix C

We derived new variables to get more information of the data to feed to the model. Two group of variables were derived. The first groups aim to capture whether the current value of a temporal variable is high or low in the context of the last few hours. We calculated these variables for each of the MV temporal variables, differences were calculated with respect to the maximum, minimum, average, and median of the last 6 h. From these derived variables, those with a correlation with MP greater than 0.1 were selected. The new variables derived where:

- MP-minMP, MP-medianMP, MP-meanMP, RR-maxRR, RR-minRR, PEEP-minPEEP, PeakP-minPeakP, PeakP-medianPeakP, PeakP-meanPeakP, PlatP-minPlatP and DP-minDP.

The second group of derived variables aimed to quantify the interaction between each pair of MV variables. For each analysis window addition, subtraction, division, and multiplication between each pair was calculated. Those derived variables whose correlation with MP was greater than that of their individual components were selected. The new variables were:

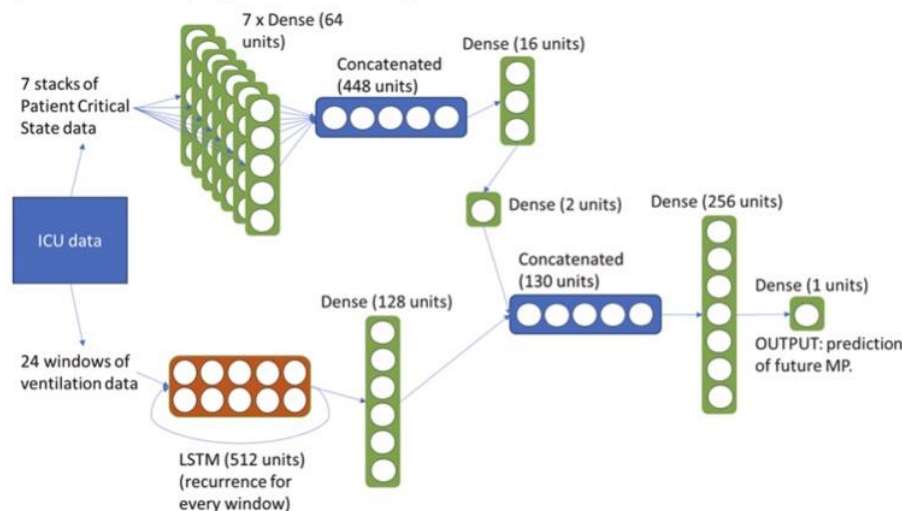
- RR + VT, RR/VT, RR + PEEP, RR/PEEP, RR + PeakP, RR/PeakP, RR + PlatP, RR/PlatP, VT/RR, VT + PEEP, VT/PEEP, VT + PeakP, VT/PeakP, VT + PlatP, VT/PlatP, PEEP/RR, PEEP/VT, PEEP + PeakP, PEEP + PlatP, PEEP/PlatP, PeakP/RR, PeakP/VT, PlatP/RR, PlatP/VT, PlatP/PEEP, PlatP-DP, DP/VT, DP/PEEP, DP-PlatP.

Appendix D

We trained our model to to minimize the mean squared error of the MP predictions. The architecture of the model it's shown in the Figure [Appendix](#)

D.

Figure Appendix D Representation of our proposed model for MP prediction.



This figure illustrates the mixed neural network model used for real-time prediction of Mechanical Power (MP) from ICU data. At the top, the dense layers receive critical patient state variables at the time of prediction. At the bottom, the LSTM layers process temporal variables across 24 time windows. Both parts of the model are concatenated for final processing and generation of the MP prediction for the next 15 min. The number of units in each layer is indicated by the numbers in parentheses.

Regarding the training specifics of the model, we trained the model with a ranger optimizer, a combination of a Lookahead and a RectifiedAdam with a 0.0001 learning rate. A reduction in the learning rate is applied to avoid overfitting, we applied a reduce learning rate on plateau algorithm with a factor of 0.7, a patience of 12 epochs and a minimum learning rate of $1e-7$. Also early stopping was applied to avoid extra overfitting, monitoring the loss of the validation dataset and with a patience of 30 epochs. The model is trained twice consecutively to avoid falling into local minima of the mean squared error that could prevent improvement of the result.

References

- [1] A.S. Slutsky, V.M. Ranieri, Ventilator-Induced Lung Injury, *New England Journal of Medicine* 369 (2013) 2126–2136, <https://doi.org/10.1056/NEJMr1208707>.
- [2] A. Kumar, H. Pontoppidan, K.J. Falke, R.S. Wilson, M.B. Laver, Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation, *Crit Care Med* 1 (1973) 181–186, <https://doi.org/10.1097/00003246-197307000-00001>.
- [3] D. Dreyfuss, P. Soler, G. Basset, G. Saumon, High Inflation Pressure Pulmonary Edema: Respective Effects of High Airway Pressure, High Tidal Volume, and Positive End-expiratory Pressure, *American Review of Respiratory Disease* 137 (1988) 1159–1164, <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.5.1159>.
- [4] T.A.R.D.S. Network, Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome, *New England Journal of Medicine* 342 (2000) 1301–1308, <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>.
- [5] H.H. Webb, D.F. Tierney, Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure, *Am Rev Respir Dis* 110 (1974) 556–565.
- [6] L. Tremblay, F. Valenza, S.P. Ribeiro, J. Li, A.S. Slutsky, Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model, *Journal of Clinical Investigation* 99 (1997) 944–952, <https://doi.org/10.1172/JCI119259>.
- [7] L. Gattinoni, T. Tonetti, M. Cressoni, P. Cadringer, P. Herrmann, O. Moerer, A. Protti, M. Gotti, C. Chiurazzi, E. Carlesso, D. Chiumello, M. Quintel, Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power, *Intensive Care Med* 42 (2016) 1567–1575, <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4505-2>.
- [8] J.J. Marini, Dissipation of energy during the respiratory cycle: conditional importance of ergotrauma to structural lung damage, *Curr Opin Crit Care* 24 (2018) 16–22, <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000470>.
- [9] J.G. Laffey, G. Bellani, T. Pham, E. Fan, F. Madotto, E.K. Bajwa, L. Brochard, K. Clarkon, A. Esteban, L. Gattinoni, F. van Haren, L.M. Heunks, K. Kurahashi, J. H. Laake, A. Larsson, D.F. McAuley, L. McNamee, N. Nin, H. Qiu, M. Ranieri, G. D. Rubinfeld, B.T. Thompson, H. Wrigge, A.S. Slutsky, A. Pesenti, Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study, *Intensive Care Med* 42 (2016) 1865–1876, <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4571-5>.
- [10] L. Papazian, C. Aubron, L. Brochard, J.-D. Chiche, A. Combes, D. Dreyfuss, J.-M. Forel, C. Guérin, S. Jaber, A. Mekontso-Dessap, A. Mercat, J.-C. Richard, D. Roux, A. Vieillard-Baron, H. Faure, Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome, *Ann Intensive Care* 9 (2019) 69, <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>.
- [11] M.B.P. Amato, M.O. Meade, A.S. Slutsky, L. Brochard, E.L.V. Costa, D. A. Schoenfeld, T.E. Stewart, M. Briel, D. Talmor, A. Mercat, J.-C.-M. Richard, C.R. R. Carvalho, R.G. Brower, Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome, *New England Journal of Medicine* 372 (2015) 747–755, <https://doi.org/10.1056/NEJMs1410639>.
- [12] A.B. Cavalcanti, É.A. Suzumura, L.N. Laranjeira, D. de M. Paisani, L.P. Damiani, H. P. Guimarães, E.R. Romano, M. de M. Regenga, L.N.T. Taniguchi, C. Teixeira, R. Pinheiro de Oliveira, F.R. Machado, F.A. Diaz-Quijano, M.S. de A. Filho, I.S. Maia, E.B. Caser, W. de O. Filho, M. de C. Borges, P. de A. Martins, M. Matsui, G.A. Ospina-Tascón, T.S. Giancursi, N.D. Giraldo-Ramirez, S.R.R. Vieira, M. da G.P. de L. Assef, M.S. Hasan, W. Szczeklik, F. Rios, M.B.P. Amato, O. Berwanger, C.R. Ribeiro de Carvalho, Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome, *JAMA* 318 (2017) 1335. Doi: 10.1001/jama.2017.14171.
- [13] J.R. Hotchkiss, L. Blanch, G. Murias, A.B. Adams, D.A. Olson, O.D. Wangenstein, P. H. Leo, J.J. Marini, Effects of Decreased Respiratory Frequency on Ventilator-induced Lung Injury (2000) www.atsjournals.org.
- [14] A. Protti, T. Maraffi, M. Milesi, E. Votta, A. Santini, P. Pugin, D.T. Andreis, F. Nicosia, E. Zannin, S. Gatti, V. Vaira, S. Ferrero, L. Gattinoni, Role of Strain Rate in the Pathogenesis of Ventilator-Induced Lung Edema*, *Crit Care Med* 44 (2016) e838–e845, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001718>.
- [15] J.J. Marini, Strain Rate and Cycling Frequency—The “Dynamic Duo” of Injurious Tidal Stress*, *Crit Care Med* 44 (2016) 1800–1801, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001785>.
- [16] B.M. Fuller, D. Page, R.J. Stephens, B.W. Roberts, A.M. Drewry, E. Ablordepey, N. M. Mohr, M.H. Kollef, Pulmonary Mechanics and Mortality in Mechanically Ventilated Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Cohort Study, *Shock* 49 (2018) 311–316, <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000977>.
- [17] M.T.U. Schuijt, L. Hol, S.G. Nijbroek, S. Ahuja, D. van Meenen, G. Mazzinari, S. Hemmes, T. Bluth, L. Ball, M. Gama-de Abreu, P. Pelosi, M.J. Schultz, A. Serpa Neto, Associations of dynamic driving pressure and mechanical power with postoperative pulmonary complications—posthoc analysis of two randomised clinical trials in open abdominal surgery, *EClinicalMedicine* 47 (2022) 101397, <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101397>.
- [18] D. Karalappilai, L. Weinberg, S. Neto A, P. Peyton, L. Ellard, R. Hu, B. Pearce, C.O. Tan, D. Story, M. O'Donnell, P. Hamilton, C. Oughton, J. Galtieri, A. Wilson, G. Eastwood, R. Bellomo, D.A. Jones, Intra-operative ventilator mechanical power as

