



TESIS DOCTORAL
DOCTORADO EN MEDICINA
UNIVERSIDAD DE VALENCIA
Programa de Doctorado 3139 Medicina
(RD99/2011)

PAPEL DE LA VENTILACION MECANICA NO INVASIVA EN NEUMONIA GRAVE POR SARS-CoV-2

Doctorando: Héctor Hernández Garcés
Directores: Dr. José Ferreres Franco y Dr. Alberto Belenguer Muncharaz

Mayo de 2023
Valencia

Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Valencia
Programa de doctorado 3139



Papel de la ventilación mecánica no invasiva en neumonía grave por SARS-CoV-2

Doctorando:

Héctor Hernández Garcés

Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia

Directores de Tesis:

José Ferreres Franco* y Alberto Belenguer Muncharaz**

*Profesor Asociado Medicina. Departamento de Medicina, Universidad de Valencia.

Jefe de Sección Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

**Profesor Asociado Unidad predepartamental Medicina. Universitat Jaume I Castelló de la Plana.

Jefe de Sección Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia.

El Dr. José Ferreres Franco y el Dr. Alberto Belenguer Muncharaz HACEN CONSTAR que el presente trabajo, titulado **“Papel de la ventilación mecánica no invasiva en la neumonía grave por SARS-CoV-2”**, que presenta Héctor Hernández Garcés para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección y reúne las condiciones necesarias para ser defendida delante del Tribunal correspondiente.

Los directores de la tesis doctoral:

Dr. José Ferreres Franco

Dr. Alberto Belenguer Muncharaz

Valencia, Mayo de 2023

DEDICATORIA

A todas las personas que ingresan en los servicios de Medicina Intensiva.

A los familiares que sufrieron durante la pandemia la incertidumbre, entre cuatro paredes, pendientes de una llamada de teléfono.

A mi padre y mi madre por confiar en mí, por apostar todo y por luchar para permitirme ser lo que quisiera ser. Porque todo fue, es y será gracias a ellos.

A mi pareja Lucía y mis hijos, por acompañarme en este camino y ayudarme a “sentir” la vida.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral no hubiera visto la luz sin la ayuda de mis dos directores de tesis, piezas centrales de este proyecto:

El Doctor Jose Ferreres, sabe muy bien la dureza del trabajo que se desarrolla en nuestras unidades. Gracias por ver viable el proyecto desde el primer momento, por animarme, por tu refuerzo positivo y por tu esfuerzo en conseguir un trabajo de calidad. Tus sabias y meticulosas observaciones me han mejorado y han hecho posible este trabajo.

El Doctor Alberto Belenguer. Pocas personas te hacen cambiar el prisma a través del cual miras. Gracias por dejarme crecer a tu lado, por tu infatigable trabajo, por no bajar nunca los brazos, por la lucha contracorriente. Este proyecto no se entiende sin ti. Por muchos otros que vengan.

No puedo olvidarme de mis compañeros del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, y en especial a mi jefe Rafael Zaragoza, el cual ha amparado y abrazado este proyecto. Gracias por animarme a mirar siempre hacia adelante.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

O₂: oxígeno

CO₂: dióxido de carbono

IRA: insuficiencia respiratoria aguda

PaO₂: presión arterial parcial de oxígeno

mmHg: milímetros de mercurio

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

IRC: insuficiencia respiratoria crónica

V/Q: relación ventilación perfusión

VA: ventilación alveolar

VMe: volumen minuto espiratorio

Vt: volumen tidal

FR: frecuencia respiratoria

VCO₂: producción de dióxido de carbono

PAO₂: presión alveolar de oxígeno

PB: presión barométrica

H₂O: agua

(A-a) O₂: gradiente alveólo arterial de oxígeno

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

SDRA: síndrome de distres respiratorio agudo

DO₂: transporte de oxígeno

CaO₂: contenido arterial de oxígeno

Hb: hemoglobina

UCI: unidad de cuidados intensivos

PCR: parada cardiorrespiratoria

FMO: fracaso multiorgánico

PEEP: presión positiva al final de la espiración

VNI: ventilación mecánica no invasiva

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea

VMI ventilación mecánica invasiva

TET: tubo orotraqueal

CRF: capacidad residual funcional

PEEPi: presión positiva al final de la espiración intrínseca

PS: presión de soporte

EAP: edema agudo de pulmón

BiPAP: doble nivel de presión positiva en la vía aérea

EPAP: presión positiva en espiración

IPAP: presión positiva en inspiración

PSV: modo ventilatorio de presión soporte

EAdi: actividad eléctrica diafragmática

NAVA: ventilación asistida ajustada neuronalmente

IOT: intubación orotraqueal

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica

PaO₂/FiO₂: relación presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspirado de oxígeno

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SAM: síndrome de activación de macrófagos

LDH: lactato deshidrogenasa

DD: dímero D

RFA: reactantes de fase aguda

p-SILI: lesión pulmonar autoinfligida por el paciente

SatO₂: saturación transcutánea de oxígeno

FC: frecuencia cardíaca

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

TAM: tensión arterial media

ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea

FRA: fracaso renal agudo

TDER: terapia de depuración extrarrenal

SRNI: soporte respiratorio no invasivo

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Distribución de pacientes ingresados según oleada

Tabla 2: Antecedentes y comorbilidades de los pacientes.

Tabla 3: Variables fisiológicas, parámetros gasométricos y de oxigenación al ingreso en UCI.

Tabla 4: Parámetros analíticos al ingreso en UCI.

Tabla 5: PEEP y FiO₂ al ingreso, a la hora, a las 12h y a las 24h del inicio de VNI.

Tabla 6: Constantes vitales, parámetros gasométricos e IROX al ingreso, a la 1h, 12h y 24h.

Tabla 7: Complicaciones derivadas de la VNI.

Tabla 8: Tipo de SDRA.

Tabla 9: Complicaciones aparecidas en pacientes que requieren VMI.

Tabla 10: Parámetros ventilatorios y otros procedimientos en pacientes que requirieron VMI.

Tabla 11: Comparación de variables demográficas y comorbilidades.

Tabla 12: Comparación de la situación previa al ingreso en UCI.

Tabla 13: Comparación configuración inicial de VNI.

Tabla 14: Comparación de constantes vitales, datos gasométricos, parámetros de oxigenación y tipo de SDRA al ingreso en UCI.

Tabla 15: Comparación de valores analíticos al ingreso en UCI.

Tabla 16: Comparación de parámetros ventilatorios, constantes vitales, datos gasométricos y parámetros de oxigenación a la 1h del inicio de VNI.

Tabla 17: Comparación de parámetros ventilatorios, constantes vitales, datos gasométricos, parámetros de la oxigenación y gravedad a las 24h del inicio de VNI.

Tabla 18: Análisis multivariante de factores de fracaso de VNI.

Tabla 19: Comparación de las características basales, cronología, entre los pacientes que recibieron IOT precoz vs tardía, previo y posterior al emparejamiento.

Tabla 20: Comparación de la gravedad, constantes vitales, datos gasométricos y parámetros de oxigenación, al ingreso, entre los pacientes que recibieron IOT precoz vs tardía, previo y posterior al emparejamiento.

Tabla 21: Comparación del manejo ventilatorio entre los pacientes que recibieron IOT precoz vs tardía, previo y posterior al emparejamiento.

Tabla 22: Comparación de las complicaciones, estancias y mortalidad en UCI, entre los pacientes que recibieron IOT precoz vs tardía, previo y posterior al emparejamiento.

Tabla 23: Comparación de las características basales y cronología entre los pacientes vivos y fallecidos.

Tabla 24: Comparación de la situación al ingreso y manejo ventilatorio, entre los pacientes vivos y fallecidos.

Tabla 25: Comparación de las complicaciones y estancias entre los pacientes vivos y fallecidos.

Tabla 26: Comparación de las características basales entre pacientes COVID-19 y gripe estacional.

Tabla 27: Comparación de la situación al ingreso en UCI entre pacientes COVID-19 y gripe estacional.

Tabla 28: Comparación de las constantes vitales, datos analíticos y gasométricos al ingreso en UCI entre pacientes COVID-19 y gripe estacional.

Tabla 29: Comparación de la situación al ingreso y manejo ventilatorio en UCI entre los pacientes COVID-19 y gripe estacional.

Tabla 30: Comparación de pacientes que recibieron soporte respiratorio no invasivo en ambos periodos. Configuración inicial de parámetros, fracaso y tiempo de ventilación entre pacientes COVID-19 y gripe estacional.

Tabla 31: Comparación de complicaciones en el global de pacientes entre pacientes COVID-19 y gripe estacional.

Tabla 32: Comparación de pacientes que recibieron soporte respiratorio no invasivo en ambos periodos. Complicaciones y mortalidad entre pacientes COVID-19 y gripe estacional.

Tabla 33: Factores asociados con la mortalidad a los 6 meses en pacientes COVID-19 y gripe estacional que recibieron VNI como primer soporte.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Sistema de Ventilador Respironics V60®.

Figura 2: Modo BiPAP en Ventilador Respironics V60®.

Figura 3: Modo CPAP en Ventilador Respironics V60®.

Figura 4: Mascarilla oronasal con codo transparente número 1.

Figura 5: Interfase facial-Performax con codo naranja número 2.

Figura 6: Flujograma de los pacientes ingresados en UCI por Neumonía Grave por COVID-19.

Figura 7: Comorbilidades de los pacientes ingresados en UCI.

Figura 8: Distribución del soporte respiratorio previo al ingreso en UCI.

Figura 9: Distribución de los soportes respiratorios utilizados al ingreso en UCI.

Figura 10: Distribución de la relación PaO_2/FiO_2 al ingreso de toda la población.

Figura 11: Distribución de la gravedad del SDRA.

Figura 12: Mortalidad en función del soporte respiratorio recibido inicialmente en UCI.

Figura 13: Evolución de las constantes vitales a la 1 hora, 12 horas y 24 horas con respecto al ingreso.

Figura 14: Evolución de los parámetros de oxigenación a la 1 hora, 12 horas y 24 horas con respecto al ingreso.

Figura 15: Valores de constantes fisiológicas en pacientes con fracaso vs éxito de VNI, al ingreso, 1h, 12h y 24h desde el inicio de VNI.

Figura 16: Valores del nivel de PEEP en pacientes con fracaso vs éxito de VNI, al ingreso, 1h, 12h y 24h desde el inicio de VNI.

Figura 17: Valores del nivel de FiO_2 en pacientes con fracaso vs éxito de VNI, al ingreso, 1h, 12h y 24h desde el inicio de VNI.

Figura 18: Valores del nivel de PaO_2/FiO_2 en pacientes con fracaso vs éxito de VNI, al ingreso, 1h, 12h y 24h desde el inicio de VNI.

Figura 19: Valores del nivel de SatO₂/FiO₂ en pacientes con fracaso vs éxito de VNI, al ingreso, 1h, 12h y 24h desde el inicio de VNI.

Figura 21: Tiempo hasta la IOT de ambos grupos (IOT precoz vs tardía).

Figura 21: Curva ROC del modelo predictivo de fracaso de VNI.

Figura 22: Diferencias de medias estandarizadas para las covariables seleccionadas en bruto y tras ajustar por propensity score.

Figura 23: Curvas de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia entre el grupo de IOT precoz e IOT tardía.

Figura 24: Factores de riesgo relacionados con la mortalidad entre el global de paciente COVID-19 y virus de la gripe que recibieron VNI como primer soporte.

.

INDICE

1-INTRODUCCIÓN.....	19
1-1 INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA	20
1-1-1 DEFINICIÓN DE RESPIRACIÓN, INSUFICIENCIA RESPIRATORIA Y CLASIFICACIÓN.....	20
1-1-2 MECANISMOS DE HIPOXEMIA	22
1-1-3 RELEVANCIA CLINICA	25
1-1-4 MANEJO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPOXÉMICA.....	26
1-2 VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA	28
1-2-1 FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA EN INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA	28
1-2-2 EPIDEMIOLOGÍA DE UTILIZACIÓN.....	29
1-2-3 VENTILADORES DE VENTILACIÓN NO INVASIVA.....	30
1-2-4 MODOS DE VENTILACIÓN NO INVASIVA.....	33
1-2-5 INTERFASES EN MEDICINA INTENSIVA	37
1-2-6 VENTAJAS Y COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA	41
1-2-7 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.....	42
1-3 UTILIDAD DE VENTILACIÓN NO INVASIVA EN INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPOXÉMICA.....	44
1-3-1 UTILIDAD DE VENTILACIÓN NO INVASIVA EN NEUMONÍA BACTERIANA	44
1-3-2 UTILIDAD DE VENTILACIÓN NO INVASIVA EN SDRA	45
1-3-3 UTILIDAD DE VENTILACIÓN NO INVASIVA EN NEUMONÍA VÍRICA	46
1-4 ENFERMEDAD POR COVID-19	47
1-4-1 INTRODUCCIÓN.....	47
1-4-2 FISIOPATOLOGÍA.....	47
1-4-3 FENOTIPOS.....	49
1-5 UTILIDAD DE VENTILACIÓN NO INVASIVA EN SDRA POR COVID-19	51
2-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	53
2-1 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	54
2-2 OBJETIVOS.....	54
3-MATERIAL Y MÉTODOS	55
3-1 TIPO DE ESTUDIO	56
3-2 POBLACIÓN	56
3-3 TIEMPO DEL ESTUDIO	56
3-4 SELECCIÓN DE PACIENTES.....	56
3-4-1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	56