- a predictor of postoperative pulmonary complications in surgical patients, *Eur J Anaesthesiol* 39 (2022) 67–74, <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001601>.
- [19] K.K.S. Parhar, K. Zjadewicz, A. Soo, A. Sutton, M. Zjadewicz, L. Doig, C. Lam, A. Ferland, D.J. Niven, K.M. Fiest, H.T. Stelfox, C.J. Doig, Epidemiology, Mechanical Power, and 3-Year Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Using Standardized Screening, An Observational Cohort Study, *Ann Am Thorac Soc* 16 (2019) 1263–1272, <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201812-9100C>.
- [20] Z. Zhang, B. Zheng, N. Liu, H. Ge, Y. Hong, Mechanical power normalized to predicted body weight as a predictor of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome, *Intensive Care Med* 45 (2019) 856–864, <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05627-9>.
- [21] S. Coppola, A. Caccioppola, S. Froio, P. Formenti, V. De Giorgis, V. Galanti, D. Consonni, D. Chiumello, Effect of mechanical power on intensive care mortality in ARDS patients, *Crit Care* 24 (2020) 246, <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02963-x>.
- [22] M.T.U. Schuijt, M.J. Schultz, F. Paulus, A. Serpa Neto, J.P. van Akkeren, A. G. Algera, C.K. Algoe, R.B. van Amstel, O.L. Baur, P. van de Berg, D.C.J. J. Bergmans, D.I. van den Bersselaar, F.A. Bertens, A.J.G.H. Bindels, M.M. de Boer, S. den Boer, L.S. Boers, M. Bogerd, L.D.J. Bos, M. Botta, J.S. Bree, H. de Bruin, S. de Bruin, C.L. Bruina, L.A. Buiteman-Kruizinga, O. Cremer, R.M. Determann, W. Dieperink, D.A. Dongelmans, H.S. Franke, M.S.G. Aldridge, M.J. de Graaff, L. A. Hagens, J.J. Haringman, N.F.L. Heijnen, S. Hiel, S.T. van der Heide, P.L.J. van der Heiden, L.L. Hoeijmakers, L. Hol, M.W. Hollmann, M.E. Hoogendoorn, J. Horn, R. van der Horst, E.L.K. Ie, D. Ivanov, N.P. Juffermans, E. Kho, E.S. de Klerk, A.W. M. Koopman, M. Koopmans, S. Kucukcelebi, M.A. Kuiper, D.W. de Lange, D.M. van Meenen, I. Martin-Loeches, G. Mazzinari, N. van Mourik, S.G. Nijbroek, M. Onrust, E.A.N. Oostdijk, F. Paulus, C.J. Pennartz, J. Pillay, L. Pisani, I.M. Purmer, T.C. D. Rettig, J.P. Roozeman, M.T.U. Schuijt, M.J. Schultz, A.S. Neto, M.E. Sleswijk, M.R. Smit, P.E. Spronk, W. Stijma, A.C. Strang, A.M. Tsonas, P.R. Tuinman, C.M. A. Valk, F.L. Veen, A.P.J. Vlaar, L.L. Veldhuis, P. van Velzen, W.H. van der Ven, P. van Vliet, P. van der Voort, H.H. van der Wier, L. van Welie, H.J.F.T. Wesselink, B. van Wijk, T. Winters, W.Y. Wong, A.R.H. van Zanten, Association of intensity of ventilation with 28-day mortality in COVID-19 patients with acute respiratory failure: insights from the PROVENT-COVID study, *Crit Care* 25 (2021) 283, <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03710-6>.
- [23] A. Serpa Neto, R.O. Deliberato, A.E.W. Johnson, L.D. Bos, P. Amorim, S.M. Pereira, D.C. Cazati, R.L. Cordioli, T.D. Correa, T.J. Pollard, G.P.P. Schettino, K.T. Timenetsky, L.A. Celi, P. Pelosi, M. Gama de Abreu, M.J. Schultz, Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts, *Intensive Care Med* 44 (2018) 1914–1922. Doi: 10.1007/s00134-018-5375-6.
- [24] M. Urner, P. Jüni, B. Hansen, M.S. Wettstein, N.D. Ferguson, E. Fan, Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study, *Lancet, Respir Med* 8 (2020) 905–913, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30325-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30325-8).
- [25] G. Sirgo, F. Esteban, J. Gómez, G. Moreno, A. Rodríguez, L. Blanch, J.J. Guardiola, R. Gracia, L. De Haro, M. Bodí, Validation of the ICU-DaMa tool for automatically extracting variables for minimum dataset and quality indicators: The importance of data quality assessment, *Int J Med Inform* 112 (2018) 166–172, <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2018.02.007>.
- [26] C. V Cosgriff, L.A. Celi, D.J. Stone, Critical Care, Critical Data, *Biomed Eng Comput Biol* 10 (2019) 117959721985656. Doi: 10.1177/1179597219856564.
- [27] B. Mamandipoor, F. Frutos-Vivar, O. Peñuelas, R. Rezar, K. Raymonds, A. Muriel, B. Du, A.W. Thille, F. Ríos, M. González, L. del-Sorbo, M. del Carmen Marín, B.V. Pinheiro, M.A. Soares, N. Nin, S.M. Maggiore, A. Bersten, M. Kelm, R.R. Bruno, P. Amin, N. Cakar, G.Y. Suh, F. Abroug, M. Jibaja, D. Matamis, A.A. Zeggwagh, Y. Sutherasan, A. Anzueto, B. Wernly, A. Esteban, C. Jung, V. Osmani, Machine learning predicts mortality based on analysis of ventilation parameters of critically ill patients: multi-centre validation, *BMC Med Inform Decis Mak* 21 (2021) 152, <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01506-w>.
- [28] N. Hou, M. Li, L. He, B. Xie, L. Wang, R. Zhang, Y. Yu, X. Sun, Z. Pan, K. Wang, Predicting 30-days mortality for MIMIC-III patients with sepsis-3: a machine learning approach using XGboost, *J Transl Med* 18 (2020) 462, <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02620-5>.
- [29] F. Li, H. Xin, J. Zhang, M. Fu, J. Zhou, Z. Lian, Prediction model of in-hospital mortality in intensive care unit patients with heart failure: machine learning-based, retrospective analysis of the MIMIC-III database, *BMJ Open* 11 (2021) e044779.
- [30] J. Parreco, A. Hidalgo, J.J. Parks, R. Kozol, R. Rattan, Using artificial intelligence to predict prolonged mechanical ventilation and tracheostomy placement, *Journal of Surgical Research* 228 (2018) 179–187, <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.03.028>.
- [31] M. Bodí, L. Claverias, F. Esteban, G. Sirgo, L. De Haro, J.J. Guardiola, R. Gracia, A. Rodríguez, J. Gómez, Automatic generation of minimum dataset and quality indicators from data collected routinely by the clinical information system in an intensive care unit, *Int J Med Inform* 145 (2021) 104327, <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2020.104327>.
- [32] W. Knaus, E. Draper, D. Wagner, J. Zimmerman, APACHE II: a severity of disease classification system, *Crit Care Med* 10 (1985) 818–829.
- [33] A. Peine, A. Hallawa, J. Bickenbach, G. Dartmann, L.B. Fazlic, A. Schmeink, G. Ascheid, C. Thiernemann, A. Schuppert, R. Kindle, L. Celi, G. Marx, L. Martin, Development and validation of a reinforcement learning algorithm to dynamically optimize mechanical ventilation in critical care, *NPJ Digit Med* 4 (2021) 32, <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00388-6>.
- [34] C.I. Ossai, N. Wickramasinghe, Intelligent decision support with machine learning for efficient management of mechanical ventilation in the intensive care unit – A critical overview, *Int J Med Inform* 150 (2021) 104469, <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2021.104469>.
- [35] R. Hagan, C.J. Gillan, I. Spence, D. McAuley, M. Shyamsundar, Comparing regression and neural network techniques for personalized predictive analytics to promote lung protective ventilation in Intensive Care Units, *Comput Biol Med* 126 (2020) 104030, <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.104030>.
- [36] S. Ghazal, M. Sauthier, D. Brossier, W. Bouachir, P.A. Jouvret, R. Noumeir, Using machine learning models to predict oxygen saturation following ventilator support adjustment in critically ill children: A single center pilot study, *PLoS One* 14 (2019) e0198921.
- [37] G. Wardi, R. Owens, C. Josef, A. Malhotra, C. Longhurst, S. Nemati, Bringing the Promise of Artificial Intelligence to Critical Care: What the Experience With Sepsis Analytics Can Teach Us, *Crit Care Med* 51 (2023) 985–991, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005894>.
- [38] L. Claverias, J. Gómez, A. Rodríguez, J. Albiol, F. Esteban, M. Bodí, Support to the organization of the Intensive Care Units during the pandemic through maps created from the Clinical Information Systems, *Medicina Intensiva (English Edition)* 45 (2021) 58–60, <https://doi.org/10.1016/j.medic.2020.10.003>.
- [39] L. Gattinoni, A. Pesenti, The concept of “baby lung”, *Intensive Care Med* 31 (2005) 776–784, <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2627-z>.
- [40] L. Gattinoni, T. Tonetti, M. Quintel, Intensive care medicine in 2050: ventilator-induced lung injury, *Intensive Care Med* 44 (2018) 76–78, <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4770-8>.
- [41] T. Becher, M. van der Staay, D. Schädler, I. Frerichs, N. Weiler, Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation, *Intensive Care Med* 45 (2019) 1321–1323, <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05636-8>.
- [42] S. van der Meijden, M. Molenaar, P. Somhorst, A. Schoe, Calculating mechanical power for pressure-controlled ventilation, *Intensive Care Med* 45 (2019) 1495–1497, <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05698-8>.

8. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta tesis ha sido analizar los parámetros ventilatorios postulados como posibles productores de VILI (analizados hasta ahora en momentos puntuales de la VMI) de una manera continua, automática y durante todo el tiempo de VMI para demostrar si realmente producen VILI, si la cantidad de tiempo que los pacientes pasan con valores por encima de los límites establecidos también supone peores resultados clínicos, si los profesionales se adhieren a las recomendaciones de las guías de práctica clínica y si podemos adelantarnos al daño pulmonar creando e implementando modelos predictivos de IA que nos alerten de cuándo los pacientes superarán los valores establecidos como seguros.

8.1. Volutrauma

Desde hace años, se está investigando el papel del Vt excesivo en el daño pulmonar. A lo largo del tiempo, se han llevado a cabo múltiples estudios con resultados dispares. Algunos de ellos sostienen que un Vt superior a 8-10ml/kgPI sí produce peores resultados clínicos en los pacientes críticos ventilados²⁵⁻²⁷, mientras que otros argumentan que el daño causado por el Vt depende del tamaño del pulmón aireado^{28,29,35,78}. Estos estudios sugieren que es esencial considerar otros parámetros de la VMI que indiquen la complianza pulmonar y si estamos generando un aumento patológico del "strain", que es el factor realmente responsable del daño pulmonar^{50,117,118}.

La mayoría de los estudios realizados hasta ahora tenían en cuenta el Vt como un parámetro aislado medido en un momento determinado, durante una o varias veces a lo largo de los primeros días de VMI^{25,26}. Sjoding et al⁹⁶ en 2019 publicó un estudio teniendo en cuenta todos los valores de VMI pero sólo durante las primeras 24 horas, encontrando que el Vt mediano de todo el tiempo de VMI no se asociaba con la mortalidad pero sí el número de horas totales con Vt >8ml/kgPI. En nuestros dos artículos hemos evaluado el impacto del Vt >8ml/kgPI de diferentes maneras, pero

siempre teniendo en cuenta todo el tiempo que los pacientes pasan conectados a la VMI. Por un lado, partiendo de la base de que el daño pulmonar se puede producir en cualquier momento al sobrepasar los límites de VMI y que su impacto puede ser acumulativo^{49,102}, valoramos en el segundo artículo el número total de horas con $V_t > 8\text{ml/kgPI}$. En este caso, no encontramos diferencias significativas en cuanto a la mortalidad.

Por otro lado, en el primer artículo, se definieron dos indicadores de calidad nuevos, en los que se valoraba el impacto clínico del $V_t > 8\text{ml/kgPI}$ teniendo en cuenta la proporción del tiempo respecto al total del tiempo ventilados que los pacientes pasan sin adherirse a las guías de práctica clínica de la VM protectora. En este caso, encontramos que los pacientes que pasan más porcentaje de tiempo con $V_t > 8\text{ml/kgPI}$ respecto al total de todas las horas de VMI presentaban más mortalidad, más días de VMI y más días de estancia en UCI, pero no de manera significativa. Sin embargo, al ser aplicado el segundo indicador de calidad, se encontró que los pacientes que pasan $> 80\%$ de su tiempo con un $V_t < 8\text{ml/kgPI}$ sí tienen menos días de VMI y menos días de estancia en UCI de manera significativa, pero sin diferencias significativas en la mortalidad.

Tanto en el primer artículo como en el segundo, nuestra población a analizar ha sido todos los pacientes críticos ventilados, no sólo los pacientes con SDRA o patología pulmonar. Sin embargo, en el segundo artículo realizamos un análisis por subgrupos dividiendo la población en función de su grado de hipoxemia, según la $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ una hora tras la intubación, encontrando que, en los pacientes con hipoxemia moderada, el número de horas con $V_t > 8\text{ml/kgPI}$ si era un factor independiente de mortalidad. Los hallazgos encontrados en nuestro análisis están alineados con algunos estudios que encuentran diferencias significativas en la mortalidad en cuanto al V_t administrado en los pacientes con SDRA²³ pero no en los pacientes sin patología pulmonar¹¹⁹. Aunque,

son varios los estudios que mantienen que $V_t > 8 \text{ ml/kgPI}$ pueden producir complicaciones pulmonares en pacientes sanos^{25,98,120,121}.

Estudios más recientes realizados han observado que el V_t ajustado por PI administrado no produce daño si no aumenta la P_{plat} o la DP ^{28,29}. Nuestros resultados se obtuvieron ajustando el modelo multivariado por scores de gravedad, edad, comorbilidades y el número total de horas con $MP > 18 \text{ J/min}$. Sin embargo, no se ajustó por el número de horas con $DP > 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ porque el objetivo principal del estudio era analizar el impacto de la MP , y la DP presentaba una colinearidad elevada con el parámetro principal a estudio. Deberíamos realizar futuros análisis ajustando el modelo por la DP para valorar si las horas de V_t elevado se mantienen como un factor independiente de mortalidad cuando se tiene en cuenta la DP .

Teniendo en cuenta nuestros resultados y los de otros estudios analizados previamente, podemos inferir que a pesar de que la ventilación con un V_t superior a 8 ml/kgPI no parece aumentar la mortalidad de manera significativa si no produce un aumento del "strain" pulmonar (valorado en términos de DP o P_{plat} , lo cual se observa fundamentalmente en pacientes con disminución de la complianza pulmonar) sería prudente adoptar preventivamente una estrategia de ventilación con V_t inferior a 8 ml/kgPI en todos los pacientes críticos ventilados¹²²⁻¹²⁴. Esto es especialmente relevante dado que el SDRA y el VILI son enfermedades infradiagnosticadas^{82,83} y los pacientes ingresados en UCI tienen múltiples factores de riesgo para desarrollar daño pulmonar como la sepsis, los traumatismos, etc... Además, se ha observado una disminución de los días de VMI, estancia en UCI y complicaciones pulmonares en todos los pacientes, lo cual es clínicamente beneficioso para la recuperación de los pacientes críticos ventilados.

8.2. Ergotrauma

El daño producido por una energía excesiva administrada al pulmón, conocido como **ergotrauma**, se mide en julios por minuto (J/min) mediante el concepto de MP, como se explicó en el apartado 2.6. *Mechanical Power*. En los últimos años, diversos estudios han analizado su valor en relación con los resultados clínicos de los pacientes críticos ventilados, encontrando resultados dispares. Algunos estudios encuentran un aumento de la mortalidad, días de estancia en UCI y días de VMI^{69,72,93,99-101} en los pacientes con valores más altos de MP, mientras que otros no encuentran dichas diferencias⁵⁵. La mayoría de estos estudios se han realizado utilizando valores puntuales de MP al ingreso del paciente en la UCI, lo cual no refleja adecuadamente la realidad del paciente crítico ventilado^{69-72,93,99-101}. El daño pulmonar puede ocurrir en cualquier momento durante el período de VMI, y estos estudios tampoco consideran el factor acumulativo del daño^{49,93,102}, al igual que sucede con los estudios realizados para el análisis del volutrauma.

Por tanto, el primer objetivo de nuestro segundo estudio fue detectar cual es el punto de corte de MP a partir del cual aumenta la mortalidad en los pacientes críticos ventilados y el segundo objetivo analizar si el número total de horas por encima de dicho punto de corte empeora sus resultados clínicos. El punto de corte a partir del cual aumentaba más la mortalidad fue 18J/min, similar a los hallazgos encontrados en la literatura^{68,69} y el número de horas totales con una MP >18J/min se asoció con una mayor mortalidad de manera significativa, al igual que la mayoría de los estudios realizados hasta ahora^{69,72,93,99-101}. Los estudios más similares al nuestro son el de Serpa et al en 2018⁶⁹ y Zhu et al en 2021¹⁰⁰, quienes extrajeron los datos de la VMI de manera continua desde las grandes bases de datos MIMIC III y e-ICU y obtuvieron resultados similares. Sin embargo, analizaron únicamente los datos de las primeras 48 horas de

ingreso, en intervalos de 6 horas, calculando la mediana de MP de cada uno de esos intervalos.

La OR para cada hora con una MP $>18\text{J}/\text{min}$ fue de 1,001, lo que significa que cada hora que los pacientes se ventilan con una MP $>18\text{J}/\text{min}$ supone un aumento de mortalidad de 0,1%. Aunque a simple vista el impacto puede parecer poco significativo, si tenemos en cuenta que la mediana de horas que los pacientes pasan ventilados con una MP $>18\text{J}/\text{min}$ es de 34 horas, el riesgo aumentaría un 3,4%. Por tanto, el número total de horas con una MP $>18\text{J}/\text{min}$ tiene un impacto significativo aunque no extremadamente elevado. Esto puede estar relacionado con que la MP, aunque tiene en cuenta más parámetros del ventilador que no tienen en cuenta el Vt o la DP, sigue sin tener en cuenta la CRF¹²⁵. En este segundo estudio, en el análisis multivariado incluimos el número de horas totales con Vt $>8\text{ml}/\text{kgPI}$, pero no incluimos el número total de horas con DP $>15\text{cmH}_2\text{O}$ porque tenían un VIF elevado con la MP como se ha comentado en el apartado de volutrauma.

Más recientemente, se han llevado a cabo diferentes estudios que han normalizado la MP respecto al PI⁹⁹⁻¹⁰¹, la complianza pulmonar^{73,99,101} y el pulmón aireado por TC¹⁰¹. Zhang et al⁹⁹ encontraron que la MP normalizada por el PI era mejor predictor de mortalidad que la MP no normalizada. Sin embargo, Coppola et al¹⁰¹ no encontraron diferencias al normalizar la MP por el PI pero si cuando se normalizaba por la complianza pulmonar o la cantidad de pulmón aireado en el TC. A pesar de que en nuestro análisis no hemos normalizado la MP por ninguno de los parámetros antes mencionados, el número de horas con MP absoluta $>18\text{J}/\text{min}$ se asoció con un aumento de la mortalidad de manera independiente, igual que en otros estudios en los que también tuvieron en cuenta la MP absoluta^{55,69-71,93}.

Otro factor que ha podido influir en el escaso impacto en la mortalidad de las horas con MP elevada, es el hecho de haber estipulado como punto de corte 18J/min, dado que el valor a partir del cual aparece el daño pulmonar todavía no está bien definido. En los diferentes estudios realizados se han obtenido diferentes valores, desde 12J/min⁶⁰, 13J/min¹²⁶, 17J/min^{69,93} hasta 22J/min⁷⁰.

Los diferentes estudios se han realizado en diferentes poblaciones, lo cual también puede ser un factor de confusión a la hora de obtener conclusiones comunes. La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con SDRA^{70,99,101} encontrando una asociación significativa entre la MP y la mortalidad. También, se ha encontrado dicha asociación en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2^{71,72}, e incluso, en los pacientes sin SDRA^{70,93,100}. En nuestro estudio dividimos la población según su grado de hipoxemia, y encontramos que el aumento de mortalidad de manera significativa contra más horas de MP >18J/min pasaba el paciente, sólo se mantenía en los pacientes con hipoxemia leve y moderada, no así en los pacientes sin hipoxemia o con hipoxemia grave. Además, encontramos que la asociación era más fuerte con un aumento de 0,2% por cada hora con MP >18J/min a diferencia del 0,1% del global de toda la población. También, realizamos un análisis separado en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, en el que también encontramos un aumento de la mortalidad de manera significativa, concretamente de 0,3% por cada hora de MP >18J/min. Sorprendentemente, no encontramos diferencias significativas en el grupo de hipoxemia severa. Estos resultados podrían explicarse debido al escaso número de pacientes dentro de este grupo. Futuros estudios deberían realizarse en este subgrupo con mayor número de pacientes.

Por otro lado, las diferencias encontradas, también podrían deberse a la fórmula de la MP utilizada. A día de hoy todavía existen controversias sobre cuál es la mejor fórmula para calcular la MP, fundamentalmente en lo referente a si la PEEP debe o no

sumarse a la fórmula^{125,126}. Algunos autores justifican su presencia en la fórmula dado que forma parte del “strain” de los pulmones, aunque sea estático y contribuye a la carga mecánica aplicada al pulmón. Sin embargo, la PEEP, también contribuye a reclutar y mantener abiertos los alveolos mejorando la CRF y por tanto, disminuyendo el daño pulmonar, por lo que otros autores consideran que no debería sumar en la fórmula de la MP. Realmente, la influencia de la PEEP en la MP dependerá de su capacidad de reclutamiento⁴⁹. Si con PEEP más elevadas conseguimos reclutar alveolos, la DP disminuirá, y por tanto la MP. Si con PEEP más elevada sobredistendemos los pulmones, la DP aumentará y por tanto, la MP. De todas maneras, en el artículo de Gattinoni et al⁶⁷ de 2016 observaron que por cada 20% de aumento de la PEEP, la MP aumentaba un 5,7%, siendo el componente de la fórmula que menos puntúa. De hecho, ya había sido demostrado que el strain estático no produce tanto daño como el strain dinámico¹⁵. Debido a todas estas controversias, en nuestro estudio decidimos utilizar la fórmula que no tienen en cuenta la PEEP aplicada⁶⁷ y que ha sido la más comúnmente utilizada en los diferentes estudios.

Hasta ahora todos los estudios realizados para valorar el impacto de la MP en los pacientes críticos ventilados han usado la fórmula propuesta por Gattinoni en 2016⁶⁷. Sin embargo, en los últimos años se postula que sería mejor calcular la energía aplicada al pulmón teniendo en cuenta la PL y no la DP, ya que PL es la que realmente refleja el “strain” del pulmón y por tanto, lo que verdaderamente produce VILI¹¹. También, se postula que el daño alveolar sólo viene determinado por el componente elástico de la MP y por tanto se debería analizar el “*elastic power*” en vez de la MP, como parámetro productor de VILI¹²⁷.

También debemos apuntar que la MP en este estudio fue calculada con la misma fórmula tanto para los pacientes en VC como para los pacientes en PC, cuando ya había sido demostrado que para calcular la MP en pacientes con PC se debería aplicar otra

fórmula^{128,129}. Sin embargo, 2.423/2.623 (92%) de nuestros pacientes nunca se ventilaron en PC. La media del porcentaje del tiempo que los pacientes ventilados que estuvieron alguna vez en PC pasaron en PC fue de 14% considerando todo el tiempo de VMI, por lo que su impacto es marginal. Futuros estudios deberían realizarse analizando la MP medida de manera continua durante todo el tiempo de VMI en los diferentes modos ventilatorios¹²⁵.