3-4-2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	56
3-5 PROTOCOLO DE ADMISIÓN.....	58
3-6 TIPO DE VENTILADOR, MODOS E INTERFASES.....	59
3-7 PROTOCOLO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA	60
3-8 TRATAMIENTO COADYUVANTE	61
3-9 ÉXITO Y FRACASO DE VENTILACION NO INVASIVA	62
3-10 VARIABLES ESTUDIADAS	63
3-11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	65
3-12 ASPECTOS ÉTICOS:	66
4-RESULTADOS	69
4-1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	70
4-1-1 PACIENTES ESTUDIADOS Y FLUJOGRAMA	70
4-1-2 ANÁLISIS TODA LA POBLACIÓN.....	71
4-1-3 ANÁLISIS DE PACIENTES CON VENTILACIÓN NO INVASIVA COMO PRIMER SOPORTE	81
4-1-4 ANÁLISIS DE PACIENTES QUE RECIBEN VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA.....	87
4-2 FACTORES DE RIESGO DE FRACASO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA	90
4-2-2 ANÁLISIS UNIVARIANTE DEL FRACASO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA	90
4-2-3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL FRACASO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA.....	101
4-3 DETERMINACIÓN DEL EFECTO DEL MOMENTO DE LA INTUBACIÓN OROTRAQUEAL....	103
4-3-2 COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES FALLECIDOS Y VIVOS.....	103
4-3-1 AJUSTE DE MEDIAS DE VARIABLES SELECCIONADAS Y COMPARACIÓN POSTERIOR AL EMPAREJAMIENTO	107
4-3-2 COMPARACIÓN DE LA POBLACIÓN PREVIO Y POSTERIOR AL EMPAREJAMIENTO ..	108
4-3-4 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	112
4-3-5 CURVA DE SUPERVIVENCIA.....	112
4-4 COMPARACIÓN GRIPE ESTACIONAL VS COVID-19.....	113
4-4-1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	113
4-4-2 SITUACIÓN AL INGRESO EN UCI.....	114
4-4-3 CONSTANTES VITALES, DATOS GASOMÉTRICOS Y ANALÍTICOS	115
4-4-4 MANEJO VENTILATORIO INICIAL.....	116
4-4-5 COMPLICACIONES Y OBJETIVOS FINALES	117
4-4-6 FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD: ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE.....	119
5-DISCUSIÓN	123
5-1 DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES	124
5-1-1 SOPORTE VENTILATORIO Y FRACASO DE VNI	127

5.2 ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE FRACASO DE VNI.....	132
5.3 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN MOMENTO DE LA INTUBACIÓN OROTRAQUEAL Y MORTALIDAD	138
5.4 COMPARACIÓN COVID-19 VS GRIPE	140
5.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	143
6-CONCLUSIONES	145
7-BIBLIOGRAFIA.....	147

1-INTRODUCCIÓN

1-1 INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

1-1-1 DEFINICIÓN DE RESPIRACIÓN, INSUFICIENCIA RESPIRATORIA Y CLASIFICACIÓN

La función del sistema respiratorio es transportar oxígeno (O_2) desde el aire ambiente hasta la sangre y posteriormente a las mitocondrias, en el interior de las células, para realizar la respiración celular. Tras ello, el dióxido de carbono producido (CO_2) se transportaría en dirección contraria, pasando de la sangre al alveolo, donde se eliminaría a la atmósfera (1,2). Por lo tanto, esta función irá ligada, desde el punto de vista funcional, a dos elementos: 1) La función intercambiadora de gas (alveólo), el cual permitirá la captación de O_2 y eliminación de CO_2 ; 2) La bomba muscular (musculatura respiratoria) que se encargará de renovar el aire contenido en el alveolo (el intercambiador).

La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es definida como la incapacidad del aparato respiratorio para mantener unos niveles sanguíneos normales, tanto de O_2 como de CO_2 (1,2).

Dependiendo del tipo de alteración predominante, la insuficiencia respiratoria se puede clasificar en dos categorías:

***Tipo I, parcial o hipoxémica:** existe una disminución de la presión parcial de O_2 (PaO_2) en sangre con niveles normales de CO_2 , causado por una alteración en el intercambio de O_2 .

***Tipo II, global o hipercápnic:** existe aumento de la presión parcial arterial de anhídrido carbónico ($PaCO_2$) con o sin alteración de los de O_2 , por fallo de la bomba ventilatoria (neurológico central o periférico, muscular o caja torácica) e incapacidad para mantener una ventilación adecuada.

La definen cuando se detectan de forma aguda una PaO_2 menor de 60 milímetros de mercurio (mmHg) y/o la $PaCO_2$ mayor a 45 mmHg, en reposo y a nivel del mar (2). Sin embargo, ambas alteraciones pueden coexistir como producto de la aparición de situaciones en las que se alteran el intercambio gaseoso y la bomba ventilatoria, como las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y del asma bronquial.

Se puede establecer otra clasificación en función a la velocidad de instauración de la insuficiencia respiratoria.

***Insuficiencia respiratoria aguda:** cuando la instauración ocurre en minutos, horas o días. No ha dado tiempo suficiente para iniciar mecanismos de compensación, con alteración de la oxigenación y equilibrio ácido/base.

***Insuficiencia respiratoria crónica (IRC):** se instaura más lentamente, en semanas o meses. Los mecanismos de compensación se han puesto en marcha, sobre todo renales y, pueden corregirse las alteraciones del equilibrio ácido/base.

***Insuficiencia respiratoria crónica-agudizada:** la que se produce en pacientes con una definición de IRC, con descompensación rápida por infecciones, traumatismos, insuficiencia cardíaca etc.

Por último, en el ámbito del paciente crítico, suele utilizarse la siguiente clasificación (3):

***Tipo I:** hipoxémica

***Tipo II:** hipercápnica

***Tipo III:** perioperatoria o insuficiencia respiratoria mixta, frecuentemente debido a atelectasias

***Tipo IV:** secundaria a shock. Debido al aumento de trabajo respiratorio por hipoperfusión, endotoxemia, hipertensión pulmonar y hemorragia

1-1-2 MECANISMOS DE HIPOXEMIA

Los mecanismos de hipoxemia se pueden clasificar en cinco tipos distintos (2):
Hipoventilación alveolar, alteración de la difusión alveolocapilar de O₂, alteración de la relación ventilación/perfusión (V/Q), disminución de la presión inspirada de O₂ y reducción del gasto cardiaco (GC).

- Hipoventilación alveolar

La ventilación alveolar (VA) es la parte de ventilación minuto (VMe) que participa del intercambio gaseoso y es la responsable de mantener una PaCO₂ en rango normal. El VMe es el volumen de aire exhalado en un minuto, pudiendo calcularse mediante el producto del volumen tidal (Vt) por la frecuencia respiratoria (FR).

Teniendo en cuenta la siguiente fórmula, las situaciones que conllevan una hipoventilación alveolar cursan con un aumento de PaCO₂.

$$PaCO_2 = 0,863 \times (VCO_2/VA)$$

(VCO₂ producción de CO₂; VA ventilación alveolar)

La hipercapnia produce una reducción de la presión alveolar de oxígeno (PAO₂) que, producirá finalmente la hipoxemia siguiendo la fórmula del gas alveolar:

$$PAO_2 = [FiO_2 \times (PB - H_2O)] - PaCO_2/R$$

(PB=presión barométrica=760mmHg a nivel del mar; H₂O vapor de agua= 47mmHg; R: cociente respiratorio=0,8; FiO₂= fracción inspirada de O₂)

El gradiente alveolo arterial (A-a)O₂ es la diferencia entre la PAO₂ y la PaO₂; representa la facilidad para el paso de O₂ por la membrana alveolo capilar y, por lo tanto, la capacidad de intercambio de gases.

$$(A-a)O_2 = PAO_2 - PaO_2$$

En principio, cuando nos enfrentamos a una situación de hipoxemia por hipoventilación alveolar, el (A-a)O₂ tendrá valores normales, de 10 a 15mmHg.

Las causas de hipoventilación alveolar pueden deberse a: 1) Depresión del centro respiratorio; 2) enfermedades que afecten a vías motoras de la médula espinal o de la unión neuromuscular; 3) alteración del sistema nervioso central por traumatismo, hemorragia, infecciones; 4) enfermedades medulares; 5) enfermedades musculares como la distrofia muscular de Duchenne; 6) alteración de la caja torácica como la cifoescoliosis.

- Alteración de la difusión alveolocapilar de oxígeno

Se produce por un engrosamiento por edema o tejido fibroso, de la membrana alveolocapilar. Esto puede ocurrir en enfermedades como la fibrosis pulmonar, neumonía intersticial, collagenopatías o asbestosis. Tiene un papel menos relevante en la insuficiencia respiratoria que el resto de los mecanismos y sólo en condiciones de ejercicio, al disminuir el tiempo de paso del hematíe por el capilar, se produce hipoxemia. No suele acompañarse de hipercapnia debido a la gran capacidad de difusión del CO₂. La hipoxemia producida por la alteración de la difusión pulmonar se corrige fácilmente con suplementos de O₂

- Alteración de la relación ventilación/perfusión

La relación V/Q es la relación que se establece entre la VA y el flujo sanguíneo (Q) que recibe cada área de pulmón. Esto podría aplicarse a un alveolo, un área pulmonar, un lóbulo o los dos pulmones. En una persona sana la relación V/Q global se situaría en torno a 0,8.

Las alteraciones de la relación V/Q suponen la principal causa de hipoxemia. Se debe a un desequilibrio entre sus dos componentes, provocando un intercambio deficiente. La sangre venosa circula a través de alveolos no ventilados o con un volumen reducido, por lo que esta sangre no se oxigenará o lo hará parcialmente ($V/Q < 1$). Este fenómeno se produce heterogéneamente en las distintas áreas pulmonares, de forma que las alteraciones V/Q combinan zonas de baja V/Q con zonas de alta V/Q.

En el caso de que las unidades alveolares no estén ventiladas ($V_A = 0$) se conoce *como shunt alveolar* ($V/Q = 0$). Cursa con aumento del $(A-a)O_2$ y cuanto mayor es el componente de shunt, peor respuesta obtendremos al administrar O_2 con fracciones inspiradas de O_2 (FiO_2) elevadas. Ejemplos de efecto shunt son el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), atelectasias o la neumonía.

- Disminución de la presión de oxígeno inspirado (PIO_2)

Suele ocurrir en lugares donde la PB es menor que a nivel del mar. En relación con la altitud, la PAO_2 se reduce, por lo que disminuye la PaO_2 . Se caracteriza por un $(A-a)O_2$ normal y se suele asociar a hiperventilación con hipocapnia como mecanismo compensador de la hipoxemia.

- Reducción del gasto cardiaco

La oxigenación de los distintos tejidos depende de la existencia de un equilibrio entre el O_2 aportado y las necesidades tisulares. El transporte de O_2 (DO_2) dependerá del GC y del contenido de O_2 de la sangre (CaO_2). Como vemos en la fórmula siguiente, el CaO_2 viene determinado principalmente por el O_2 unido a la hemoglobina (Hb) y, en mucha menor medida, por el disuelto en ella. Si se reduce el GC y, con ello, el DO_2 , se produce un aumento en la extracción de O_2 , provocando una reducción de la presión de oxígeno en la sangre venosa (PvO_2) y condicionando la aparición de hipoxemia.

$$DO_2 = GC \times CaO_2$$

$$CaO_2 = 1.39 \times Hb \times SatO_2 + (0.003 \times PaO_2)$$

1-1-3 RELEVANCIA CLINICA

La IRA es uno de los cuadros que más ingresos motivan en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (4), aunque su incidencia depende, en gran medida, de la clasificación y la población estudiada. En el ámbito europeo, dos estudios, uno alemán y otro realizado en países escandinavos, mostraron cifras de incidencia similares de 88,6 y 77,6 casos por cada 100.000 habitantes/año respectivamente (5,6). Su forma más grave, SDRA, se puede llegar a presentar en el 67,2% de los pacientes con IRA hipoxémica (7). Un estudio observacional prospectivo español, situaba la incidencia de SDRA en 7,2 casos por 100.000 habitantes/año (8). Esta variabilidad de datos puede deberse a los cambios en las definiciones de SDRA que se han producido durante la realización de estos trabajos (9), la diferente temporalidad de realización de los estudios y al diseño de los trabajos.

Los efectos sistémicos de la hipoxemia grave pueden llegar a ser catastróficos. El sistema nervioso central es muy sensible a la hipoxemia. La respuesta simpática fisiológica ante la hipoxemia se produce a nivel neurológico, hemodinámico y respiratorio. En hipoxemia grave persistente, el deterioro neurológico puede provocar convulsiones, coma y daño cerebral irreversible. A nivel hemodinámico, la respuesta inicial sería de taquicardia e hipertensión, en una búsqueda de compensación a una oferta de O₂ baja, aunque de persistir evolucionaría a bradicardia e hipotensión y, finalmente, parada cardiorrespiratoria (PCR) y muerte. Por último, la respuesta fisiológica a nivel respiratorio consistiría en activación de la musculatura respiratoria, aumento de la FR y del V_t, con el consiguiente aumento del trabajo ventilatorio y de la VA. Esta situación de hipoxemia compensada a pesar de la activación del sistema simpático puede conducir al desarrollo del fracaso de varios órganos (FMO), que incrementa la mortalidad considerablemente, entre el 30% y el 40% (7,8,10). Además, entre los supervivientes, las secuelas físicas, psíquicas y cognitivas son visibles a largo plazo.(11,12).

1-1-4 MANEJO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPOXÉMICA

Como hemos visto previamente, la hipoxemia puede tener mecanismos causales variados. El primer paso sería, por tanto, lograr revertir ese mecanismo que motiva la IRA, y tras ello deberemos plantear el inicio de algún sistema de oxigenoterapia. La efectividad de los sistemas utilizados depende en gran medida del mecanismo fisiopatológico que cause la insuficiencia respiratoria. Si el problema se encuentra en una oferta de gases con FiO_2 reducida, o un desbalance V/Q , el aporte de concentraciones mayores de O_2 aumentará la PAO_2 . De esta manera, difundirá más a la sangre aumentando el CaO_2 y, con ello, el O_2 intracelular. Sin embargo, en otros procesos en los que prima el shunt por ocupación del espacio alveolar, los sistemas de oxigenoterapia convencional no aportarán beneficios, siendo necesario iniciar sistemas que permitan revertir el colapso alveolar con la adición de presión positiva al final de la espiración (PEEP).

Los objetivos de la oxigenoterapia serían (13): 1) aumentar la PAO_2 , 2) reducir el trabajo respiratorio, 3) disminuir el aumento de trabajo miocárdico secundario.

La oxigenoterapia se puede aplicar a través de varios sistemas:

***Oxigenoterapia convencional:**

Se aplica un flujo de aire enriquecido con O_2 a través de dispositivos como gafas nasales, mascarillas con efecto Venturi o mascarilla reservorio. Las gafas nasales son sistemas de bajo flujo, mientras que las mascarillas Venturi son sistemas de alto flujo. Esto significa que, estas últimas, son capaces de satisfacer las demandas de flujo que requiere el paciente, manteniendo una FiO_2 constante. Como claro inconveniente de los sistemas de bajo flujo es que la FiO_2 resultante suele ser desconocida y depende del patrón respiratorio del paciente. Además, ninguno de estos sistemas tiene la capacidad de producir reclutamiento de unidades alveolares.

***Oxigenoterapia de alto flujo a través de cánulas nasales (ONAF):**

Se trata de un sistema que permite administrar flujos elevados de una mezcla de gases, a una FiO₂ conocida, calentada y humidificada gracias al empleo de sistemas de humidificación activa. Este flujo elevado permite la creación de un reservorio de O₂ en la vía aérea superior y un efecto de PEEP que contribuiría a reclutar unidades alveolares colapsadas (14), mejorando la compliancia del sistema respiratorio y reduciendo el trabajo respiratorio (15). Una de las grandes ventajas de estos sistemas es que proporciona un mayor grado de confort con respecto a los métodos de ventilación mecánica no invasiva (VNI) con máscara orofacial (14). Estos sistemas constituyen una alternativa eficaz y segura a los sistemas de oxigenoterapia convencionales con mascarillas de efecto Venturi.

Si la IRA se perpetúa a pesar del tratamiento instaurado, se puede manifestar con signos de fatiga muscular (disociación toracoabdominal, utilización de musculatura accesoria) taquipnea, y cianosis. En esta situación, la gravedad es notable, siendo necesario el inicio de sistemas de ventilación que permitan el descanso de la musculatura respiratoria, la reducción del consumo de O₂ por parte de esta, hasta que el proceso desencadenante se subsane.

***Ventilación mecánica no invasiva:**

Consiste en el aporte de un flujo de gases que, genera una presión positiva (en forma de flujo/volumen o presión), por parte del ventilador, y a través de una interfase entre este y el paciente, sin invadir su vía aérea. Se realiza utilizando respiradores específicos, de críticos o equipos que generen una presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), junto con sistemas de humidificación o sin ellos. Su uso ha aumentado notablemente a lo largo de los últimos años (16), y son diversas las publicaciones que han demostrado una reducción de la necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI), de la aparición de neumonía nosocomial y mortalidad (14,15).

***Ventilación mecánica invasiva:**

Sistema de aporte de un flujo de gases desde un ventilador al paciente, con la necesidad de invadir su vía aérea a través de un tubo orotraqueal (TET) o cánula traqueal. Clásicamente ha supuesto el sistema de apoyo ventilatorio de elección en la IRA grave cuando fracasaban los sistemas de oxigenoterapia convencional (19).

1-2 VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

1-2-1 FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA EN INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

La VNI es una técnica cuyo objetivo es “ayudar” en la función respiratoria del paciente, sin necesitar invadir su vía aérea, en la que el enfermo debe mantener intacto su estímulo inspiratorio espontáneo. Los ventiladores proporcionan una mezcla de gases en el interior de los pulmones, generando una presión en la vía aérea, que se suma al flujo de aire espontáneo del paciente. Si tenemos en cuenta la ecuación del movimiento, la presión muscular del paciente más la presión del ventilador, se disipan en vencer la carga resistiva del sistema respiratorio y la carga elástica pulmonar (20).

$$P_{\text{mus}} + P_{\text{vent}} = V_t/C + R \times Q + \text{PEEP}$$

(P_{mus}: presión muscular; P_{vent}: presión generada por el ventilador; V_t: volumen tidal;
C: compliance; R: resistencia; Q: flujo)

Al hablar de los efectos fisiológicos de VNI debe diferenciarse según se trate de patología crónica respiratoria o aguda.

***Pacientes EPOC:**

Aparece aumento de secreción e inflamación en la vía aérea que involucra a bronquiolos con disminución en número y calibre de estos, junto con la aparición de broncoespasmo. Conlleva un aumento de la resistencia al flujo espiratorio con colapso precoz de vía aérea distal que se agrava en el contexto de una exacerbación aguda. Este aumento de resistencia provocaría por sí mismo un aumento de trabajo respiratorio, que puede derivar en fatiga muscular y reducción de V_t (21).

Por otro lado, el cierre precoz de vía aérea hace que el tiempo espiratorio se torne insuficiente, produciendo un fenómeno de atrapamiento aéreo, que se traduce en una presión alveolar que en situación de capacidad residual funcional (CRF) es mayor que en vía aérea. A esta presión al final de la espiración se la denomina autoPEEP o PEEP intrínseca (PEEP_i). Este fenómeno supone una sobrecarga para la musculatura respiratoria, que debe vencer aumentando el esfuerzo inspiratorio del paciente (21).

La VNI puede ayudar en estos dos sentidos principalmente (21). En primer lugar, la aplicación de PEEP externa reduce la sobrecarga que genera la PEEPi, traducándose, a su vez, en una reducción de la carga muscular y del trabajo respiratorio. Además, la aplicación de una presión de soporte (PS) incrementaría la VA, colaborando en el papel de reducción del trabajo respiratorio.

***Insuficiencia respiratoria hipoxémica:**

Nos centraremos, principalmente, en las entidades edema agudo de pulmón cardiogénico (EAP), SDRA o atelectasia, que suelen ser las que más frecuentemente causan este tipo de insuficiencia respiratoria. En estos pacientes, la base fisiopatológica principal es una reducción de la CRF por el cierre de unidades alveolares, secundario a una ocupación por edema o material inflamatorio. Con ello, se produce una alteración de la V/Q y shunt intrapulmonar. En los casos en los que predomina el shunt, la administración de O₂ no mejora la hipoxemia, por lo que la aplicación de PEEP para contrarrestar el colapso alveolar es esencial para revertirla (22,23). Esto mejoraría la mecánica respiratoria, la distensibilidad del sistema respiratorio y reduciría al trabajo respiratorio.

1-2-2 EPIDEMIOLOGÍA DE UTILIZACIÓN

El verdadero auge de la VNI en el ámbito de la insuficiencia respiratoria tuvo lugar a partir de la década de los 90, coincidiendo con la incorporación de la PS en los sistemas y software de los diferentes equipos, y la demostración de mejoría en los casos de exacerbación de EPOC (24,25). A partir de entonces, el uso de VNI ha ido progresivamente aumentando, multiplicándose por dos en quince años, el porcentaje de pacientes con IRA en los que se utilizó como sistema de soporte respiratorio (26). A nivel internacional, en un estudio de unidades de países francófonos, en el que analizaban la evolución del uso de VNI en varios periodos (1997, 2002 y 2011), objetivaron de nuevo un claro aumento, llegando hasta el 37% como soporte de primera línea en IRA. Evidentemente, estos datos pueden variar en función de la cultura de uso de esta técnica de cada unidad, e incluso cada país. Este hecho se pudo observar en una sucesión de estudios internacionales de ventilación mecánica, realizados en países hispanohablantes

(4,16,27), en los que se objetivó un aumento de su uso a lo largo de estos años, aunque sin llegar a tener un papel principal como primer sistema de soporte respiratorio, iniciándose en el 14% de pacientes con IRA (16). Finalmente, el estudio LUNG-SAFE, multicéntrico observacional, evaluó la epidemiología y manejo ventilatorio de la IRA en las UCI, aportando datos interesantes. Informaba la epidemiología de uso de la VNI en pacientes con SDRA en primera instancia en un 15% de los casos, y de estos un 27,3% fueron formas leves de SDRA y un 53,2% y 19,5% formas moderadas y graves, respectivamente (28).

1-2-3 VENTILADORES DE VENTILACIÓN NO INVASIVA

En resumen, existen tres tipos de ventiladores con los que se puede realizar VNI:

1-2-3-1 VENTILADORES DE CRÍTICOS

En estos ventiladores, el O₂ y el aire comprimido proceden de tomas de pared, desde donde salen a alta presión. Tras almacenarse en un receptáculo, en función a la FiO₂ programada, son entregados al paciente a través de un sistema neumático. Dicho sistema presuriza el circuito para tratar de vencer los componentes resistivo y carga elástica del sistema respiratorio. Estos ventiladores disponen de una doble rama por la que circulan el aire inspirado y espirado por separado, que se unen en una pieza en Y, la cual se conecta a la interfase del paciente. El volumen espirado es medido mediante un sensor de flujo espiratorio.

Tienen la ventaja de proporcionar una mejor monitorización y de disponer de más modos ventilatorios. Como inconvenientes cabe destacar, a parte de un mayor tamaño, la dificultad de muchos de ellos para compensar fugas a través de las mascarillas (interfases).

1-2-3-2 VENTILADORES ESPECÍFICOS DE SOPORTE NO INVASIVO

Estos ventiladores disponen de un sistema turbina que genera un flujo, que combina el aire ambiente y lo mezcla con el O₂ presurizado proveniente de la toma de pared. Es por ello por lo que no requieren toma de aire, a diferencia de los ventiladores convencionales. La turbina permite compensar más rápidamente y con más litros de flujo las posibles fugas que aparezcan en el circuito, especialmente a nivel de la mascarilla usada como interfase. Disponen de una única rama que conecta el ventilador con la interfase, por lo que para evitar un fenómeno de reinhalación, la espiración se produce a través de una fuga intencionada a través de un conector y un puerto de exhalación, situados entre la interfase y la tubuladura.

Presentan como ventajas, mayor facilidad para compensar fugas, menor tamaño, posibilidad de portabilidad y trigger más eficientes. En cambio, los inconvenientes son menos monitorización y dificultad para alcanzar presiones de soporte elevadas.

***Ventilador Respironics V60**

Uno de los ventiladores específicos de soporte no invasivo es el Ventilador Respironics V60® (RespironicsInc. Murrysville, PA, USA). Se trata de un sistema neumático controlado por microprocesador. El profesional puede programar la terapia de soporte mediante una pantalla táctil y un anillo de navegación. Posee, a su vez, sensores de presión y flujo que aportan información del suministro de gases y permiten la monitorización de datos. Además, tiene un sistema de alarmas, tanto visuales como acústicas, que garantizan la seguridad del paciente (29).

El ventilador aporta la mezcla de gases al paciente a través de un filtro antibacteriano, una única rama (inspiratoria), un sistema de humidificación (opcional) y una interfase (mascarilla). Para la espiración se dispone de conectores con niveles de fuga intencionada mínima o intermedia. Además, también existen varios tipos de puertos de exhalación. Los específicos para este ventilador serían: 1) Puerto exhalación desechable Philips Respironics; 2) Whisper Swivel de Philips Respironics; 3) Válvula exhalación meseta Philips Respironics (29).

Las respiraciones administradas se controlan por presión, pero las activa el paciente (inicia flujo) en todos los modos. Dispone de un algoritmo específico para el ajuste automático de la sensibilidad de activación y ciclado (paso de inspiración a espiración),

que se denomina Auto-track. Este sistema identifica y compensa las fugas intencionales y accidentales del sistema, manteniendo un rendimiento óptimo. El ciclado se produce si el paciente distorsiona lo suficiente la onda del flujo inspiratorio, si su flujo llega a un nivel de exhalación espontánea o si se produce un flujo inverso (generalmente debido a fugas) (29).

El ventilador puede funcionar con diversos modos de ventilación (CPAP, S/T, PCV, AVAPS, PPV). Los más ampliamente utilizados serían CPAP y S/T, los cuales se desarrollarán en el punto 1-2-4 (29).



Figura 1: Sistema de Ventilador Respironics V60®.

1-2-3-3 GENERADORES DE PRESIÓN POSITIVA CONTÍNUA EN LA VÍA AÉREA

La CPAP consiste en la aplicación de una presión positiva durante todo el ciclo respiratorio. No se trata propiamente de un sistema de VNI porque no asiste en la inspiración, aunque en la práctica diaria se engloba dentro de esta. Las variables con las que trabajaremos serán un nivel de CPAP, el flujo y la FiO₂. Aunque PEEP y CPAP pueden tener efectos similares, conceptualmente pueden ser confundidas. PEEP es una presión positiva en la vía aérea, por encima de la ambiental, durante la fase espiratoria, y se suele aplicar en ventiladores, combinada con la PS. La CPAP es un dispositivo no mecánico que mantiene una presión positiva durante todo el ciclo respiratorio (30).

Los elementos necesarios para un sistema de CPAP son un generador de flujo y las válvulas de CPAP. Los generadores de flujo pueden ser de flujo continuo o a demanda. Las válvulas de CPAP son dispositivos que se colocan en la rama de salida del circuito o interfase, y producen una fuerza que se opone a la salida de aire a la atmósfera, generando una presión continua en la vía aérea mientras el enfermo respira espontáneamente (30). Estos sistemas suelen tener la ventaja de ser fácilmente transportables, portátiles y baratos. Sin embargo, se encuentran prácticamente en desuso dentro de las UCI.

En cambio, prácticamente la totalidad de los ventiladores específicos de VNI ofrecen la posibilidad de aplicar una CPAP como sistema de generador a demanda, estando integrado como modo ventilatorio dentro del software de los equipos. Únicamente será necesario fijar el nivel de CPAP y la FiO₂ al aplicarse.

1-2-4 MODOS DE VENTILACIÓN NO INVASIVA

1-2-4-1 PRESIÓN DE SOPORTE

Se trata de un modo ventilatorio espontáneo controlado por presión, en el que el ciclo respiratorio estaría iniciado, mantenido y finalizado en el tiempo por el propio paciente. La PS ayuda a vencer las resistencias de las vías respiratorias y el trabajo respiratorio asociado a la ventilación mecánica. Se basa en un ciclado según la onda de flujo que permite al enfermo controlar, a su vez, la FR y los tiempos inspiratorios y espiratorios.

El modo ventilatorio limitado por presión por excelencia es el de doble presión (BiPAP), disponible en la mayoría de los ventiladores específicos de VNI. Se trata de un modo ventilatorio en el que se fijan dos niveles de presión. Una presión positiva espiratoria (EPAP) sobre la que se añade una PS, asistiendo el esfuerzo espontáneo del paciente, para dar lugar (la suma de ambas) a una presión positiva inspiratoria (IPAP). El volumen dependerá del nivel de PS (o IPAP resultante), de la vigorosidad del esfuerzo del paciente, y de las condiciones del sistema respiratorio en cuanto a resistencia y distensibilidad. Es importante conocer que la nomenclatura puede variar entre ventiladores, de tal forma que hay que diferenciar si se trata de un modo PSV o BiPAP. En el primer caso se pautaría una presión inspiratoria por encima de PEEP, mientras que en el segundo caso se pautaría una IPAP y EPAP.