Hasta ahora no se ha valorado el impacto de la MP en los pacientes en VMI asistida, en los que la energía aplicada al pulmón por la presión muscular también debería sumarse¹²⁵. En nuestro estudio hemos obtenido todos los datos de VMI cada 2 minutos extraídos de manera automática desde el SIC. Para calcular la MP era necesario tener el valor de Pplat, la cual se calculaba de manera automática y dinámica cuando existía una pausa inspiratoria de 0,2-0,3 segundos. Por lo que sólo hemos obtenido datos de los pacientes en modalidades controladas. Hasta ahora no hay ningún estudio que haya validado el uso de la MP como parámetro objetivo a monitorizar y evitar el daño pulmonar autoinducido (Patient self induced lung injury, P-SILI) en pacientes con ventilación mecánica en modalidad espontánea. Futuros estudios deberían realizarse para valorar el impacto de la MP en pacientes en modalidades espontáneas.

También existe controversia sobre sí las mediciones dinámicas de los parámetros ventilatorios son igualmente válidas respecto a las mediciones estáticas. Por un lado, la Pplat estática se mide con una pausa inspiratoria de 0,5-2 seg. Esta pausa permite que el aire insuflado se disipe por todo el parénquima pulmonar dando un valor aproximado a la presión alveolar con flujo 0, por lo que puede ser más precisa que la Pplat dinámica¹³⁰⁻¹³². La Pplat dinámica se mide durante el ciclo respiratorio activo, sin hacer pausas. Este método puede dar información más realista de lo que está pasando de manera dinámica en el sistema respiratorio, pero podría estar influenciada por las resistencias de la vía aérea y el flujo, resultando en valores menos precisos que las

medidas estáticas^{130,131}. En nuestro estudio hemos utilizado un método quasi-estático, cogiendo los valores de Pplat cuando se tenía una pausa de 0,2-0,3 segundos. Esta metodología ha sido utilizada y validada en algunos estudios^{116,133}.

En nuestro estudio también encontramos que el número de horas totales con una MP >18J/min tenía una correlación elevada con los días de VMI y estancia en UCI. Si bien es cierto que estos resultados pueden parecer controvertidos porque el mero hecho de tener más horas de VMI, supone más riesgo de tener más horas de MP >18J/min. Sin embargo, no sólo realizamos una correlación de Pearson, sino que también hicimos una regresión lineal que nos identificó que el 62% de la variabilidad de los días de VMI podía ser explicado por las horas con MP >18J/min. Además, analizamos los días de VMI sólo en los pacientes supervivientes, para asegurarnos de que los pacientes que fallecían, y por tanto estaban menos tiempo con VMI, no alterasen los resultados.

Por tanto, a pesar de las variaciones en los métodos y poblaciones estudiadas, así como en las fórmulas utilizadas para calcular la MP, nuestros resultados subrayan la importancia de monitorizar y minimizar la MP en pacientes críticos ventilados para mejorar sus resultados clínicos. La falta de un consenso claro sobre el punto de corte exacto y la mejor manera de normalizar la MP, junto con la necesidad de considerar tanto la ventilación controlada como la asistida, destaca la necesidad de investigaciones futuras para optimizar las estrategias de ventilación y reducir el riesgo de ergotrauma.

8.3. Adherencias a las guías de práctica clínica

A pesar de los múltiples estudios demostrando los beneficios de la VM protectora en los pacientes ventilados, la adherencia a las guías de práctica clínica es baja⁷⁹⁻⁸². En nuestro estudio también hemos encontrado una baja adherencia a las guías de práctica

clínica en cuanto a la VM protectora. Respecto al primer indicador de alta resolución hemos encontrado que el 70% del tiempo que los pacientes pasan ventilados, lo hacen con un $V_t > 8 \text{ ml/kgPI}$, con una media de V_t excesivo de 8% sobre el que se debería administrar ajustado por el PI. En el segundo indicador hemos encontrado que sólo el 22,3% de los pacientes pasan >80% de su tiempo de VMI con un $V_t < 8 \text{ ml/kgPI}$. En el segundo estudio, aunque la finalidad no fue valorar la adherencia a las guías de práctica clínica, encontramos que los pacientes críticos ventilados en nuestra UCI pasan de mediana 61 horas con $V_t > 8 \text{ ml/kgPI}$ y tienen un V_t mediano de 8 (7-9) ml/kgPI , lo cual quiere decir que el 25% de los pacientes todavía se mantienen ventilados con un $V_t > 9 \text{ ml/kgPI}$. Los pacientes más hipoxémicos estaban peor ventilados con una mediana de 64 horas con $V_t > 8 \text{ ml/kgPI}$ a diferencia de los pacientes no hipoxémicos que tenían una mediana de 39 horas.

Se ha analizado cuales son los factores que predisponen a ventilar a los pacientes con V_t inadecuado, identificando entre ellos la altura, el peso, el tiempo de VMI, el RASS, el V_t inicial pautado y la procedencia del paciente ventilado desde urgencias⁷⁹. En nuestro estudio encontramos que los pacientes peor ventilados eran los más mayores, con menos altura y las mujeres de manera significativa. Además, encontramos que no había diferencias en el V_t absoluto (ml) pautado entre los pacientes bien y mal ventilados, sino que era el V_t ajustado por el PI (ml/kgPI) lo que realmente difería. Estos resultados sugieren que lo que realmente se calcula mal es el PI, probablemente en relación con el mal cálculo de la altura cuando los pacientes ingresan en la UCI¹³⁴. Que las mujeres estén peor ventiladas, probablemente esté en relación con que habitualmente tienen menos altura que los hombres. Este dato ya se había observado en otros estudios^{84,102,134-136}, encontrando, además, que tenían más riesgo de VILI de manera independiente²⁷.

Respecto a las horas totales con una DP $> 15 \text{ cmH}_2\text{O}$, teniendo en cuenta toda la población, se observó que pasaban una mediana de 18 horas con una DP $> 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ y

que tenían una mediana de DP de todo el tiempo de VMI de 13 (11-15) cmH₂O, es decir, el 25% de los pacientes, todavía tienen una mediana de DP >15cmH₂O. Dichos valores empeoran cuanto más hipoxémico está el paciente, desde 6 horas en los pacientes no hipoxémicos hasta 54 horas en los que sufren hipoxemia severa y desde DP mediana de 12cmH₂O hasta 15cmH₂O, respectivamente. En el caso de la MP, los resultados son similares. La mediana de horas de toda la población con MP >18J/min es de 16 horas, oscilando desde 11 horas en los pacientes no hipoxémicos hasta 123 horas en los de hipoxemia severa. La mediana de MP de todo el tiempo de VMI de todos los pacientes ingresados en UCI ventilados fue de 16J/min, oscilando desde 15J/min en los pacientes no hipoxémicos a 28J/min en los pacientes con hipoxemia severa. Los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 fueron los peor ventilados, con una mediana de horas con DP >15cmH₂O de 114 horas y de MP >18J/min de 199 horas y una mediana de DP de 15cmH₂O y una mediana de MP de 22J/min. El hecho de que los pacientes más hipoxémicos sean los peor ventilados, puede estar en relación con que los parámetros de mecánica ventilatoria no son tanto un objetivo a conseguir en VMI sino un reflejo de la gravedad de la enfermedad pulmonar⁴⁸.

El primer estudio se realizó con los datos obtenidos desde el 2014 al 2019 y fue publicado en 2022. El segundo estudio se realizó con los datos obtenidos desde 2015 al 2022 y está actualmente en revisión para ser publicado en una revista científica. Entre la publicación de un estudio y otro ha existido la creación de un grupo de respiratorio, que ha hecho formación, protocolos e incidencia en la VM protectora. Esto ha podido modificar la manera de ventilar a los pacientes y mejorar la adherencia a las guías de práctica clínica. Sin embargo, en los datos recogidos para el segundo estudio, están parcialmente incluidos los datos del primero, de tal manera que no podemos comparar si ha habido una mejora de la calidad asistencial. Cabe apuntar que en 2019 se sufrió una pandemia mundial por neumonía por SARS-CoV-2 que también podría haber modificado la manera de ventilar a los pacientes. En el segundo estudio se realizó un

análisis separado de este subgrupo, en el que encontramos que estos pacientes pasan una mediana de 85 horas con $V_t > 8 \text{ ml/kgPI}$ y tienen un V_t mediano de todo el tiempo de VMI de 7,9 (7,2-8,7) ml/kgPI .

Teniendo en cuenta la baja adherencia a las guías de práctica clínica, deberían presentarse nuevas maneras de mejorar la calidad asistencial en cuanto a la VM protectora se refiere. Concretamente en nuestra UCI se han instaurado en diferentes periodos de tiempo los Análisis Aleatorios de Seguridad en Tiempo Real (AASTRE) que promueven activamente la adecuación de las prácticas asistenciales de acuerdo a las guías de práctica clínica respecto al V_t recomendado para el PI del paciente. Estas rondas de seguridad han demostrado mejorar la adherencia a las guías de práctica clínica⁸⁶⁻⁸⁸. Además se están implantando unos mapas en tiempo real en las diferentes áreas de experiencia de la UCI, que alertan al clínico cuando no se están cumpliendo con los estándares de las guías de práctica clínica¹³⁷. En futuros estudios analizaremos dichos resultados según los diferentes años para poder evaluar las consecuencias de las herramientas de mejora implementadas.

8.4. Sistemas de información clínica e indicadores de calidad

Los SIC han permitido la integración de los múltiples dispositivos a pie de cama que se utilizan para la monitorización de los pacientes críticos ingresados en UCI y la extracción de dichos datos con fines organizativos y de gestión. Cheung et al¹³⁸ resaltan el impacto organizativo y clínico de integrar equipos a pie de cama en un sistema de información, destacando la mejora en la gestión de datos de pacientes. Esta integración no solo optimiza la recolección de datos, sino que también incrementa la calidad y la eficiencia de la información obtenida^{139,140}.

Nuestro grupo de investigación ya había demostrado en el 2021 que era factible la extracción automática de un conjunto mínimo de datos que permitiese el cálculo automático de diferentes indicadores de calidad con intención de tener información más fiable y obtenerla de una manera más eficiente¹¹⁵. Los estudios llevados a cabo en esta tesis doctoral no sólo corroboran que obtener los datos desde el SIC de manera automática para la evaluación de la adherencia a las guías de práctica clínica y el cálculo de indicadores es factible, sino que además propone nuevos indicadores que podrían reflejar mejor la realidad de los enfermos críticos ventilados, que no podrían ser calculados sin disposición de un SIC.

Estudios previos realizados por Sirgo et al⁸⁷ y Bodí et al⁸⁸ han evaluado la adherencia a las guías de práctica clínica a través de auditorías de seguridad en tiempo real. Sin embargo, no detectaron una adherencia tan baja a las guías de práctica clínica respecto a la VM protectora como se ha demostrado a través de la evaluación continua de datos del SIC.