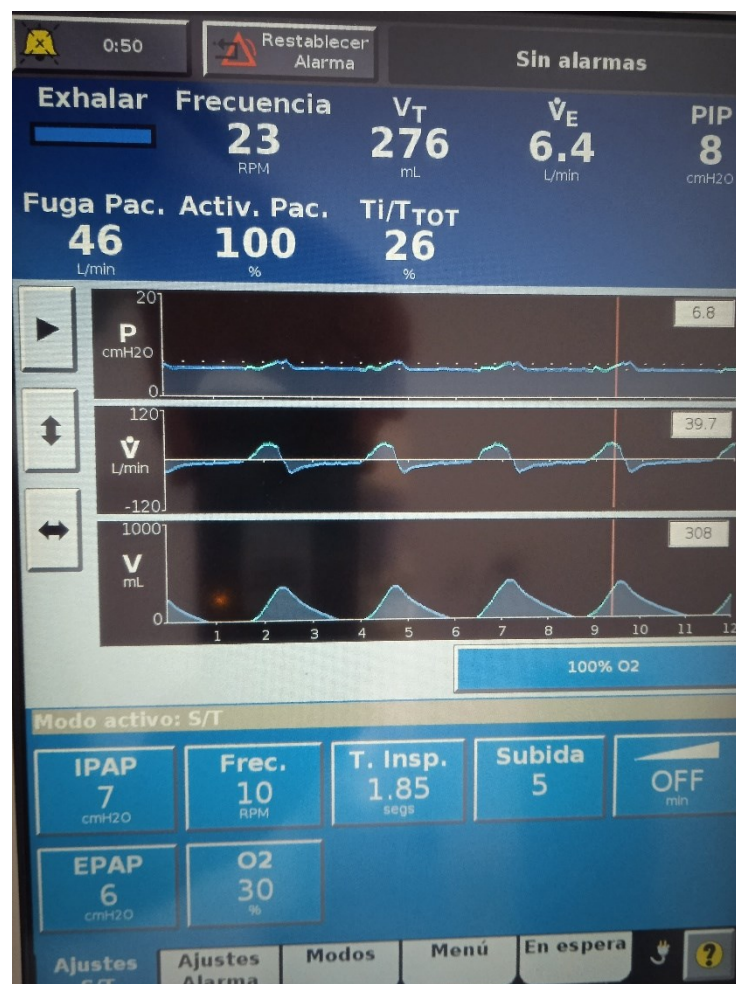


Figura 2: Modo BiPAP en Ventilador Respironics V60®.

Los ventiladores específicos aportan una presión una vez ha detectado que el paciente ha sido capaz de disparar el trigger inspiratorio, detectado por sensores de flujo, presión. Estos niveles de trigger pueden programarse para hacerlos más o menos sensibles. Niveles más altos podrían desencadenar un aumento del trabajo respiratorio del paciente, mientras que con niveles muy sensibles se pueden originar problemas de autodisparo. El Ventilador Respironics V60® dispone del sistema o Autotrack, cuyas ventajas, tanto para la activación como para el ciclado, se han comentado previamente (29).

Disponer de una FR de respaldo puede resultar interesante en los pacientes con hipoventilación o en aquellos que sufran una enfermedad neuromuscular (31).

En los respiradores de críticos, se dispone de modos de sustitución parcial con soporte de presión (PC-CSV) (32). Habitualmente se conoce como PSV, siendo el equivalente a BiPAP, en el que el ciclado espiratorio dependería de un porcentaje de caída del flujo con respecto al pico. En el caso de que querer ofrecer una FR de respaldo dispondríamos del modo controlado por presión (PC-CMV) (32) en el que se ajustará la presión inspiratoria, la espiratoria y una FR, produciéndose el ciclado por tiempo.

1-2-4-2 CPAP

Se aplica una misma presión positiva supraatmosférica en la vía aérea durante todo el ciclo respiratorio, permitiendo que el paciente respire espontáneamente. Como se ha comentado previamente, esta modalidad se puede aplicar tanto con ventiladores específicos como con generadores de flujo continuo o contraflujo.

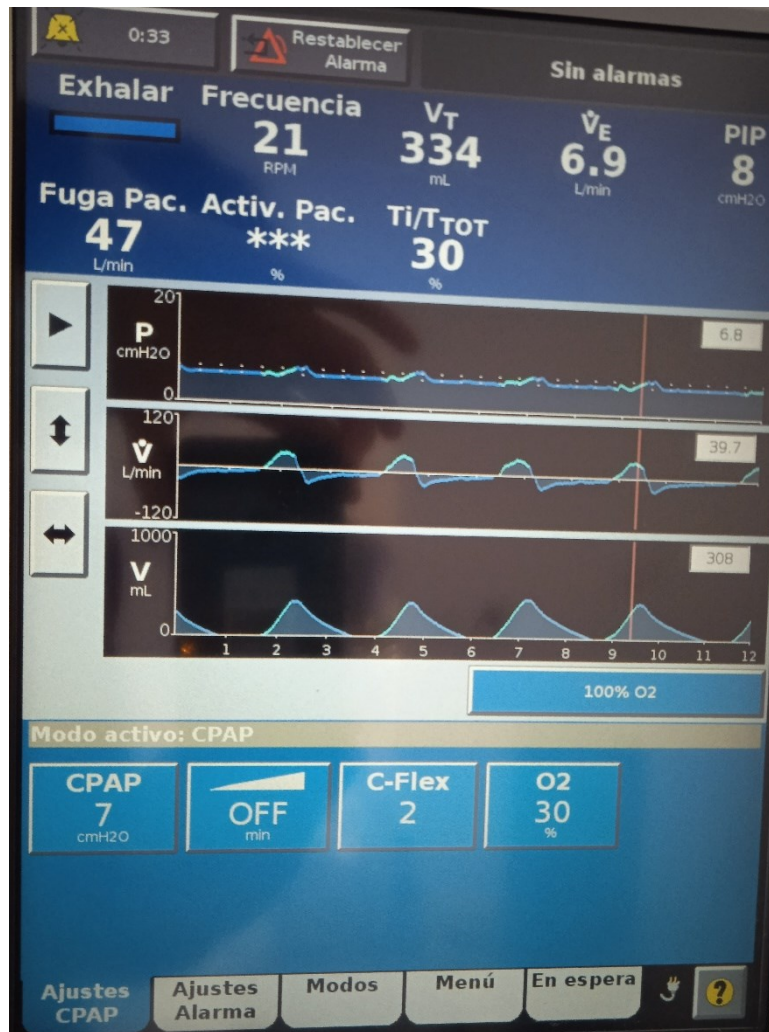


Figura 3: Modo CPAP en Ventilador Respironics V60®.

1-2-4-3 OTROS

En los últimos años se han desarrollado nuevos modos ventilatorios, con el objetivo, principalmente, de mejorar la interacción paciente-ventilador, reduciendo la aparición de asincronías(33).

****Ventilación asistida proporcional (PAV):***

Se trata de un modo de sustitución parcial, donde el ventilador realiza una medición instantánea tanto del volumen como de las características mecánicas del sistema respiratorio (34,35). Con ello, genera una asistencia de presión proporcional al esfuerzo del paciente, adaptando este a la demanda. Esa proporción de trabajo puede ser modificada por el profesional. A pesar de que los resultados iniciales eran dudosos en

cuanto a mejoría de tolerancias y sincronía (36), recientemente se ha visto que puede contribuir a una reducción del trabajo respiratorio y mejoría de la sincronía con el ventilador (37).

****Ventilación asistida ajustada neuronalmente (NAVA):***

Este modo ventilatorio tiene la característica de que las diferentes fases del ciclo respiratorio están regidas por la actividad eléctrica diafragmática (EAdi), la cual se registra gracias a una sonda nasogástrica de electromiografía. EAdi se ha correlacionado bien con la presión transdiafragmática. La asistencia dependerá de un parámetro programado que llamamos nivel de NAVA (38). Este modo ventilatorio solo está disponible una marca específica de ventiladores (Maquet©).

****Presión de soporte con volumen asegurado (AVAPS):***

Se trata de un modo específico de ventiladores Philips Respironics©. Consiste en un modo con presión de soporte (BiPAP), ajustando de forma automática la IPAP al mínimo necesario, dentro de un rango prefijado, para conseguir un volumen corriente objetivo. Este ajuste se realiza mediante una medición del volumen durante varias respiraciones.

1-2-5 INTERFASES EN MEDICINA INTENSIVA

La interfase (mascarilla) es el dispositivo que irá acoplado al macizo facial del paciente para administrarle la mezcla de gases proveniente del ventilador en los modos ventilatorios no invasivos.

Consta de varias partes: 1) Cuerpo; 2) Zona de contacto; 3) Válvula antiasfíxia; 4) Anclaje.

El cuerpo suele estar fabricado de material duro, como el PVC, y preferiblemente transparentes para poder controlar el vómito y las secreciones abundantes.

La zona de contacto debe adaptarse fácilmente a la cara del paciente, por lo que se prefieren blandas. Pueden ser de PVC, silicona o geles termosensibles.

La válvula antiasfixia se encuentra generalmente en los conectores, y se trata de un mecanismo de seguridad. Permite la respiración del paciente cuando el sistema está presurizado y se abre cuando cae la presión.

El anclaje es la zona donde se sujeta el arnés. Cada casa comercial facilita el arnés específico para cada mascarilla. A mayor número de puntos de anclaje existe un menor riesgo de lesión cutánea. Su tensión debe vigilarse, pero debe mantenerse el mínimo nivel de tensión posible sin que existan fugas excesivas.

Su elección es clave para el éxito del soporte con VNI, de forma que, en un estudio de Navalesi et al, no relacionó el modo ventilatorio elegido con el confort e intercambio de gases. Sin embargo, sí que lo relacionó con la interfase utilizada (39). La interfase inicial debería cumplir una serie de características (40): 1) Dificulte fugas mayores de 25 l/min. 2) Minimice la aparición de lesiones cutáneas por presión. 3) Permita moverse. 4) Ligera. 5) Pequeño espacio muerto. 6) Segura. 7) Barata. 8) Resistente. 9) Transparente.

Las interfases más frecuentemente utilizadas en UCI son: 1) Mascarilla oro-nasal; 2) Mascarilla facial; 3) Casco Helmet.

1-2-5-1 MASCARILLA ORONASAL

Se trata de un elemento transparente con dos zonas de sujeción laterales e inferiores, y una central superior. Dispone para el acople con la cara de una zona siliconada, para minimizar fugas y evitar lesiones cutáneas. Tiene como inconvenientes la dificultad para comunicarse, comer o toser y las posibles lesiones cutáneas en el puente nasal y frente. Contraindicaciones para su uso sería presentar vómitos y claustrofobia (40).



Figura 4: Mascarilla oronasal con codo transparente número 1.

1-2-5-2 MASCARILLA FACIAL

Estas interfases engloban toda la cara, ajustándose en el perímetro de esta. Son transparentes y también requieren de un conector a la tubuladura. Suelen ser interfases con las que los pacientes se encuentran más confortables y se minimizan las lesiones cutáneas (41,42). Los inconvenientes que presenta, aparte de más asincronías con la ventilación y mayor espacio muerto, pueden causar irritación de ojos, ruido y claustrofobia. En cambio, ante una mejor tolerancia pueden ser útiles ante necesidades de VNI a largo plazo. En cuanto a la eficacia, los resultados son contradictorios, existiendo trabajos que aportan resultados en ambos sentidos (42,43).



Figura 5: Interfase facial-Performax con codo naranja número 2.

1-2-5-3 CASCO HELMET

El caso Helmet se trata de una estructura de polivinilo, con forma cilíndrica que rodea y engloba toda la cabeza, apoyándose en los hombros, a modo de casco. Lleva incorporados en la parte inferior varios puertos o canales, que sirven para conectar la tubuladura del ventilador o generador de flujo, y a través de los cuales se puede nutrir al paciente, e incluso realizar procedimientos diagnósticos (como endoscopias).

Las ventajas atribuidas al Helmet son:

- Menor resistencia al flujo
- No presenta problemas ante deformaciones faciales
- Permite toser
- Menos interferencias con el habla
- Menor riesgo de lesiones cutáneas

Entre las contraindicaciones se encuentran:

- Dificultad para humidificar
- Claustrofobia

1-2-6 VENTAJAS Y COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA

1-2-6-1 VENTAJAS

- Mejoría del intercambio gaseoso
- Mejoría de la hipoxemia y la acidosis respiratoria
- Descanso de la musculatura respiratoria
- Evita complicaciones derivadas del proceso de intubación orotraqueal (IOT) y VMI: neumonía asociada a VMI (NAVM), necesidad de sedación, dolor y debilidad inducida por la VMI.
- Mejora y/o previene atelectasias
- Posibilita que el paciente hable, coma y beba

1-2-6-2 COMPLICACIONES

- Intolerancia o claustrofobia
- Lesiones cutáneas
- Congestión nasal
- Otitis
- Sequedad de mucosa oral y/o nasal
- Sed
- Irritación ocular
- Distensión gástrica
- Fuga aérea
- Neumotórax
- Asincronía paciente-ventilador

1-2-7 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

1-2-7-1 INDICACIONES

Distintas guías de práctica clínica coinciden en que las principales indicaciones con nivel de evidencia A son la exacerbación de EPOC con acidosis respiratoria y el EAP de origen cardiogénico (44,45). En el caso de la exacerbación de EPOC con hipercapnia, se fundamenta en que se ha demostrado una menor necesidad de IOT, mejoría del intercambio gaseoso, junto con reducción de estancias en UCI y hospitalaria, y mortalidad (25,46,47). En cuanto a los pacientes con EAP, diversos ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado una reducción de la mortalidad de ambos modos ventilatorios frente a oxigenoterapia convencional (48–51), sin que se haya podido determinar superioridad de un modo con respecto al otro (51).

El resto de posibles situaciones en las que podría considerarse VNI tienen una indicación condicional. Esta sería la IRA del paciente inmunocomprometidos, del postquirúrgico, trauma torácico, como modo de “weaning” / destete del paciente hipercápnico y como prevención de fracaso post-extubación en el paciente de alto riesgo (45).

Mención aparte merecen su papel en SDRA y la neumonía viral. Por el interés que tienen para el planteamiento y desarrollo de este trabajo se comentarán más profundamente a posteriori.

1-2-7-2 CONTRAINDICACIONES

Hay contraindicaciones claras para el uso de VNI:

- PCR inminente
- Hemorragia digestiva alta severa
- Cirugía esofágica o trauma facial
- Riesgo elevado de sufrir broncoaspiración: obstrucción intestinal
- Obstrucción significativa de la vía aérea
- Imposibilidad para proteger la vía aérea (bajo nivel de consciencia o secreciones abundantes)

Salvo la PCR, el resto podrían considerarse contraindicaciones relativas, no pudiendo contraindicar taxativamente su uso en estos casos (53).

1-3 UTILIDAD DE VENTILACIÓN NO INVASIVA EN INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPOXÉMICA

Los beneficios de VNI en la IRA hipoxémica no debida a EAP, han sido puestos en duda y son motivo de debate. De hecho, en las guías de práctica clínica no se recomienda (45). Sin embargo, hay centros donde su uso como primer soporte ventilatorio está extendido (54). Durante las primeras etapas de uso de VNI en enfermos críticos, se evidenció que se producía reducción de tasa de IOT y mortalidad en el grupo de pacientes con IRA tratados con VNI, aunque, sobre todo a expensas del subgrupo de pacientes que presentaban hipercapnia (55). Antonelli et al evaluaron el papel de VNI frente a VMI en pacientes con IRA hipoxémica de etiología diversa, demostrando que se conseguía una mejoría similar de la oxigenación, medida mediante la relación PaO_2/FiO_2 , reducción de complicaciones, incluidas las infecciosas en el grupo de VNI. A su vez, se observó menos tiempo de ventilación mecánica y estancia en UCI. No se demostró una reducción de la mortalidad de forma significativa (17).

La heterogeneidad de los pacientes incluidos es una característica que se repite en algunos de los trabajos publicados. Un metaanálisis que incluyó 8 trabajos aleatorizados y controlados, comparando VNI y oxigenoterapia convencional, y con una variabilidad en cuanto a la población de los estudios, determinó que VNI reducía IOT, estancias y mortalidad en UCI (56).

1-3-1 UTILIDAD DE VENTILACIÓN NO INVASIVA EN NEUMONÍA BACTERIANA

Si se analizan poblaciones específicas, Confalonieri et al mostraron que, en un grupo de pacientes con IRA hipoxémica por NAC, el uso de VNI se asoció con una reducción de la necesidad de IOT frente a tratamiento convencional (21% vs 50%; $p=0.03$) (57). A pesar de ello, el análisis por subgrupos demostró que únicamente los pacientes hipercápnicos se beneficiaban de su empleo. Esto fue corroborado por Jolliet et al, que en un trabajo que incluyó pacientes no EPOC con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), encontró un fracaso superior al referido por Confalonieri et al (66% vs 38%) (58).

1-3-2 UTILIDAD DE VENTILACIÓN NO INVASIVA EN SDRA

Muchos de los clínicos utilizan VNI en pacientes con SDRA, sobre todo en las formas leve y moderada. En un trabajo que comparó VNI con oxigenoterapia a altos flujos a través de mascarilla Venturi, los pacientes tratados con VNI tuvieron una mejoría de la oxigenación y de las tasas de IOT (59). Sus resultados habría que tomarlos con cautela, puesto que se analizó menos de la mitad de los pacientes que se preveía, y se excluyeron pacientes con $\text{SOFA} \geq 3$. En contraposición, en un estudio que comparó VNI frente a ONAF, la VNI se asoció con un aumento de la mortalidad (60). Uçgun et al en un ensayo aleatorizado con pequeño tamaño muestral comparó VNI con terapia estándar, mostrando en el grupo de VNI una reducción de la tasa de IOT (60% vs 80%) y de la mortalidad (40% vs 30%).

Un metaanálisis sobre VNI y SDRA, incluyó un total de 227 pacientes demostró una menor tasa de IOT en el grupo de VNI, no encontrando diferencias en la mortalidad en UCI ni hospitalaria (61). En otro metaanálisis, Agarwal et al, analizó 13 estudios de pacientes con SDRA, observando que la tasa de IOT oscilaba entre el 30% y el 86%, y la mortalidad osciló entre el 15% y el 71%. Como limitación de ambos trabajos encontramos la gran heterogeneidad en la etiología del SDRA de los pacientes. (62).

En cuanto al subanálisis del estudio LUNG-SAFE, el fracaso de VNI ocurrió en el 22.2% de los SDRA leves, 42.3% moderados y 47.1% graves. La mortalidad hospitalaria del grupo que fracasó fue del 45.4%. En un análisis con propensity score, el uso de VNI se asoció a aumento de la mortalidad en aquellos que presentaban $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$, por lo que según los autores debería evitarse en los pacientes con hipoxemia grave (28).

1-3-3 UTILIDAD DE VENTILACIÓN NO INVASIVA EN NEUMONÍA VÍRICA

Hasta el momento, la experiencia con el uso de VNI en neumonía vírica no se puede considerar satisfactoria. En pacientes con SDRA secundario a infección por SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome, China, 2003), la tasa de fracaso se ha evaluado en estudios observacionales retrospectivos, y esta osciló entre el 10% y el 70% (63–66).

Probablemente, la infección vírica sobre la que se pueden reportar más datos es la de la infección por Influenza A H1N1 (2009). la tasa de fracaso que se observó en los primeros trabajos fue elevada, del 85% (67), aunque en trabajos posteriores se situaba entre el 50% y 60% (68–70). En el primer trabajo en el que se utilizó el casco Helmet como interfase inicial no fracasó ninguno de ellos, aunque se trataba de una muestra escasa de sólo 10 pacientes (71).

Por último, en una cohorte de pacientes con infección por un coronavirus detectado en Arabia Saudita (2012), el MERS (Middle East Respiratory Syndrome), se observó un fracaso de VNI del 92,4% (72).

La interfase utilizada también se asume que es un factor importante a la hora de valorar la utilidad de VNI. En un ensayo clínico no ciego de un solo centro, con 83 pacientes con SDRA leve-moderado, VNI con casco Helmet, se redujo la tasa de IOT comparado con mascarilla facial (diferencia absoluta, -43.3%; 95% CI, -62.4% a -24.3%; $p < 0.001$). Además, también se asoció a menos tiempo de ventilación mecánica, estancia en UCI y menor mortalidad a los 90 días (73).

1-4 ENFERMEDAD POR COVID-19

1-4-1 INTRODUCCIÓN

Se conoce como enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19, a la causada por el Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El origen de la pandemia fue declarado en la ciudad de Wuhan en diciembre de 2019. Hasta el mes de marzo de 2022 se estima que más de 450 millones de personas han sufrido la enfermedad en todo el mundo, de las cuales, seis millones habrían fallecido (74). A pesar de ello, es probable que el número de fallecidos sea muy superior si se hubiesen tenido en cuenta los posibles decesos sin confirmación con la polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR), comparándolo con el exceso de mortalidad registrado (75).

1-4-2 FISIOPATOLOGÍA

El SARS-CoV-2 es un virus de una sola cadena ARN que puede afectar a humanos y otros mamíferos. Tiene la capacidad de penetrar en aquella célula que expresa el receptor de superficie para enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2), uniéndose a través de la proteína S de superficie. Este receptor se encuentra en los neumocitos tipo II y en células del tracto respiratorio superior, elevando su capacidad infectiva. Además, también se encuentra en células renales, vasculares e intestinales, pudiendo provocar afectación a todos estos niveles. Debido a esa afinidad por las células endoteliales vasculares, conlleva un riesgo elevado de trombosis venosa profunda (TVP), trombosis de arterias distales y eventos cardiovasculares como isquemia miocárdica, ictus cerebral y embolismo pulmonar.

La afectación del tejido pulmonar es, probablemente, la que tiene mayor impacto en el proceso de esta enfermedad, dando lugar a manifestaciones clínicas potencialmente graves. Si se acelera la replicación viral, se puede dañar y comprometer la integridad del epitelio pulmonar y el endotelio, generando una migración de monocitos y neutrófilos. Esto generaría un infiltrado inflamatorio intersticial con una respuesta inmune que estará mediada por citocinas proinflamatorias como interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ) (76). Esta producción de citocinas desencadena la conocida “tormenta citoquímica”, dando lugar a ocupación

alveolar por edema y formación de membranas hialinas, similar a lo que ocurre en las fases iniciales del SDRA (77).

Estudios que reflejan resultados de autopsias en pacientes fallecidos por COVID-19, evidenciaron daño alveolar difuso y eventos trombóticos en la microvasculatura pulmonar (78,79).

Analíticamente se manifestará con elevación de reactantes de fase aguda (RFA), sobre todo de proteína C reactiva (PCR) y ferritina, tal y como ocurre en otros procesos como la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) o el síndrome de activación de macrófagos (SAM). En cuanto a los niveles de IL-6, la concentración parece ser menor que la cuantificada en LHH y SAM, aunque estos niveles se igualan cuando se trata de enfermedad crítica (80). El SAM también se caracteriza por hipertrigliceridemia, pancitopenia y coagulopatía, mientras que en COVID-19 es común la linfopenia, sin haber datos que comparen este aspecto con otras entidades. En SAM es menos frecuente la aparición de SDRA secundario. Por último, en COVID-19 también es común la elevación de dímero D (DD) y lactato deshidrogenasa (LDH).

Los mecanismos biopatológicos, tanto del no COVID-19 SDRA y el COVID-19 SDRA, pueden coincidir. Ambos pueden manifestarse de dos formas diferentes en función de la intensidad de la respuesta inflamatoria que se produce. En no COVID-19 SDRA se puede diferenciar la forma hipoinflamatoria e hiperinflamatoria de SDRA. Las formas hiperinflamatorias, suelen deberse a causas extrapulmonares (p.ej. pancreatitis) y cursan con niveles de RFA, sobre todo citocinas, más elevados que las formas hipoinflamatorias, las cuales aparecerían por daño pulmonar directo (p.ej. neumonía, aspiración). Los niveles de DD se elevarían en ambas formas, principalmente en hiperinflamatorias. A pesar de ello la elevación de DD suele ser más notoria en COVID-19 SDRA (80), probablemente por los fenómenos trombóticos en la microvasculatura. Estas formas hiperinflamatorias aparecen en el 35% de los no COVID-19 SDRA, siendo más frecuente que en COVID-19 SDRA, en el que aparecen en el 11-20% de los casos (81).

1-4-3 FENOTIPOS

En el curso de la infección por SARS-CoV-2, hay autores que han establecido cinco tipos de fenotipos que pueden sucederse en el tiempo o aparecer por separado (82):

***Fenotipo 1:** el más común de todos. Se caracteriza por cefalea y síntomas respiratorios leves. La radiografía de tórax suele ser normal y no presenta hipoxemia. El tratamiento suele ser sintomático.

***Fenotipo 2:** supone el 80% de las hospitalizaciones. Presentan hipoxemia leve y pequeñas opacidades en radiografía de tórax. Suelen presentar un patrón hiperinflamatorio y tienen riesgo de progresar a formas más graves de la enfermedad.

***Fenotipo 3:** representa el 15% de las hospitalizaciones. Presentan mayor hipoxemia moderada-grave y taquipnea. Presentan también un patrón hiperinflamatorio. Suelen tener escaso trabajo respiratorio y una distensibilidad del sistema respiratorio normal, por lo que en estos pacientes se podría evitar la IOT.

***Fenotipo 4:** Está presente una hipoxemia grave, taquipnea y aumento de trabajo respiratorio, generalmente requiriendo IOT. En estudio de tomografía computarizada se observarían extensas áreas con patrón en vidrio esmerilado. Se caracteriza por presentar neumonía con vasoconstricción hipóxica asociada. La distensibilidad suele ser de nuevo normal.

***Fenotipo 5:** Suele caracterizarse por mantener deterioro de la oxigenación, pero con deterioro de la mecánica respiratoria, en forma de distensibilidad reducida.

Algunos autores han otorgado una nomenclatura alternativa a alguno de los fenotipos reflejados previamente. Con ello, los pacientes que desarrollan una neumonía grave (fenotipos 3, 4 y 5) quedarían clasificados, a su vez, en dos fenotipos, denominados fenotipo L y H (83).

***Neumonía COVID-19, tipo L:** Bajo nivel de ocupación alveolar, por lo que la distensibilidad será normal y el peso pulmonar bajo, lo cual explicaría que no presenten disnea. La hipoxemia se debería a una pérdida de regulación de la perfusión con pérdida del reflejo de vasoconstricción hipóxica.

***Neumonía COVID-19, tipo H:** Existe un mayor grado de ocupación alveolar, por lo que aumenta el peso pulmonar y se reduce la distensibilidad. Además, se produce

un aumento del shunt derecha-izquierda a expensas del GC destinado a perfundir áreas no ventiladas de las regiones dependientes.

Establecer una clasificación fenotípica, puede ser interesante a la hora de determinar el abordaje terapéutico de cada paciente. Los fenotipos 2 y 3, al encontrarse en las fases iniciales de replicación viral, probablemente sean buenos candidatos para recibir tratamiento antiviral y anti-inflamatorio. Por otro lado, Gattinoni et al hipotetizan sobre la evolución del tipo L a H. En los pacientes con tipo L, no solo influiría la gravedad del cuadro por sí mismo, sino que la ventilación espontánea produciría un incremento de presión negativa intratorácica junto con un aumento del V_t y de la permeabilidad capilar que podría contribuir a una mayor lesión pulmonar, pudiendo progresar del fenotipo L al H (83). Para Gattinoni, este daño de la respiración espontánea es un daño autoinfligido, acuñándolo como lesión pulmonar autoinfligida por el paciente (p-SILI) (84). Por otro lado, Tobin, en varias cartas científicas durante la pandemia, ha puesto en duda que un elevado esfuerzo inspiratorio pueda ser lesivo y empeore la lesión pulmonar (85), y que aún en el supuesto que fuese así cuestiona que sea motivo suficiente para proceder a la IOT de los pacientes (86).