La metodología de nuestros estudios demuestra que es factible extraer los datos desde el SIC y analizar los resultados clínicos de los pacientes críticos en respuesta a diversas prácticas clínicas. Aunque estos estudios se realicen de manera retrospectiva, el volumen de datos recogidos a través del SIC es significativamente mayor que el obtenido hasta ahora mediante la recolección manual, lo que incrementa la calidad de la evidencia en estos estudios. El principal problema de los datos recogidos desde el SIC es la calidad de los mismos. La UCI es un ambiente dinámico, se caracteriza por cambios rápidos en las condiciones de los pacientes, los cuales, junto con los posibles problemas de los dispositivos informáticos, complican significativamente la obtención de datos válidos y fiables. Los errores de computación, las caídas del sistema y los fallos en la transmisión de datos pueden resultar en datos incompletos o inexactos, los cuales son desafíos críticos que deben ser abordados. Sin embargo, en otro estudio también

realizado previamente por nuestro grupo de investigación demostró que ninguno de los datos evaluados recogidos desde el SIC difería de aquellos recogidos por los profesionales clínicos manualmente⁹⁷. Este acceso completo a datos de calidad de los pacientes, tanto los registrados por los profesionales como los provenientes de los dispositivos junto a la cama y los datos de laboratorio, marca la diferencia entre poder realizar estudios de investigación con potencia y calidad y crear modelos de IA válidos en el mundo real.

8.5. Modelos predictivos de inteligencia artificial

En nuestro tercer estudio hemos desarrollado, validado e implementado un modelo de IA que predice la MP que tendrá un paciente en los 15 minutos futuros, para que el médico pueda adelantarse al daño pulmonar antes de que se produzca modificando los parámetros del ventilador. Nuestro modelo mostró un 94% de acierto prediciendo si la MP que tendrá el paciente dentro de 15 minutos sobrepasará o no el punto de corte de 18J/min y un 16,94% en cambios sustanciales de la MP, un escenario en el que incluso mejoras menores en la precisión de las predicciones pueden tener un impacto significativo en los resultados de los pacientes. Además, se comparó con un modelo base, en el que se presume que la MP que el paciente tendrá dentro de 15 minutos será la misma que tiene en el momento de la predicción, reflejando la práctica clínica diaria. Nuestro modelo mostró un 20% de mejora respecto al modelo base.

Hasta ahora no se ha realizado ningún otro modelo predictivo que prediga la MP futura que tendrá un paciente con el que podamos comparar nuestros resultados. Sin embargo, si que se han realizado otros modelos predictivos con intención de mejorar la adherencia a las guías de práctica clínica en VMI¹⁴¹ y predecir aspectos clínicos en este ámbito¹⁴². Para poner en contexto, uno de los modelos similares al nuestro es el de Hagan et al¹⁴³ que predice del Vt futuro, con un 10% de precisión, o el de Gazal et al¹⁴⁴

que predice la SpO_2 10 minutos después de haber modificado los parámetros del ventilador con un AUC entre 0,54 y 0,72.

A pesar del boom de la IA en el ámbito de la medicina y en el área de críticos, el impacto real de los modelos de IA basados en grandes bases de datos ha sido debatido¹⁴⁵. La evaluación continua y la recalibración de los modelos de IA, basadas en los datos del mundo real entrantes, son pasos esenciales para garantizar la precisión y fiabilidad sostenidas. Además, es necesaria una implementación adecuada en la práctica clínica y una evaluación prospectiva rigurosa.

En el tercer artículo también se propone una metodología que incluye la visualización de la predicción del modelo para el clínico de manera ergonómica, junto a la cama del paciente y en tiempo real. Esta metodología ya ha sido publicada por nuestro grupo de investigación y ha demostrado mejorar la organización y distribución de recursos en las UCI¹³⁷. Se trata de la utilización de mapas en tiempo real por áreas de experiencia, que permiten ver al clínico en un golpe de vista las características más importantes de los pacientes, que nos permite hacernos una idea rápida de cuál es la situación en la unidad, de cara a la organización del servicio, o ver la adherencia a las guías de práctica clínica. Concretamente, el mapa de VM muestra el V_t que está realizando el paciente y el máximo que debería de recibir según el cálculo para $8ml/kgPI$. Si el paciente está siendo ventilado con un $V_t > 8ml/kgPI$ se subraya en rojo para alertar al clínico de que en ese momento no hay adherencia a las guías de práctica clínica. Los datos se recogen de manera automática y en tiempo real desde el SIC. Al igual que el V_t , en dicho mapa también vemos el valor de DP y MP, que también se colorearan en rojo si sobrepasan $>15cmH_2O$ y $> 18J/min$ respectivamente. Además, en el caso de la MP, nos mostrará, también, la MP futura dentro de 15 min que tendrá el paciente, la cual también aparecerá en rojo en caso de que vaya a sobrepasar los $18J/min$, y una flecha que indica si el valor de la MP futura subirá o bajará respecto a la MP actual.

Aunque el modelo se han entrenado y validado con los datos almacenados, y está incluido en los mapas del servicio, listo para ser visible para el clínico, no se ha validado de forma prospectiva.

Se deben realizar estudios futuros para probar este modelo en otras poblaciones, aprender de ellos, mejorar sus métricas y encontrar nuevas posibles limitaciones, así como para valorar su impacto en los resultados clínicos de manera prospectiva.

A pesar de las limitaciones mencionadas, es importante destacar que nuestro trabajo es interdisciplinario, combinando la experiencia de clínicos especializados en VMI con la de científicos de datos. Hemos desarrollado un modelo predictivo para prever la MP y hemos implementado alertas visuales en tiempo real que proporcionan a los médicos información valiosa basada en datos, permitiendo intervenciones tempranas en caso de cambios significativos en la MP. Este avance representa un paso importante hacia la optimización de la gestión de la VMI y subraya el valor de combinar la IA con el juicio clínico en la gestión de pacientes en la UCI. Hasta ahora, no se había creado un modelo predictivo con estas características.

9. LIMITACIONES

A pesar de los avances y hallazgos significativos obtenidos en esta tesis doctoral, es fundamental reconocer ciertas limitaciones que podrían haber influido en los resultados y su aplicabilidad. Estas limitaciones abarcan aspectos metodológicos, técnicos y contextuales que deben ser considerados para una interpretación adecuada de los hallazgos y para guiar futuras investigaciones.

En primer lugar, todos los estudios aquí realizados se han llevado a cabo en un único centro, el Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona, haciendo que sus resultados no sean extrapolables a otras poblaciones.

En segundo lugar, todos los estudios se han realizado con datos obtenidos de manera retrospectiva. Sin embargo, como ya se ha matizado en la discusión el gran volumen de datos obtenidos desde el SIC hace que, a pesar de su carácter retrospectivo, sean estudios con elevada calidad científica.

En tercer lugar, no pudimos seleccionar a los pacientes con SDRA según los diagnósticos codificados por los médicos porque como ya se ha comentado anteriormente, el SDRA está infradiagnosticado e infranotificado^{82,83} por lo que utilizar estos datos no era fiable. Además, la recolección de la PaO_2/FiO_2 se hace desde los valores gasométricos que se vuelcan directamente desde el gasómetro al SIC, encontrando que datos que se han descrito como arteriales son venosos en determinadas ocasiones de forma no controlada, e invalidando el uso de la PaO_2/FiO_2 para este tipo de estudios. En su lugar utilizamos la SpO_2/FiO_2 , parámetro accesible y fiable que se correlaciona aceptablemente con la PaO_2/FiO_2 ¹⁴⁶.

En cuarto lugar, no se han podido obtener los datos de la VMI de aquellos pacientes que previamente al ingreso en UCI estuvieron intubados en otras UCIs o en otros servicios, lo cual podría afectar a los resultados clínicos de los pacientes⁴⁹. Sin

embargo, en el primer estudio se incluyeron los pacientes ventilados >72 horas y en el segundo estudio >48 horas, disminuyendo el impacto de que la ventilación previa puede causar en los enfermos. Además, en el segundo estudio analizamos la procedencia de los enfermos y observamos que el 33% venían de la planta de hospitalización, 28% de urgencias y 17% de quirófano, de nuestro hospital, así pues, ninguno de los pacientes estuvo ventilado por un periodo prolongado antes de ingresar en la UCI. Solo el 14% de los pacientes provenían de otros centros.

Finalmente, después de la introducción de esta tesis doctoral, entendemos que el P-SILI, también es un factor importante a tener en cuenta, pero debido a la falta de los medios adecuados para la monitorización continua de los parámetros de VMI necesarios para valorar la Pes y la Pmusc, esto no se ha podido tener en cuenta. Sin embargo, en el segundo estudio observamos que el tiempo que nuestros pacientes pasaban en presión soporte respecto de todo el tiempo de VMI era un 29% (21-34%).

A pesar de las limitaciones antes mencionadas, todos los estudios de esta tesis están realizados a través de la extracción, carga y transformación de los datos de VMI cada 2 minutos, lo que nos ha permitido analizar un escenario real de VMI de manera continua y detallada por primera vez. Este enfoque minucioso proporciona una visión sin precedentes sobre la evolución de los parámetros ventilatorios y las respuestas clínicas de los pacientes en tiempo real. Además, como ya se ha comentado, nuestro grupo de investigación ha dedicado un esfuerzo considerable para asegurar la calidad y precisión de los datos obtenidos. Esto ha incluido la implementación de rigurosos procesos de validación y verificación de datos, así como la utilización de técnicas avanzadas de limpieza y normalización de datos para garantizar su integridad y fiabilidad. Gracias a estos esfuerzos, los resultados presentados en esta tesis no solo son robustos y reproducibles, sino que también ofrecen una base sólida para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas en el ámbito de la ventilación mecánica.

10. PERSPECTIVAS DE FUTURO

En las perspectivas futuras de esta investigación, se plantea continuar el análisis de la relación entre la MP y los resultados clínicos de los pacientes críticos, empleando nuevos enfoques metodológicos. Un aspecto clave será el uso del área bajo la curva para evaluar no solo el tiempo que los pacientes pasan con MP elevada, sino también la magnitud de dicha elevación. Además, se explorarán diferentes métodos para normalizar la MP, como el PI o la complianza pulmonar. También se realizarán estudios en las diferentes modalidades respiratorias, tanto controladas como asistidas, con intención de validar el uso de la MP en pacientes en modalidades espontáneas con el uso de los parámetros dinámicos del ventilador.

Otro foco de estudio será el daño pulmonar auto-inducido. Evaluaremos la relación de los valores de presión esofágica y la P_{0,1} (reflejo del drive respiratorio) extraídos de manera continua desde el SIC con los resultados clínicos de los pacientes críticos ventilados.

Asimismo, nos proponemos validar de manera prospectiva nuestro modelo de IA y analizar su repercusión clínica, junto con el impacto de los mapas en tiempo real. Finalmente, se buscará implementar estos modelos en diferentes poblaciones para mejorar su precisión, con el objetivo de optimizar la atención a un mayor número de pacientes.

11. CONCLUSIONES

1. El cálculo automático de los indicadores de calidad desde el SIC puede proporcionarnos una medida precisa y continua de la adherencia a las recomendaciones en la práctica clínica.
2. La adherencia a las recomendaciones en la práctica clínica sobre el Vt se asocia con menos días de VMI y de estancia en UCI.
3. El número de horas totales con una MP $>18\text{J}/\text{min}$ se asocia con la mortalidad en los pacientes críticos ventilados.
4. Nuestro SIC nos ha permitido desarrollar e integrar un modelo predictivo de MP que ayudará al clínico en el ajuste de los parámetros de VMI para evitar el VILI antes de que ocurra. Futuros estudios deberán realizarse para evaluar de manera prospectiva el modelo predictivo de MP propuesto en esta tesis doctoral.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez A, Trefler S, Yébenes JC, y Bodí M. (2016). Estructura y función del pulmón: visión fisiopatológica. En Ventilación mecánica. Fisiopatología respiratoria aplicada (pp. 3-10). Ediciones Journal.
2. Janeiro D, de Miguel SH, y Gordo F. (2016). Estados que condicionan la disminución de la distensibilidad o el aumento de la resistencia respiratoria como mecanismos de falla respiratoria. En Ventilación mecánica. Fisiopatología respiratoria aplicada (pp. 70-80). Ediciones Journal.
3. Molina R y Gordo F. (2016). Fisiología de la ventilación espontánea: control de la respiración. En Ventilación mecánica. Fisiopatología respiratoria aplicada (pp. 43-51). Ediciones Journal.
4. West JB y Luks AM. (2016). Estructura y función. Como la arquitectura pulmonar contribuye a su función. En Fisiología respiratoria (pp. 1-13). Walters Kluwer.
5. Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med.* 2020 Apr;46(4):606-618. doi: 10.1007/s00134-020-05942-6. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32016537; PMCID: PMC7224136.
6. West JB y Luks AM. (2016). Mecánica de la respiración. Cómo se sostienen y se mueven los pulmones. En Fisiología respiratoria (pp. 109-141). Walters Kluwer.
7. Plotnikow GA y Gogniat E. Músculos respiratorio: conceptos claves de la fisiología. En Ventilación mecánica. Fisiopatología respiratoria aplicada (pp. 11-16). Ediciones Journal.
8. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2126-36. doi: 10.1056/NEJMra1208707. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014 Apr 24;370(17):1668-9. PMID: 24283226.
9. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F et al; PLUG Working Group (Acute Respiratory Failure Section of the European Society of Intensive Care Medicine). The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory

- failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Mar 1;189(5):520-31. doi: 10.1164/rccm.201312-2193CI. PMID: 24467647.
10. Jonkman AH, Telias I, Spinelli E, Akoumianaki E, Piquilloud L. The oesophageal balloon for respiratory monitoring in ventilated patients: updated clinical review and practical aspects. *Eur Respir Rev.* 2023 May 17;32(168):220186. doi: 10.1183/16000617.0186-2022. PMID: 37197768; PMCID: PMC10189643.
 11. Abarcas B, Vargas J y Garcia J. Características de la ventilación mecánica invasiva en COVID-19 para médicos no especialistas. *Rev Chil Anest.* 2020;49:504-413. Doi: 10.25237/revchilanestv49n04.06.
 12. Modesto I, Alapont V, Aguar Carrascosa M, Medina Villanueva A. Stress, strain and mechanical power: Is material science the answer to prevent ventilator induced lung injury? *Med Intensiva (Engl Ed).* 2019 Apr;43(3):165-175. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2018.06.008. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30409677.
 13. Protti A, Cressoni M, Santini A, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 May 15;183(10):1354-62. doi: 10.1164/rccm.201010-1757OC. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jan 1;185(1):115. PMID: 21297069.
 14. González-López A, García-Prieto E, Batalla-Solís E, et al. Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2012 Feb;38(2):240-7. doi: 10.1007/s00134-011-2403-1. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22109653.
 15. Protti A, Andreis DT, Monti M, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med.* 2013 Apr;41(4):1046-55. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827417a6. PMID: 23385096.
 16. Claverias L, de Mendoza D y Fernandez E. (2014). Fisiopatología de la lesión. Pulmonar aguda y del síndrome de distrés respiratorio agudo. En *Medicina Intensiva. Bases fisiopatológicas del tratamiento* (pp. 128-131). Ediciones Journal.

17. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med.* 2017 Jul;5(14):286. doi: 10.21037/atm.2017.07.08. PMID: 28828361; PMCID: PMC5537108.
18. Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, Wilson RS, Laver MB. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1973 Jul-Aug;1(4):181-6. doi: 10.1097/00003246-197307000-00001. PMID: 4587509.
19. Murias G, Nin N y Bruhn A. (2016). Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica invasiva. En *Ventilación mecánica. Fisiopatología respiratoria aplicada* (pp. 175-180). Ediciones Journal.
20. Magret M, Rodríguez A y Martín-Loeches I. (2016). Efectos fisiológicos de la ventilación mecánica invasiva protectora. En *Ventilación mecánica. Fisiopatología respiratoria aplicada* (pp. 181-186). Ediciones Journal.
21. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 May 1;195(9):1253-1263. doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST.
22. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988 May;137(5):1159-64. doi: 10.1164/ajrccm/137.5.1159. PMID: 3057957.
23. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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 May 4;342(18):1301-8. doi: 10.1056/NEJM200005043421801. PMID: 10793162.

24. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med.* 2005 Jun;31(6):776-84. doi: 10.1007/s00134-005-2627-z. Epub 2005 Apr 6. PMID: 15812622.
25. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(1):R1. doi: 10.1186/cc8230. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20055989; PMCID: PMC2875503.
26. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, et al; PROVE Network Investigators. Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Anesthesiology.* 2015 Jul;123(1):66-78. doi: 10.1097/ALN.0000000000000706. PMID: 25978326.
27. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2004 Sep;32(9):1817-24. doi: 10.1097/01.ccm.0000133019.52531.30. PMID: 15343007.
28. Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ, et al. Effect of Lowering Vt on Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome Varies with Respiratory System Elastance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Jun 1;203(11):1378-1385. doi: 10.1164/rccm.202009-3536OC. PMID: 33439781.
29. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG; ARDS Clinical Trials Network. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Nov 15;172(10):1241-5. doi: 10.1164/rccm.200501-048CP. Epub 2005 Aug 4. PMID: 16081547; PMCID: PMC2718413.
30. Talmor D, Sarge T, O'Donnell CR, et al. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1389-94.

- doi: 10.1097/01.CCM.0000215515.49001.A2. PMID: 16540960; PMCID: PMC2278169.
31. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13;359(20):2095-104. doi: 10.1056/NEJMoa0708638. Epub 2008 Nov 11. PMID: 19001507; PMCID: PMC3969885.
 32. Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D. Mortality and pulmonary mechanics in relation to respiratory system and transpulmonary driving pressures in ARDS. *Intensive Care Med*. 2016 Aug;42(8):1206-13. doi: 10.1007/s00134-016-4403-7. Epub 2016 Jun 18. PMID: 27318943.
 33. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 15;178(4):346-55. doi: 10.1164/rccm.200710-1589OC. Epub 2008 May 1. PMID: 18451319.
 34. Papazian L, Aubron C, Brochard L, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019 Jun 13;9(1):69. doi: 10.1186/s13613-019-0540-9. PMID: 31197492; PMCID: PMC6565761.
 35. Gattinoni L, Tonetti T, Quintel M. Regional physiology of ARDS. *Crit Care*. 2017 Dec 28;21(Suppl 3):312. doi: 10.1186/s13054-017-1905-9. PMID: 29297365; PMCID: PMC5751536.
 36. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970;28:596- 608
 37. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jan 15;189(2):149-58. doi: 10.1164/rccm.201308-1567OC. PMID: 24261322.
 38. Cressoni M, Chiurazzi C, Gotti M, et al. Lung inhomogeneities and time course of ventilator-induced mechanical injuries. *Anesthesiology*. 2015 Sep;123(3):618-27. doi: 10.1097/ALN.0000000000000727. PMID: 26049554.

39. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1974 Nov;110(5):556-65. doi: 10.1164/arrd.1974.110.5.556. PMID: 4611290.
40. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004 Jul 22;351(4):327-36. doi: 10.1056/NEJMoa032193. PMID: 15269312.
41. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008 Feb 13;299(6):637-45. doi: 10.1001/jama.299.6.637. PMID: 18270352.
42. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008 Feb 13;299(6):646-55. doi: 10.1001/jama.299.6.646. PMID: 18270353.
43. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010 Mar 3;303(9):865-73. doi: 10.1001/jama.2010.218. PMID: 20197533.
44. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, et al; Open Lung Approach Network. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2016 Jan;44(1):32-42. doi: 10.1097/CCM.0000000000001383. PMID: 26672923.
45. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators; Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira

- LN, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 10;318(14):1335-1345. doi: 10.1001/jama.2017.14171. PMID: 28973363; PMCID: PMC5710484.
46. Guo L, Xie J, Huang Y, Pan C, Yang Y, Qiu H, Liu L. Higher PEEP improves outcomes in ARDS patients with clinically objective positive oxygenation response to PEEP: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2018 Nov 17;18(1):172. doi: 10.1186/s12871-018-0631-4. PMID: 30447683; PMCID: PMC6240288.
47. Bime C, Fiero M, Lu Z, Oren E, Berry CE, Parthasarathy S, Garcia JGN. High Positive End-Expiratory Pressure Is Associated with Improved Survival in Obese Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Med*. 2017 Feb;130(2):207-213. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.029. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27984004; PMCID: PMC5839112.
48. Buggedo G, Retamal J, Bruhn A. Does the use of high PEEP levels prevent ventilator-induced lung injury? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017 Apr-Jun;29(2):231-237. doi: 10.5935/0103-507X.20170032. PMID: 28977263; PMCID: PMC5496758.
49. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Mar 15;181(6):578-86. doi: 10.1164/rccm.200905-0787OC. Epub 2009 Nov 12. PMID: 19910610.
50. Mauri T. Personalized Positive End-Expiratory Pressure and Tidal Volume in Acute Respiratory Distress Syndrome: Bedside Physiology-Based Approach. *Crit Care Explor*. 2021 Jul 13;3(7):e0486. doi: 10.1097/CCE.0000000000000486. PMID: 34278316; PMCID: PMC8280087.

51. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747-55. doi: 10.1056/NEJMsa1410639. PMID: 25693014.
52. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM; investigators of the Acurasys and Proseva trials. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016 Nov 29;20(1):384. doi: 10.1186/s13054-016-1556-2. PMID: 27894328; PMCID: PMC5126997
53. Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, et al; Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification and Therapies for ARDS (SIESTA) Investigators Network. A Quantile Analysis of Plateau and Driving Pressures: Effects on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Lung-Protective Ventilation. *Crit Care Med*. 2017 May;45(5):843-850. doi: 10.1097/CCM.0000000000002330. PMID: 28252536
54. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, et al; PROVE Network Investigators. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med*. 2016 Apr;4(4):272-80. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00057-6. Epub 2016 Mar 4. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2016 Jun;4(6):e34. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30026-1. PMID: 26947624.
55. Fuller BM, Page D, Stephens RJ, et al. Pulmonary Mechanics and Mortality in Mechanically Ventilated Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Cohort Study. *Shock*. 2018 Mar;49(3):311-316. doi: 10.1097/SHK.0000000000000977. PMID: 28846571; PMCID: PMC5809252.
56. Chang HC, Ho CH, Kung SC, et al. Maintenance of low driving pressure in patients with early acute respiratory distress syndrome significantly affects

- outcomes. *Respir Res.* 2021 Dec 15;22(1):313. doi: 10.1186/s12931-021-01912-8. PMID: 34911557; PMCID: PMC8672606.
57. Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, Cressoni M. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Crit Care.* 2016 Aug 22;20:276. doi: 10.1186/s13054-016-1446-7. PMID: 27545828; PMCID: PMC4993008.
58. Hotchkiss JR Jr, Blanch L, Murias G, et al. Effects of decreased respiratory frequency on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Feb;161(2 Pt 1):463-8. doi: 10.1164/ajrccm.161.2.9811008. PMID: 10673186.
59. Rich PB, Douillet CD, Hurd H, Boucher RC. Effect of ventilatory rate on airway cytokine levels and lung injury. *J Surg Res.* 2003 Jul;113(1):139-45. doi: 10.1016/s0022-4804(03)00195-1. PMID: 12943823.
60. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, et al. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology.* 2016 May;124(5):1100-8. doi: 10.1097/ALN.0000000000001056. PMID: 26872367
61. Vaporidi K, Voloudakis G, Priniannakis G, et al. Effects of respiratory rate on ventilator-induced lung injury at a constant PaCO₂ in a mouse model of normal lung. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4):1277-83. doi: 10.1097/CCM.0b013e318169f30e. PMID: 18379255.
62. Retamal J, Borges JB, Bruhn A, et al. High respiratory rate is associated with early reduction of lung edema clearance in an experimental model of ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016 Jan;60(1):79-92. doi: 10.1111/aas.12596. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26256848.
63. Rich PB, Reickert CA, Sawada S, et al. Effect of rate and inspiratory flow on ventilator-induced lung injury. *J Trauma.* 2000 Nov;49(5):903-11. doi: 10.1097/00005373-200011000-00019. PMID: 11086784.
64. Protti A, Maraffi T, Milesi M, et al. Role of Strain Rate in the Pathogenesis of Ventilator-Induced Lung Edema. *Crit Care Med.* 2016 Sep;44(9):e838-45. doi: 10.1097/CCM.0000000000001718. PMID: 27054894.