1-5 UTILIDAD DE VENTILACIÓN NO INVASIVA EN SDRA POR COVID-19

Desde la llegada de la pandemia por el virus SARS-CoV-2, las UCI se han adaptado para poder asumir a todos los pacientes con formas graves de la enfermedad. Los datos iniciales orientaban a que entre el 5 y el 32% de los pacientes infectados en China requirieron ingreso en UCI (76,87). De estos, un 95% recibieron soporte ventilatorio (88).

El uso de VNI en UCI fue desaconsejado inicialmente en distintas recomendaciones, entre las que se encontraban las de la OMS, Surviving Sepsis Campaign y de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC) (89–93). Estas dos últimas, incluso recomendaban el uso de ONAF por delante de VNI como soporte respiratorio no invasivo tras oxigenoterapia convencional. Estas recomendaciones en contra de VNI se sustentaban en dos razones principales: en primer lugar, en que se consideró un procedimiento de alto riesgo de generación de partículas aerosolizadas que incrementaba el riesgo de transmisión entre el personal sanitario (91,92,94); además de que la tasa de fracaso de VNI se consideraba alta en pacientes con IRA hipoxémica de etiología diferente al EAP. El uso de ONAF en lugar de VNI se apoyaba en datos que apuntaban a una menor tasa de IOT (95) y mayor confort (60) en el grupo de ONAF. En contraposición a estas directrices encontramos el posicionamiento del National Health Service (NHS) de Inglaterra, que proponía el uso de VNI, en modo CPAP, como primer modo de soporte ventilatorio en pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica, desaconsejando el uso de ONAF (96).

Dada la importancia del soporte ventilatorio no invasivo en pacientes con NAC COVID-19, y la discrepancia existente a cerca de su papel, es fundamental profundizar en el conocimiento de este soporte, así como evaluar su verdadera utilidad en pacientes en los que pudiera ser beneficiosa. Resulta también de interés, la comparación del impacto del uso en otras neumonías virales previas diferentes a la del SARS-CoV-2.

2-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2-1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Pese a las recomendaciones establecidas, basadas en opiniones, no fundadas en estudios bien diseñados, que desaconsejan el empleo de VNI, en el presente trabajo se pretende analizar la eficacia de la VNI en pacientes con SDRA secundario a NAC por SARS-CoV-2.

2-2 OBJETIVOS

Los objetivos planteados en este trabajo serían:

- Describir las características de los pacientes con NAC COVID-19.
- Establecer los factores de riesgo de fracaso de la VNI en los pacientes con NAC COVID-19.
- Estudiar si la mortalidad de los pacientes con NAC COVID-19 intubados tardíamente es superior a la de aquellos intubados precozmente.
- Estudiar si existen diferencias en las características clínicas y en los resultados obtenidos entre los pacientes ingresados en UCI por NAC COVID-19 frente a NAC secundaria a infección por gripe estacional.

3-MATERIAL Y MÉTODOS

3-1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, analítico y retrospectivo.

3-2 POBLACIÓN

El estudio fue realizado en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia. La UCI del centro, adscrito al Servicio Valenciano de Salud, tiene una disponibilidad de 16 camas, donde se atiende a pacientes críticos con patología médico-quirúrgica, coronaria y traumatológica.

3-3 TIEMPO DEL ESTUDIO

Se ha analizado una cohorte retrospectiva de pacientes que ingresaron entre marzo de 2020 y agosto de 2021, en el caso de COVID-19, y en el caso de virus de la gripe, entre enero de 2011 y agosto de 2021.

3-4 SELECCIÓN DE PACIENTES

3-4-1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se consideraron susceptibles de ser incluidos en el estudio todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron en el Servicio de Medicina Intensiva por el motivo NAC secundaria a infección por SARS-CoV-2.

3-4-2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Quedaron excluidos aquellos pacientes que aun cumpliendo los criterios de inclusión.

- No requirieron medidas de soporte ventilatorio con VNI, VMI ni ONAF.
- Se estableció orden de no intubación (ONI) a lo largo del ingreso.

- Se llegó finalmente a un diagnóstico al final de ingreso diferente al de NAC COVID-19.

Se consideró caso confirmado de infección por SARS-CoV-2 aquel en el que se positivizó en exudado nasofaríngeo, en aspirado traqueal (AT) y/o broncoaspirado (BAS), en pacientes intubados, con la prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para Coronavirus (y en caso de gripe con alguno de los virus Influenza).

Se definió NAC como la presencia de fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, tos, disnea o taquipnea ($\text{FR} >30$ rpm), e hipoxemia [mediante presencia de saturación transcutánea de oxígeno (SatO_2) $<90\%$ o cociente de presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$) <300] y/o presencia de infiltrado en radiografía de tórax (97). Los clásicos criterios de ingreso en UCI están basados en los de la American Thoracic Society (98), según los cuales se necesita un criterio mayor o tres menores para considerar ingreso en UCI:

- Criterios mayores:

- * pacientes con shock séptico requiriendo vasopresores
- * IRA que requiera IOT y VMI.

- Criterios menores:

- * $\text{FR} >30$ rpm
- * $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$
- * Infiltrados multilobares
- * Niveles de Urea >20 mg/dl
- * Leucopenia como resultado de la infección
- * Trombocitopenia
- * Hipotermia
- * Hipotensión que requiera resucitación agresiva

No se siguieron estrictamente estos criterios, dada la escasez de recursos existentes con la presión sanitaria provocada por la pandemia. Por ello, en algunos enfermos que cumplían criterios de ingreso, se inició soporte ventilatorio no invasivo en planta hasta su ingreso en UCI. En los que desarrollaron SDRA moderado-grave (medido por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ o < 100 respectivamente) se iniciaba ONAF. En caso de que requiriera niveles de FiO_2 crecientes y/o inicio de VNI (por hipoxemia persistente, taquipnea o aumento de trabajo respiratorio) se consultaba con UCI. Los pacientes si ningún tipo de condición para la limitación de terapia de soporte vital ingresaban en UCI.

3-5 PROTOCOLO DE ADMISIÓN

Al ingreso en la UCI el paciente era aislado hasta comprobar la positividad de la RT-PCR o repetía la determinación en caso de que hubiese sido negativa, si la sospecha clínica de NAC COVID-19 era alta. Además, se tomaba muestra de orina para estudio de antígenos capsulares para *Legionella pneumophila* y *Streptococcus pneumoniae*.

A lo largo de la evolución, las muestras de esputo, aspirado y/o lavado bronco alveolar, orina y hemocultivos se procesaron para la detección de infecciones nosocomiales.

Se canalizaba vía arterial y venosa central o central de acceso periférico y se procedía a monitorización continua de frecuencia cardíaca (FC) y respiratoria, pulsioximetría, tensión arterial invasiva, diuresis y temperatura. Esta monitorización se centralizaba a través del monitor de cabecera Philips IntelliVue MX550 (Philips Helthare Canada, Saint Laurent, QC, Canada). Las muestras de gasometría se procesaron en el analizador de gases ABL 90 Flex (Radiometer Medical).

Se consideró a los pacientes candidatos a IOT y VMI directa, aquellos que ingresaban con bajo nivel de conciencia ($\text{GCS} < 8$), con intenso trabajo respiratorio, presentaban episodios de apnea o desaturación extrema. Inicialmente eran mantenidos con el soporte previo y se preparaban para IOT. Se procedía a oxigenación con aumento de FiO_2 a 100% y tras preparación del personal con las medidas barrera establecidas, se procedía a sedación del paciente y posterior IOT con conexión a ventilador convencional.

3-6 TIPO DE VENTILADOR, MODOS E INTERFASES

Para el soporte ventilatorio se disponía de varias herramientas: a) Los ventiladores utilizados como primera opción fueron los ventiladores específicos de VNI BiPAP V60® (Respironics Inc, Pennsylvania, USA); b) En ausencia de disponibilidad de los anteriores se optaba por ventiladores de críticos Puritan Bennett® 980 (Covidien, Mansfield, USA) o CPAP Boussignac® (Vygon, Ecouen, France) de flujo continuo a pared.

Las interfases utilizadas fueron: mascarillas oronasales (Respironics Inc, Murrysville, PA, USA), mascarilla facial PerforMax® (Respironics Inc, Murrysville, PA, USA) o casco-helmet Dimar® (Medolla, Italia). La elección de la interfase se realizó en función de las características clínicas, la fisionomía y los niveles de tolerancia de cada paciente (99,100). Para el montaje de los sistemas se disponía tanto de tubuladuras no humidificadas FED Circuit S/A (Respironics Inc, Murrysville, PA, USA) como tubuladuras humidificadas Bi-level CPAP Circuit RT319 (Fisher and Paykel Healthcare, Ltd, Auckland, New Zealand). Inicialmente, se optó por utilizar tubuladuras no humidificadas en el caso de que la interfase elegida fuera la mascarilla facial Performax®. Sin embargo, a partir de la segunda oleada se optó por humidificación activa en todos los casos. Independientemente de la tubuladura elegida siempre se protegía el puerto espiratorio con filtro antibacteriano-antivírico (97,101).

Las modalidades ventilatorias utilizadas fueron: a) CPAP (en la BiPAP V60 (Respironics Inc, Pennsylvania, USA) o en la CPAP-Boussignac® (Vygon, Ecouen, France)), b) modo S/T (pauta de IPAP y EPAP) en la BiPAP V60 (Respironics Inc, Pennsylvania, USA) o PSV sobre PEEP en los ventiladores de críticos Puritan Bennett® 980 (Covidien, Mansfield, USA).

Tanto las interfases y tubuladuras como modalidades y niveles de presión finalmente fueron elegidos según el criterio del facultativo responsable del paciente.

3-7 PROTOCOLO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA

Tras informar al paciente y realizar el protocolo de acogida se posicionaba la cama a 45°, se encendía el dispositivo y se colocaba la interfase seleccionada, inicialmente sin fijación al arnés para tratar de familiarizar al paciente con la mascarilla. Una vez conseguida la colaboración del enfermo y su adaptación, se fijaba el arnés tratando de que la presión de sujeción no fuera molesta y que no presionara de forma excesiva en frente y nariz. En el protocolo ventilatorio de nuestro servicio la modalidad ventilatoria que se eligió de primera opción fue CPAP. Así mismo, los niveles de CPAP que se consideraron para el inicio de la terapia fueron 10-15cm H₂O (96). Se consideró utilizar modalidades con dos niveles de presión en caso de tener que recurrir a ventiladores de críticos, y si el paciente tenía antecedentes conocidos de EPOC y/o asma. Se aumentó CPAP/PEEP y PSV por encima de PEEP, según la tolerancia, hasta conseguir volúmenes corrientes en torno a 6 ml/kg y FR 25-30rpm. La FiO₂ se ajustó para conseguir SatO₂ mínima de 92-94%.

Mayoritariamente se utilizaron interfases oro-nasales, que se fueron sustituyendo por otras en función de la evolución, tipo de fracaso respiratorio, aparición de lesiones cutáneas e intolerancia. Para tratar de reducir la intolerancia a las interfases se colocaban apósitos coloides sobre las zonas de apoyo, minimizando la presión hasta un control razonable del nivel de fugas (inferiores a 50 litros/minuto). En los casos que lo requerían se administraron bolos lentos de sedantes (diazepam 5mg) y, bolos o perfusión continua de morfina, para lograr una adecuada adaptación.

La VNI se aplicó de manera continua durante las primeras 24 horas con mínimas interrupciones para la administración de medicación oral e ingesta de líquidos (102). Si el paciente conseguía mejoría clínica y/o gasométrica que permitía reducir FiO₂ y nivel de CPAP por debajo de 0,5 y PEEP de 10 cmH₂O, se procedía a la retirada del ventilador hasta la desconexión completa de VNI. Este proceso se llevaba a cabo mediante desconexiones alternas con ONAF que progresivamente fueron aumentando su duración. En caso de que, durante estas desconexiones o una vez retirada por completo VNI, el paciente presentara un aumento de FR, la SatO₂ disminuyera por debajo del 90% o se objetivaba presencia de sudoración o signos de aumento del trabajo respiratorio, se reiniciaba de nuevo VNI con los parámetros previos y se planificaba un proceso de desconexión más lento.

3-8 TRATAMIENTO COADYUVANTE

El tratamiento médico coadyuvante fue sufriendo modificaciones, en función a la adecuación de nuestro protocolo local, a medida que fue avanzando la pandemia y se generaron distintas evidencias. De esta manera, inicialmente se consideró el tratamiento con hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir y/o interferón gamma durante los primeros casos ingresados. A posteriori estos tratamientos se retiraron, optando por el inicio de corticoides con dexametasona 6 mg/día durante 10 días (103), asociado o no a tocilizumab (93,104–106). Se consideraba aumentar la dosis de dexametasona en función a la progresión de la enfermedad, aumentando a dosis altas de dexametasona (20 mg/día) en caso de evolución a SDRA moderado/grave a pesar de tratamiento previo con corticoides y necesidad de VMI. Esta dosis se mantenía durante cinco días y después se reducía a la mitad de la dosis los siguientes cinco días (93).

Los criterios que se establecieron para el tratamiento con Tocilizumab fueron los siguientes:

- 1- Necesidad de soporte ventilatorio (invasivo o no), así como ONAF.
- 2- Enfermedad rápidamente progresiva contrastada por marcadores inflamatorios elevados (PCR, ferritina, dímero D, LDH).
- 3- Excluyendo sobreinfección bacteriana concomitantes (mediante detección microbiológica o con determinación de procalcitonina (PCT) normal).
- 4- Empeoramiento clínico con corticoterapia a dosis intermedias/altas.

Con estos criterios se administra precozmente: antes de 48 horas, preferiblemente las primeras 24 horas.

En el protocolo hospitalario se contemplaba la posibilidad de repetir una segunda dosis de tocilizumab a las 12 horas de la primera (93). Se continuó tratamiento con remdesivir en el caso de que ya lo llevaran pautado previamente, manteniéndolo hasta completar cinco días. En cambio, no se comenzó su administración si el paciente ya tenía requerimientos elevados de FiO₂ al ingreso (107). Además, se pautó tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y azitromicina hasta descartar coinfección bacteriana.

En cuanto a la anticoagulación, si el paciente no presentaba contraindicaciones para el inicio de esta, se procedía a anticoagulación profiláctica con enoxaparina 40mg/día si

ClCr>30ml/min o 20mg/24h si ClCr<30ml/min (93). A su vez, se anticoagulaba con dosis intermedias (1mg/kg/día) en caso de presentar un dímero D elevado (> 6 veces el valor normal) (93). Se aumentaba hasta dosis terapéuticas (1mg/kg/12h o 1,5mg/kg/día si ClCr>30ml/min o 1mg/kg/d si ClCr<30ml/min) en caso de confirmación de evento tromboembólico o sospecha de éste hasta realización de pruebas de confirmación (93).

3-9 ÉXITO Y FRACASO DE VENTILACION NO INVASIVA

Se consideró éxito de la VNI si se conseguía evitar la IOT, pudiendo ser dado de alta a sala de hospitalización, encontrándose vivo y sin precisar de nuevo VNI al menos 24 horas.

Se estableció como fracaso de VNI a la necesidad de IOT cuando la evolución del enfermo no era satisfactoria según los parámetros descritos a continuación:

- Intolerancia a la VNI
- Agitación no controlada con analgosedación
- Ausencia de mejoría clínica (FR>40 rpm, uso de musculatura accesorio, disociación toraco-abdominal)
- Empeoramiento de oxigenación (descenso de PaO₂ o PaO₂/FiO₂)
- Inestabilidad hemodinámica (noradrenalina >0,4 µg/kg/min)
- Incremento de PaCO₂ o descenso de pH y, por último, necesidad de IOT urgente para aislar la vía aérea

A pesar de estos criterios generales, la decisión del momento adecuado para proceder a IOT y los criterios empleados fue variando a medida que avanzó el tiempo. Inicialmente en el protocolo de la unidad se consideraba la IOT en caso de presentar fracaso de dos o más órganos, una relación PaO₂/FiO₂ <200 y/o taquipnea con aparición de aumento de trabajo respiratorio. En base a experiencias previas (71,108), los malos resultados iniciales con el uso de VMI reportados de China, y existiendo incertidumbres a cerca de la generación de daño pulmonar , p-SILI (patient self-inflicted lung injury), con VNI y, las precauciones con generalizar la práctica de IOT a todos los enfermos(109,110), los criterios se modificaron, siendo más permisivos con el deterioro de la relación PaO₂/FiO₂, guiándonos principalmente por la SatO₂ y su relación con la FiO₂ (SatO₂/FiO₂), considerando la IOT en caso de deterioro progresivo con caída de la

primera por debajo de 92% con necesidad de FiO₂ progresivamente creciente y, sobre todo aparición de aumento de trabajo respiratorio (111).

A pesar de todo lo comentado, la decisión final de IOT del paciente quedaba supeditada al criterio del médico responsable del paciente.

3-10 VARIABLES ESTUDIADAS

Se recogieron las siguientes variables al ingreso: datos demográficos y comorbilidades (incluyendo el índice de Charlson). Se consideró obesidad como un IMC>30kg/m². La oleada en la que se produjo el ingreso se estableció en base a las siguientes fechas:

*1^a oleada: 1 de marzo de 2020 a 15 de julio de 2020

*2^a oleada: 15 de julio de 2020 a 01 de octubre de 2020

*3^a oleada: 01 de octubre de 2020 a 10 de diciembre de 2021

*4^a oleada: 11 de diciembre de 2020 a 30 de abril de 2021

*5^a oleada: 01 de mayo a 31 de julio de 2021

Se valoró la gravedad y fracaso orgánico de los pacientes mediante las escalas Simplified Acute Physiological Score 4 (SAPS) y Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). SOFA se recogió también a las 24 horas.

Se registró la procedencia del paciente antes de su ingreso en UCI (urgencias o sala de hospitalización), y el empleo de algún dispositivo de VNI (y FiO₂ usada) previos a la admisión en UCI (oxigenoterapia convencional, CPAP, BiPAP, ONAF o combinación ONAF+CPAP o ONAF+BiPAP), así como el número de días desde el inicio de síntomas e ingreso en el hospital, hasta la admisión en UCI.

Una vez en UCI, desde el punto de vista ventilatorio se registró el soporte inicial (VMI, VNI o ONAF). En el caso de VNI, la modalidad, los dispositivos, interfase y utilización de humidificación activa, los parámetros (FiO₂ y PEEP) programados al inicio, 1h, y 24h. Así mismo, se registraron las siguientes variables hemodinámicas y respiratorias al ingreso, 1h, 12h y 24h del ingreso: FR, FC, SatO₂, tensión arterial media (TAM) y, por último, los valores de la gasometría arterial (pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃ y

ácido láctico). Se calculó en estos mismos momentos $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, índice ROX y HACOR, y la variación de FiO_2 a las 24 horas con respecto al ingreso. Se definió hipoxemia grave como una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$.

Se extrajeron analíticas diarias para la determinación de parámetros bioquímicos, coagulación y hemograma (Urea, Cr, GPT, dímero D, IQ, LDH, IL-6, ferritina, PCR, PCT, Hb, Hto, leucocitos, polimorfonucleares, linfocitos absolutos y porcentaje, plaquetas).

Se describió la radiografía al ingreso en UCI en base a los siguientes patrones:

- *Parcheado periférico

- *Parcheado basal

- *Alveolar localizado

- *Alveolar difuso

En pacientes que requirieron VMI se recogió el Vt , FR, PEEP y FiO_2 inicial, la necesidad de decúbito prono, el número de sesiones de prono, la necesidad de traqueotomía y de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO).

Se recogieron las complicaciones producidas durante la estancia en la unidad: barotrauma, PCR, fracaso renal agudo (FRA), necesidad de terapias de depuración extrarrenal (TDER), transfusión, polineuropatía, infecciones nosocomiales (NAVIM), bacteriemia, infección de orina), y mortalidad (en UCI, hospitalaria y a los 6 meses).

Se registró el fracaso de la VNI y la precocidad de la necesidad de IOT (precoz y tardía) con un punto de corte en 48 horas. En cuanto a las complicaciones derivadas del uso de VNI se recogieron las siguientes: escaras cutáneas (frontales y/o nasales), otitis, claustrofobia, sed, sequedad de mucosas, ruido, conjuntivitis y distensión gástrica.

Se registraron el número de días que la VNI fue usada y el número de horas de uso de ésta, así como los días de estancia en UCI y hospitalaria.

Los datos se recogieron en una base electrónica. Para el tratamiento de los datos se ha seguido un método de pseudoanonimización, de forma que cada paciente recibió un código numérico único del estudio, garantizando con todo ello la confidencialidad y la preservación de sus datos personales.

3-11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se expresaron mediante media $\pm$ desviación standar o mediana (rango intercuartílico 25-75) dependiendo de la normalidad de la variable, mientras que las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencia (porcentaje). La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante el test t de Student o U de Mann-Whitney, mientras que las variables cualitativas se compararon mediante el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

Para el análisis de factores de riesgo se seleccionaron los pacientes que cumplieron al menos 24 horas de soporte con VNI. Se realizó un análisis de regresión logística. Inicialmente se llevó a cabo un análisis univariante para la detección de variables que tenían una asociación clínica relevante con el fracaso de VNI. Aquellas que obtuvieron una $p < 0.1$ se incluyeron finalmente en el modelo de regresión logística multivariante. Se expresaron mediante OR (intervalo de confianza 95%). Se construyó una ecuación del modelo predictivo que se obtuvo, de forma que se evaluó mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, y su capacidad predictiva mediante la realización de una curva ROC, estableciendo el máximo índice de Youden para el valor máximo de logit.

Con el objetivo de estimar la potencial relación causal entre la temporalidad en la IOT (IOT, precoz vs. tardía) y la mortalidad, y puesto que se trata de un estudio observacional, donde el riesgo de confusión por otras variables es alto (112), se optó por emplear la compatibilidad con la puntuación de propensión para lograr el equilibrio entre ambos grupos y con el propósito de hacerlos comparables (113,114). Se utilizó un emparejamiento 1:1, sin reemplazo y con el calibrador del logit establecido en 0,2. Se denominó IOT tardía aquella que se llevó a cabo a partir de las 48 horas en base a lo considerado en la literatura recientemente publicada (115). A la hora de comparar el balance entre covariables alcanzado, se siguieron las recomendaciones de Austin (114), mostrando las diferencias de medias estandarizadas (SMD). Se incluyeron las covariables en base a la literatura científica y aquellas que se muestren relacionadas con el objetivo mortalidad en UCI (116). Una vez se determinó la muestra pareada se incluyó en un análisis de regresión logística. La relación causal se expresó mediante la utilización de odd ratio (OR) e intervalo de confianza 95% (IC 95%).

Para el análisis de supervivencia se utilizó el tiempo desde el inicio de la VNI hasta el día de la muerte, el alta hospitalaria, y seguimiento a los 6 meses. Se muestra mediante la realización de curvas de Kaplan-Meier, mientras que el contraste de hipótesis se realizó con el método de log-rank. Se consideró p estadísticamente significativa < 0.05 .

En la comparación de pacientes COVID-19 vs gripe estacional, se realizó para variables cuantitativas el test t de Student o U de Mann Whitney, mientras que las variables cualitativas se compararon mediante el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Para el análisis de factores de riesgo asociados a la mortalidad se realizó un análisis univariante en primer lugar. Las variables que presentan diferencias con $p < 0,1$ fueron introducidas finalmente en un modelo de regresión logística. La relación causal se expresó mediante la utilización de odd ratio (OR) e intervalo de confianza 95% (IC 95%). El análisis estadístico se efectuó mediante el paquete estadístico SPSS® 20.0 (Chicago, IL, Estados Unidos) y con R version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing).

3-12 ASPECTOS ÉTICOS:

Para la realización de este trabajo se ha prestado especial atención en salvaguardar el anonimato de los pacientes incluidos. La realización de este trabajo no conlleva la manipulación de muestra biológicas y no hay una intervención directa sobre el paciente. Con todo ello, y en base a lo establecido en el artículo 32 de la Declaración de Helsinki y el artículo 58.2 de la Ley de Investigación Biomédica, no se solicitó consentimiento informado a los pacientes incluidos. Puede surgir un problema ético a la hora de utilizar los datos de personas que no han mostrado su consentimiento. Por ello fue una prioridad absoluta para los investigadores mantener el anonimato de los participantes. Además, se le suma que no existe en este momento riesgo o daño para los mismos y que el beneficio público que se pretende lograr es elevado, consiguiendo entender más una circunstancia fundamental en el tratamiento de la patología estudiada en el trabajo. Esto último va ligado al principio bioético de beneficencia que se persigue para los futuros pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos. No se encuentran conflictos éticos en cuanto al principio de justicia en nuestro trabajo. La recogida y gestión de los datos se realizó únicamente por parte del equipo investigador, utilizando un registro electrónico anónimo del conjunto de los datos. Además, cada paciente recibió un código numérico único del estudio, garantizando con todo ello la confidencialidad y la preservación de sus

datos personales, según la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. El presente trabajo fue presentado y evaluado por el comité de ética del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, y aprobado por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS), resolviendo clasificar el estudio como “Estudio Observacional No Posautorización”.

4-RESULTADOS

4-1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

4-1-1 PACIENTES ESTUDIADOS Y FLUJOGRAMA

El estudio se llevó a cabo entre marzo de 2020 y agosto de 2021. En este periodo ingresaron en la UCI un total de 1,536 pacientes, de los cuales, 197 cumplían criterios de inclusión. Se excluyeron 16 (8,1%) pacientes, 12 por considerar al ingreso la decisión de ONI, un paciente por ser trasladado en las primeras horas a otro centro hospitalario, y tres por presentar finalmente un diagnóstico diferente al de Neumonía Grave por COVID-19 (dos con EPOC exacerbado y uno con EAP). Por lo tanto, en el análisis final se incluyeron un total de 181 pacientes. La figura 6 muestra el flujograma de pacientes ingresados en UCI por neumonía grave por COVID-19.

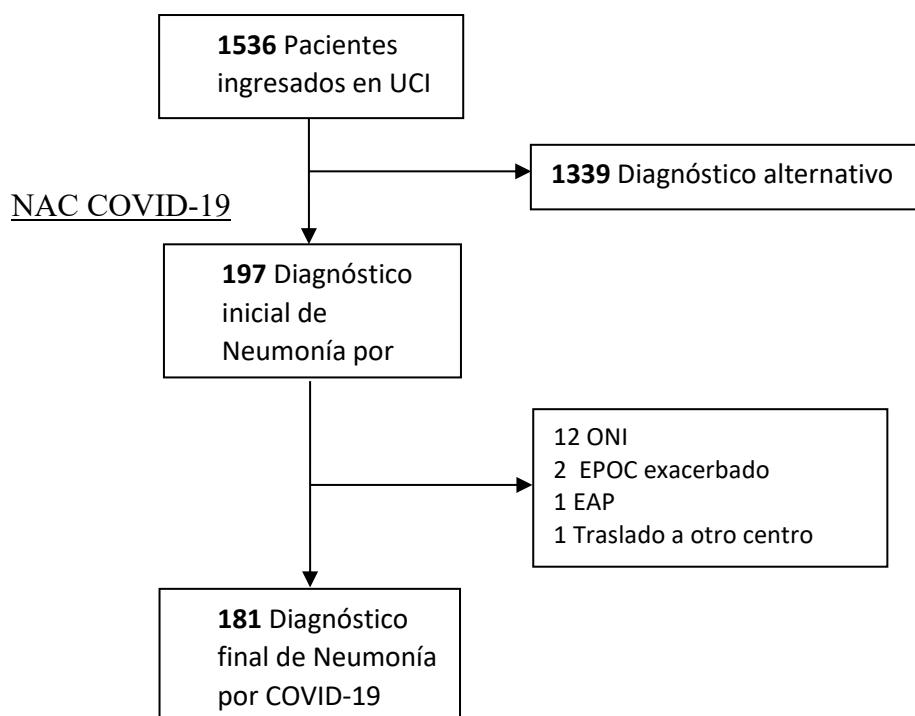


Figura 6: Flujograma de los pacientes ingresados en UCI por neumonía grave por COVID-19. (EAP: edema agudo de pulmón; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ONI: orden de no intubación; UCI: unidad de cuidados intensivos).