65. Maeda Y, Fujino Y, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Nishimura M. Effects of peak inspiratory flow on development of ventilator-induced lung injury in rabbits. *Anesthesiology*. 2004 Sep;101(3):722-8. doi: 10.1097/00000542-200409000-00021. PMID: 15329597.
66. Marini JJ. Strain Rate and Cycling Frequency-The "Dynamic Duo" of Injurious Tidal Stress. *Crit Care Med*. 2016 Sep;44(9):1800-1. doi: 10.1097/CCM.0000000000001785. PMID: 27526007.
67. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1567-1575. doi: 10.1007/s00134-016-4505-2. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27620287.
68. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Crit Care*. 2017 Jul 12;21(1):183. doi: 10.1186/s13054-017-1750-x. PMID: 28701178; PMCID: PMC5508674.
69. Neto AS, Deliberato RO, Johnson AEW, et al; PROVE Network Investigators. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med*. 2018 Nov;44(11):1914-1922. doi: 10.1007/s00134-018-5375-6. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30291378.
70. Parhar KKS, Zjadewicz K, Soo A, et al. Epidemiology, Mechanical Power, and 3-Year Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Using Standardized Screening. An Observational Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Oct;16(10):1263-1272. doi: 10.1513/AnnalsATS.201812-910OC. PMID: 31247145; PMCID: PMC6812172.
71. Schuijt MTU, Schultz MJ, Paulus F, Serpa Neto A; PRoVENT-COVID Collaborative Group. Association of intensity of ventilation with 28-day mortality in COVID-19 patients with acute respiratory failure: insights from the PRoVENT-COVID study. *Crit Care*. 2021 Aug 6;25(1):283. doi: 10.1186/s13054-021-03710-6. PMID: 34362415; PMCID: PMC8343355

72. Azizi BA, Munoz-Acuna R, Suleiman A, et al. Mechanical power and 30-day mortality in mechanically ventilated, critically ill patients with and without Coronavirus Disease-2019: a hospital registry study. *J Intensive Care*. 2023 Apr 6;11(1):14. doi: 10.1186/s40560-023-00662-7. PMID: 37024938; PMCID: PMC10077655.
73. Karalpillai D, Weinberg L, Neto A S, et al. Intra-operative ventilator mechanical power as a predictor of postoperative pulmonary complications in surgical patients: A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2022 Jan 1;39(1):67-74. doi: 10.1097/EJA.0000000000001601. PMID: 34560687; PMCID: PMC8654268.
74. Moraes L, Silva PL, Thompson A, et al. Impact of Different Tidal Volume Levels at Low Mechanical Power on Ventilator-Induced Lung Injury in Rats. *Front Physiol*. 2018 Apr 4;9:318. doi: 10.3389/fphys.2018.00318. PMID: 29670537; PMCID: PMC5893648.
75. Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, et al; ARDS Clinical Practice Guideline 2021 committee from the Japanese Society of Intensive Care Medicine, the Japanese Respiratory Society, and the Japanese Society of Respiratory Care Medicine. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. *J Intensive Care*. 2022 Jul 8;10(1):32. doi: 10.1186/s40560-022-00615-6. PMID: 35799288; PMCID: PMC9263056.
76. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al; European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023 Jul;49(7):727-759. doi: 10.1007/s00134-023-07050-7. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37326646; PMCID: PMC10354163.
77. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020 Jun;48(6):e440-e469. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363. PMID: 32224769; PMCID: PMC7176264.

78. Gattinoni L, Tonetti T, Quintel M. Intensive care medicine in 2050: ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med.* 2018 Jan;44(1):76-78. doi: 10.1007/s00134-017-4770-8. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28331959.
79. Sjoding M, Iwashyna TJ. Care for ARDS in 2016: room to improve. *Lancet Respir Med.* 2016 Dec;4(12):936-937. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30372-1. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27890497.
80. Martin DC, Richards GN. Predicted body weight relationships for protective ventilation - unisex proposals from pre-term through to adult. *BMC Pulm Med.* 2017 May 23;17(1):85. doi: 10.1186/s12890-017-0427-1. PMID: 28535820; PMCID: PMC5442651.
81. Gao CA, Howard FM, Siner JM, Candido TD, Ferrante LE. Lung-Protective Ventilation Over 6 Years at a Large Academic Medical Center: An Evaluation of Trends, Adherence, and Perceptions of Benefit. *Crit Care Explor.* 2021 Jan 8;3(1):e0325. doi: 10.1097/CCE.0000000000000325. PMID: 33458691; PMCID: PMC7803935.
82. Knighton AJ, Kean J, Wolfe D, et al. Multi-factorial barriers and facilitators to high adherence to lung-protective ventilation using a computerized protocol: a mixed methods study. *Implement Sci Commun.* 2020;1(1):67. doi: 10.1186/s43058-020-00057-x. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32835225; PMCID: PMC7385713.
83. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):788-800. doi: 10.1001/jama.2016.0291. Erratum in: *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):350. doi: 10.1001/jama.2016.6956. Erratum in: *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):350. doi: 10.1001/jama.2016.9558. PMID: 26903337.
84. Weiss CH, Baker DW, Weiner S, et al. Low Tidal Volume Ventilation Use in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2016 Aug;44(8):1515-22. doi: 10.1097/CCM.0000000000001710. PMID: 27035237; PMCID: PMC4949102.

85. Writing Group for the CHECKLIST-ICU Investigators and the Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet); Cavalcanti AB, Bozza FA, Machado FR, et al. Effect of a Quality Improvement Intervention With Daily Round Checklists, Goal Setting, and Clinician Prompting on Mortality of Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1480-90. doi: 10.1001/jama.2016.3463. PMID: 27115264.
86. Bodí M, Olona M, Martín MC, et al. Feasibility and utility of the use of real time random safety audits in adult ICU patients: a multicentre study. *Intensive Care Med*. 2015 Jun;41(6):1089-98. doi: 10.1007/s00134-015-3792-3. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25869404.
87. Sirgo Rodríguez G, Olona Cabases M, Martín Delgado MC, Esteban Rebol F, Pobo Peris A, Bodí Saera M; ART-SACC study experts. Audits in real time for safety in critical care: definition and pilot study. *Med Intensiva*. 2014 Nov;38(8):473-82. doi: 10.1016/j.medin.2013.11.008. Epub 2014 Feb 5. PMID: 24508337.
88. Bodí M, Oliva I, Martín MC, et al. Impact of random safety analyses on structure, process and outcome indicators: multicentre study. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):23. doi: 10.1186/s13613-017-0245-x. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28247300; PMCID: PMC5331020.
89. Bourdeaux CP, Birnie K, Trickey A, et al. Evaluation of an intervention to reduce tidal volumes in ventilated ICU patients. *Br J Anaesth*. 2015 Aug;115(2):244-51. doi: 10.1093/bja/aev110. Epub 2015 May 15. PMID: 25979150.
90. Herasevich V, Tsapenko M, Kojicic M, et al. Limiting ventilator-induced lung injury through individual electronic medical record surveillance. *Crit Care Med*. 2011 Jan;39(1):34-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fa4184. PMID: 20959788.
91. Burstin H, Leatherman S, Goldmann D. The evolution of health-care quality measurement in the United States. *J Intern Med*. 2016;279:154-9, <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12471>.

92. SEMICYUC. Quality indicators in critically ill patients; 2017 update.
<https://semicyuc.org/wpcontent/uploads/2007/04/2017>.
93. Urner M, Jüni P, Hansen B, Wettstein MS, Ferguson ND, Fan E. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep;8(9):905-913. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30325-8. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32735841; PMCID: PMC7906666.
94. Panzer RJ, Gitomer RS, Greene WH, Webster PR, Landry KR, Riccobono CA. Increasing demands for quality measurement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310:1971-80, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.282047>.
95. Salluh JIF, Chiche JD, Reis CE, Soares M. New perspectives to improve critical care benchmarking. *Ann Intensive Care*. 2018;8:18-20, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-018-0363-0>.
96. Sjoding MW, Gong MN, Haas CF, Iwashyna TJ. Evaluating delivery of low tidal volume ventilation in six ICUs using electronic health record data. *Crit Care Med*. 2019;47:56-61, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003469>.
97. Sirgo G, Esteban F, Gómez J, Moreno G, Rodríguez A, Blanch L, et al. Validation of the ICUDaMa tool for automatically extracting variables for a minimum dataset and quality indicators: The importance of data quality assessment. *Int J Med Inform*. 2018;112:166-72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2018.02.007>.
98. Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, et al. Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis. *Critical care medicine* 2015;43(10):2155–2163.
99. Zhang Z, Zheng B, Liu N, Ge H, Hong Y. Mechanical power normalized to predicted body weight as a predictor of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2019 Jun;45(6):856-864. doi: 10.1007/s00134-019-05627-9. Epub 2019 May 6. PMID: 31062050.

100. Zhu Y, Peng W, Zhen S, Jiang X. Mechanical power normalized to predicted body weight is associated with mortality in critically ill patients: a cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2021 Nov 10;21(1):278. doi: 10.1186/s12871-021-01497-1. PMID: 34753416; PMCID: PMC8578006.
101. Coppola S, Caccioppola A, Froio S, et al. Effect of mechanical power on intensive care mortality in ARDS patients. *Crit Care.* 2020 May 24;24(1):246. doi: 10.1186/s13054-020-02963-x. PMID: 32448389; PMCID: PMC7245621.
102. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jan 15;191(2):177-85. doi: 10.1164/rccm.201409-1598OC. PMID: 25478681; PMCID: PMC4347437.
103. Ghassemi M, Celi LA, Stone DJ. State of the art review: the data revolution in critical care. *Crit Care.* 2015 Mar 16;19(1):118. doi: 10.1186/s13054-015-0801-4. PMID: 25886756; PMCID: PMC4361206.
104. Herasevich V, Yilmaz M, Khan H, Hubmayr RD, Gajic O. Validation of an electronic surveillance system for acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2009 Jun;35(6):1018-23. doi: 10.1007/s00134-009-1460-1. Epub 2009 Mar 12. PMID: 19280175; PMCID: PMC2730460.
105. Koenig HC, Finkel BB, Khalsa SS, et al. Performance of an automated electronic acute lung injury screening system in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2011 Jan;39(1):98-104. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181feb4a0. PMID: 20959782.
106. Cosgriff CV, Celi LA, Stone DJ. Critical Care, Critical Data. *Biomed Eng Comput Biol.* 2019 Jun 12;10:1179597219856564. doi: 10.1177/1179597219856564. PMID: 31217702; PMCID: PMC6563388.
107. Mamandipoor B, Frutos-Vivar F, Peñuelas O, et al. Machine learning predicts mortality based on analysis of ventilation parameters of critically ill

- patients: multi-centre validation. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021 May 7;21(1):152. doi: 10.1186/s12911-021-01506-w. PMID: 33962603; PMCID: PMC8102841.
108. Hou N, Li M, He L, et al. Predicting 30-days mortality for MIMIC-III patients with sepsis-3: a machine learning approach using XGboost. *J Transl Med.* 2020 Dec 7;18(1):462. doi: 10.1186/s12967-020-02620-5. PMID: 33287854; PMCID: PMC7720497.
109. Li F, Xin H, Zhang J, Fu M, Zhou J, Lian Z. Prediction model of in-hospital mortality in intensive care unit patients with heart failure: machine learning-based, retrospective analysis of the MIMIC-III database. *BMJ Open.* 2021 Jul 23;11(7):e044779. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044779. PMID: 34301649; PMCID: PMC8311359.
110. Parreco J, Hidalgo A, Parks JJ, Kozol R, Rattan R. Using artificial intelligence to predict prolonged mechanical ventilation and tracheostomy placement. *J Surg Res.* 2018 Aug;228:179-187. doi: 10.1016/j.jss.2018.03.028. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29907209.
111. Martin DC, Richards GN. Predicted body weight relationships for protective ventilation - unisex proposals from pre-term through to adult. *BMC Pulm Med.* 2017;17:1-13, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-017-0427-1>.
112. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-29. PMID: 3928249.
113. Vincent, J. L., Moreno, R., & Takala, J. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707-710. doi: 10.1007/BF01709751. PMID: 8844239.
114. Wick KD, Matthay MA, Ware LB. Pulse oximetry for the diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2022

- Nov;10(11):1086-1098. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00058-3. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36049490; PMCID: PMC9423770.
115. Bodí M, Claverias L, Esteban F, et al. Automatic generation of minimum dataset and quality indicators from data collected routinely by the clinical information system in an intensive care unit. *Int J Med Inform.* 2021 Jan;145:104327. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104327. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33220573.
116. Mojioli F, Pozzi M, Bianzina S et al. Automatic monitoring of plateau and driving pressure during pressure and volume controlled ventilation. *Intensive Care Medicine Experimental* 2015, 3(Suppl 1):A998
117. Bugedo G, Retamal J, Bruhn A. Does the use of high PEEP levels prevent ventilator-induced lung injury? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017 Apr-Jun;29(2):231-237. doi: 10.5935/0103-507X.20170032. PMID: 28977263; PMCID: PMC5496758.
118. Xie J, Jin F, Pan C, et al. The effects of low tidal ventilation on lung strain correlate with respiratory system compliance. *Crit Care.* 2017 Feb 3;21(1):23. doi: 10.1186/s13054-017-1600-x. PMID: 28159013; PMCID: PMC5291981.
119. Writing Group for the PReVENT Investigators; Simonis FD, Serpa Neto A, Binnekade JM, Braber A, et al. Effect of a Low vs Intermediate Tidal Volume Strategy on Ventilator-Free Days in Intensive Care Unit Patients Without ARDS: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Nov 13;320(18):1872-1880. doi: 10.1001/jama.2018.14280. PMID: 30357256; PMCID: PMC6248136
120. Serpa Neto A, Nagtzaam L, Schultz MJ. Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: a systematic translational review and meta-analysis. *Curr Opin Crit Care.* 2014 Feb;20(1):25-32. doi: 10.1097/MCC.000000000000044. PMID: 24275571.
121. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci Mde O, Damasceno MC, Schultz MJ. Association between use of

- lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Oct 24;308(16):1651-9. doi: 10.1001/jama.2012.13730. PMID: 23093163.
122. Schultz MJ, Haitsma JJ, Slutsky AS, Gajic O. What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury? *Anesthesiology*. 2007 Jun;106(6):1226-31. doi: 10.1097/01.anes.0000267607.25011.e8. PMID: 17525599.
123. Rubenfeld GD, Cooper C, Carter G, Thompson BT, Hudson LD. Barriers to providing lung-protective ventilation to patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2004 Jun;32(6):1289-93. doi: 10.1097/01.ccm.0000127266.39560.96. PMID: 15187508.
124. Lellouche F, Lipes J. Prophylactic protective ventilation: lower tidal volumes for all critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2013 Jan;39(1):6-15. doi: 10.1007/s00134-012-2728-4. Epub 2012 Oct 30. PMID: 23108608.
125. Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Power to mechanical power to minimize ventilator-induced lung injury? *Intensive Care Med Exp*. 2019 Jul 25;7(Suppl 1):38. doi: 10.1186/s40635-019-0243-4. PMID: 31346828; PMCID: PMC6658623
126. Collino F, Rapetti F, Vasques F, et al. Positive End-expiratory Pressure and Mechanical Power. *Anesthesiology*. 2019 Jan;130(1):119-130. doi: 10.1097/ALN.0000000000002458. PMID: 30277932.
127. Xie Y, Yan Y, Shi J, Luo J, Wang Y, Chen H, Li X. Elastic power, a novel predictor of the severity and prognosis of ARDS. *J Crit Care*. 2023 Dec;78:154380. doi: 10.1016/j.jcrc.2023.154380. Epub 2023 Jul 20. PMID: 37480658.
128. Becher T, van der Staay M, Schädler D, Frerichs I, Weiler N. Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation. *Intensive Care Med*.

- 2019 Sep;45(9):1321-1323. doi: 10.1007/s00134-019-05636-8. Epub 2019 May 17
129. Chiumello D, Gotti M, Guanziroli M, et al. Bedside calculation of mechanical power during volume- and pressure-controlled mechanical ventilation. *Crit Care*. 2020 Jul 11;24(1):417. doi: 10.1186/s13054-020-03116-w. PMID: 32653011; PMCID: PMC7351639
130. Santini A, Votta E, Protti A, Mezidi M, Guérin C. Driving airway pressure: should we use a static measure to describe a dynamic phenomenon? *Intensive Care Med*. 2017 Oct;43(10):1544-1545. doi: 10.1007/s00134-017-4850-9. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28573391.
131. Tawfik P, Syed MKH, Elmufdi FS, Evans MD, Dries DJ, Marini JJ. Static and Dynamic Measurements of Compliance and Driving Pressure: A Pilot Study. *Front Physiol*. 2022 Feb 4;13:773010. doi: 10.3389/fphys.2022.773010. PMID: 35185610; PMCID: PMC8854783.
132. Hess DR. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. *Respir Care*. 2014 Nov;59(11):1773-94. doi: 10.4187/respcare.03410. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25336536.
133. Schuijt MTU, Hol L, Nijbroek SG, et al. Associations of dynamic driving pressure and mechanical power with postoperative pulmonary complications- posthoc analysis of two randomised clinical trials in open abdominal surgery. *EClinicalMedicine*. 2022 Apr 16;47:101397. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101397. PMID: 35480074; PMCID: PMC9035701.
134. Short B, Serra A, Tariq A, et al. Implementation of lung protective ventilation order to improve adherence to low tidal volume ventilation: A RE-AIM evaluation. *J Crit Care*. 2021 Jun;63:167-174. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.09.013. Epub 2020 Sep 20. PMID: 33004237; PMCID: PMC7979571.
135. Walkey AJ, Wiener RS. Risk factors for underuse of lung-protective ventilation in acute lung injury. *J Crit Care*. 2012 Jun;27(3):323.e1-9. doi:

- 10.1016/j.jcrc.2011.06.015. Epub 2011 Aug 19. PMID: 21855285; PMCID: PMC3223550.
136. McNicholas BA, Madotto F, Pham T, et al; LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. Demographics, management and outcome of females and males with acute respiratory distress syndrome in the LUNG SAFE prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2019 Oct 17;54(4):1900609. doi: 10.1183/13993003.00609-2019. PMID: 31346004.
137. Claverías L, Gómez J, Rodríguez A, Albiol J, Esteban F, Bodí M. Support to the organization of the Intensive Care Units during the pandemic through maps created from the Clinical Information Systems. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;45(1):59-61. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2020.08.006. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33020015; PMCID: PMC7531993.
138. Cheung A, van Velden FH, Lagerburg V, Minderman N. The organizational and clinical impact of integrating bedside equipment to an information system: a systematic literature review of patient data management systems (PDMS). *Int J Med Inform*. 2015 Mar;84(3):155-65. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2014.12.002. Epub 2015 Jan 3. PMID: 25601332.
139. Salluh JIF, Soares M, Keegan MT. Understanding intensive care unit benchmarking. *Intensive Care Med*. 2017 Nov;43(11):1703-1707. doi: 10.1007/s00134-017-4760-x. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28299398
140. Dziadzko MA, Thongprayoon C, Ahmed A, et al. Automatic quality improvement reports in the intensive care unit: One step closer toward meaningful use. *World J Crit Care Med*. 2016 May 4;5(2):165-70. doi: 10.5492/wjccm.v5.i2.165. PMID: 27152259; PMCID: PMC4848159.
141. Peine A, Hallawa A, Bickenbach J, et al. Development and validation of a reinforcement learning algorithm to dynamically optimize mechanical ventilation in critical care. *NPJ Digit Med*. 2021 Feb 19;4(1):32. doi: 10.1038/s41746-021-00388-6. PMID: 33608661; PMCID: PMC7895944.

142. Ossai CI, Wickramasinghe N. Intelligent decision support with machine learning for efficient management of mechanical ventilation in the intensive care unit - A critical overview. *Int J Med Inform.* 2021 Jun;150:104469. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2021.104469. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33906020.
143. Hagan R, Gillan CJ, Spence I, McAuley D, Shyamsundar M. Comparing regression and neural network techniques for personalized predictive analytics to promote lung protective ventilation in Intensive Care Units. *Comput Biol Med.* 2020 Nov;126:104030. doi: 10.1016/j.compbimed.2020.104030. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33068808; PMCID: PMC7543875.
144. Ghazal S, Sauthier M, Brossier D, Bouachir W, Jouvét PA, Noumeir R. Using machine learning models to predict oxygen saturation following ventilator support adjustment in critically ill children: A single center pilot study. *PLoS One.* 2019 Feb 20;14(2):e0198921. doi: 10.1371/journal.pone.0198921. PMID: 30785881; PMCID: PMC6382156.
145. Wardi G, Owens R, Josef C, Malhotra A, Longhurst C, Nemati S. Bringing the Promise of Artificial Intelligence to Critical Care: What the Experience With Sepsis Analytics Can Teach Us. *Crit Care Med.* 2023 Aug 1;51(8):985-991. doi: 10.1097/CCM.0000000000005894. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37098790; PMCID: PMC10335736.
146. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest.* 2007 Aug;132(2):410-7. doi: 10.1378/chest.07-0617. Epub 2007 Jun 15. PMID: 17573487.