4-1-2 ANÁLISIS TODA LA POBLACIÓN

4-1-2-1 DISTRIBUCIÓN POR OLEADAS

La distribución de los pacientes según la oleada en la que se produjo el ingreso queda representada en la Tabla 1.

Entre tercera y cuarta oleada se produjo el ingreso de una gran mayoría de pacientes. El 67% de los pacientes ingresaron en una de estas dos oleadas. Sin embargo, las oleadas de mayor número de ingresos por semana fueron la primera, tercera y cuarta, en las que hubo más de cinco ingresos por semana (5,4, 5,4 y 6 pacientes/semana respectivamente).

Tabla 1: Distribución de pacientes ingresados según oleada.

	n =181	Ingresos/semana
Primera	27 (15)	5,4 (2,1-6,8)
Segunda	14 (8)	0,62 (0,4-2,5)
Tercera	47 (26)	5,4 (2,2-7,4)
Cuarta	74 (41)	6 (3,2-8,8)
Quinta	19 (10)	1,53 (1,1-2,8)

Resultados expresados como número de casos con porcentaje y mediana con rango intercuartílico.

4-1-2-1 GÉNERO, EDAD Y GRAVEDAD

El sexo predominante fue el masculino, con 127 hombres y 54 mujeres. La mediana de edad de los pacientes estudiados fue de 62 (53-70) años. La mediana de edad de ambos sexos fue similar, 62 (54-73) años en hombre y 63 (59-71) años en mujeres.

La mediana del SOFA score fue de 4 (3-4). El SAPS-3 tuvo una mediana de 35 (30-54). A las 24h se valoró de nuevo el SOFA score, con una mediana de 3 (3-4).

4-1-2-2 ANTECEDENTES Y COMORBILIDADES

El Índice de Charlson fue de 1 (0-3). Los antecedentes y comorbilidades de interés aparecen reflejados en la Tabla 2. Las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad en 94 (51,9%) e HTA en 81 (44,8). En cuanto a patología respiratoria crónica, 35 pacientes presentaban algún tipo de patología previa, de los cuales 12 eran EPOC, 7 tenían un diagnóstico previo de asma y 16 de apnea obstructiva del sueño. Ningún paciente precisaba O2 domiciliario.

Tabla 2: Antecedentes y comorbilidades de los pacientes.

	n=181
Obesidad	94 (51,9)
HTA	81 (44,8)
DL	47 (26)
DM	43 (23,8)
SAOS	16 (8,8)
EPOC	12 (6,6)
ERC	12 (6,6)
Cardiopatía	11 (6,1)
Neoplasia activa	10 (5,5)
Enfermedad asmática crónica	7 (3,9)
Hepatopatía	5 (2,8)
Enfermedad hematológica	5 (2,8)
Estado de inmunosupresión	5 (2,8)
Enfermedad cerebro-vascular	3 (1,7)
Claudicación intermitente	2 (1,1)
O2 domiciliario	0 (0)
Tabaquismo activo	9 (5)

Resultados expresados como número de casos con porcentaje.

DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; O2: oxígeno.

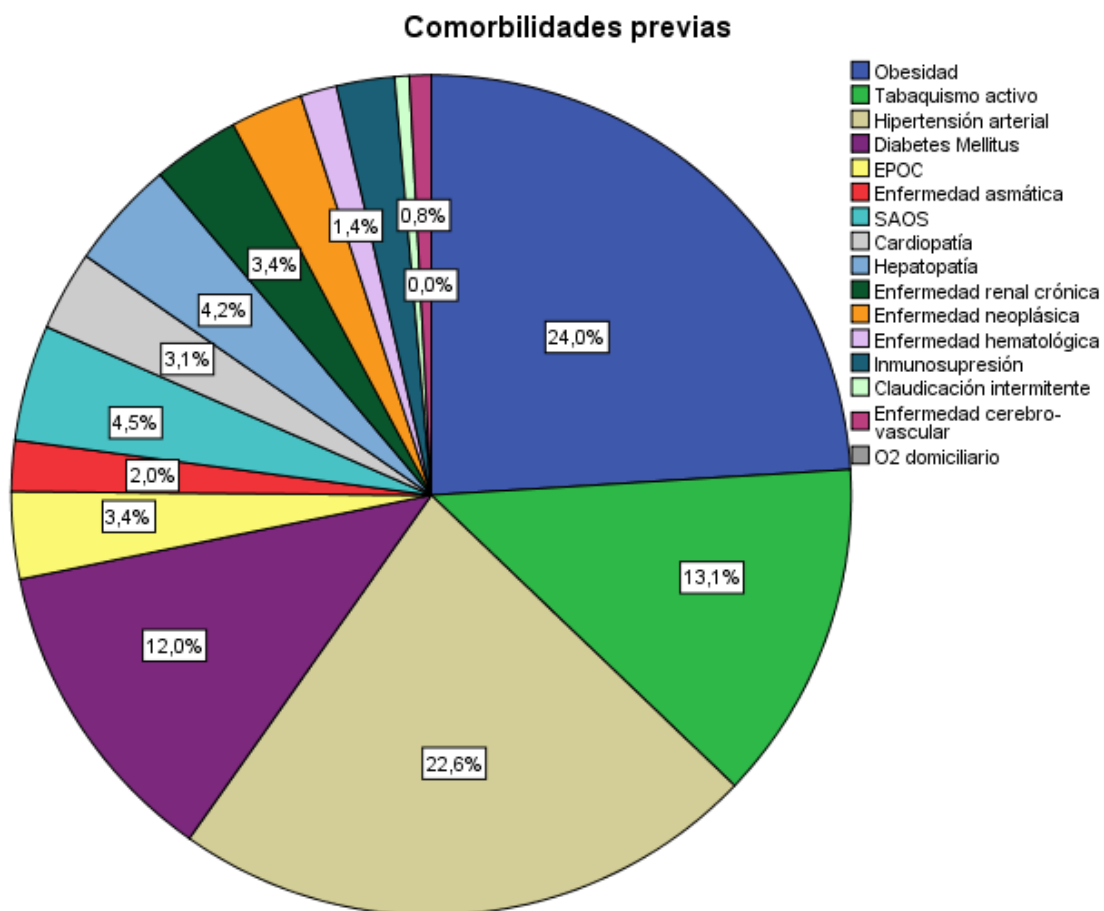


Figura 7: Comorbilidades de los pacientes ingresados en UCI.

4-1-2-3 PROCEDENCIA Y SOPORTE PREVIO A INGRESO EN UCI

La mayoría de los pacientes, 160 (88,4%), ingresaron directamente desde la sala de hospitalización. El resto de los pacientes ingresaron directamente desde el servicio de urgencias, 21 (11,6%) pacientes. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en UCI fue de 8 (6-11) días, mientras que el tiempo desde el ingreso hospitalario hasta el ingreso en UCI fue de 2 (0-4) días.

El soporte respiratorio recibido previo a ingreso en UCI queda reflejado en la Figura 8. El soporte con VNI, CPAP o BiPAP, asociado previamente a ONAF o no, fue iniciado en 104 (57,4%).

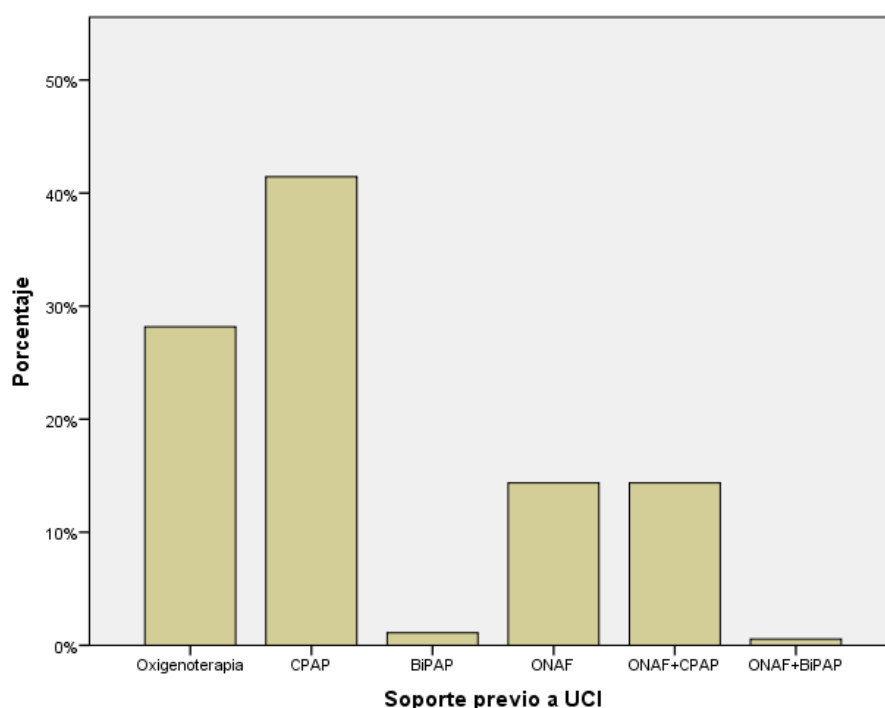


Figura 8: Distribución del soporte respiratorio previo al ingreso en UCI.

BiPAP: presión positiva con doble nivel de presión; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; ONAF: oxigenoterapia nasal de alto flujo.

4-1-2-4 PATRÓN RADIOGRAFICO

Los patrones radiográficos más frecuentes en los pacientes estudiados fueron el parcheado periférico en 97 (53,6%) y el parcheado basal bilateral en 60 (33,1%). Menos frecuente fue la aparición de patrón alveolar localizado, en 21 (11,6%) y alveolar difuso 3 (1,7%).

4-1-2-5 SOPORTE RESPIRATORIO AL INGRESO EN UCI

El soporte respiratorio inicial más frecuentemente utilizado en UCI fue VNI en modo CPAP, el cual se utilizó en 166 (91,7%). ONAF se utilizó de inicio en 4 pacientes (2,21%), de los cuales, tres requirieron escalar en el soporte a VNI. La Figura 9 representa la distribución de los soportes de primera línea utilizados.

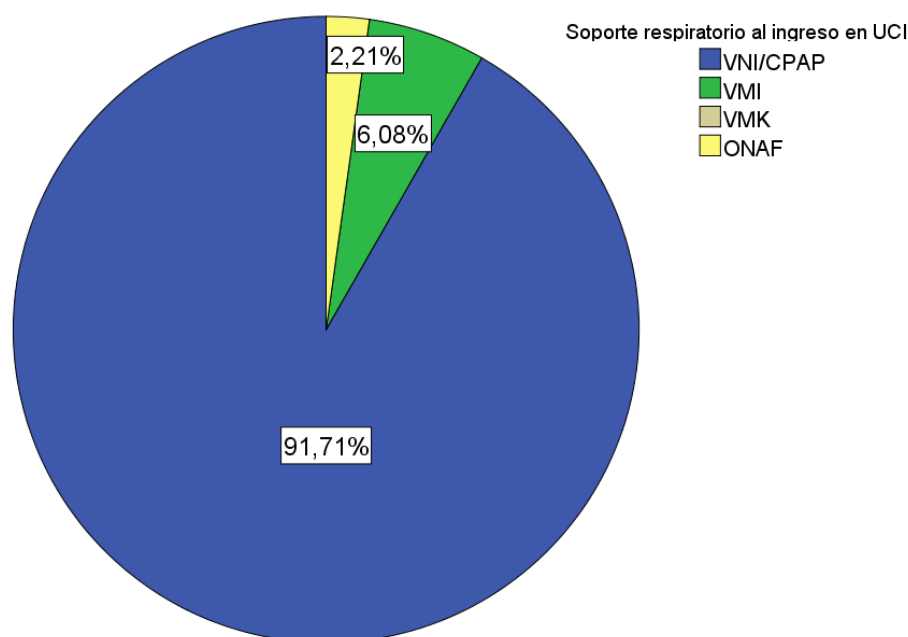


Figura 9: Distribución de los soportes respiratorios utilizados al ingreso en UCI.

4-1-2-6 VARIABLES FISIOLÓGICAS, PARÁMETROS GASOMÉTRICOS Y OXIGENACIÓN AL INGRESO EN UCI

Las variables fisiológicas quedan reflejadas en la Tabla 3. De las variables fisiológicas recogidas al ingreso, destacan que los pacientes se encontraban taquipnéicos, con una FR 30 ± 1 . El resto de los parámetros se encontraban dentro de la normalidad, a excepción de que se presentaban hipoxémicos, principal motivo de ingreso en nuestro servicio, con SatO₂ de 93 (90-96), relación SatO₂/FiO₂ 120 (97-150) y PaO₂/FiO₂ 93 (69-117).

Tabla 3: Variables fisiológicas, parámetros gasométricos y de oxigenación al ingreso en UCI.

	n=181
TAM (mmHg)	95 $\pm$ 13
FC (lpm)	87 (74-98)
FR (rpm)	30 $\pm$ 1
Ph	7,45 (7,43-7,48)
PaCO ₂ (mmHg)	35,5 (32,2-39)
PaO ₂ (mmHg)	67 (58-79)
HCO ₃ (mmol/L)	25,3 (23-27)
Láctico (mmol/L)	1 (1-1,6)
SatO ₂ (%)	93 (90-96)
SatO ₂ /FiO ₂	120 (96,5-150)
PaO ₂ /FiO ₂	92,7 (68,7-116,7)
HACOR	6 (5-7)
iROX	4,12 (3,24-5,41)

Variables expresadas como media $\pm$ desviación estándar o mediana con rango intercuartílico.

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; HCO₃: bicarbonato; iROX: índice de ratio de saturación de oxígeno; PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono; PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno; PaO₂/FiO₂: relación presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; SatO₂: saturación arterial de oxígeno; SatO₂/FiO₂: relación saturación arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; TAM: tensión arterial media.

La forma grave de hipoxemia, medida como la relación de PaO₂/FiO₂ menor de 150, se presentó en 161 (89%) de los pacientes.

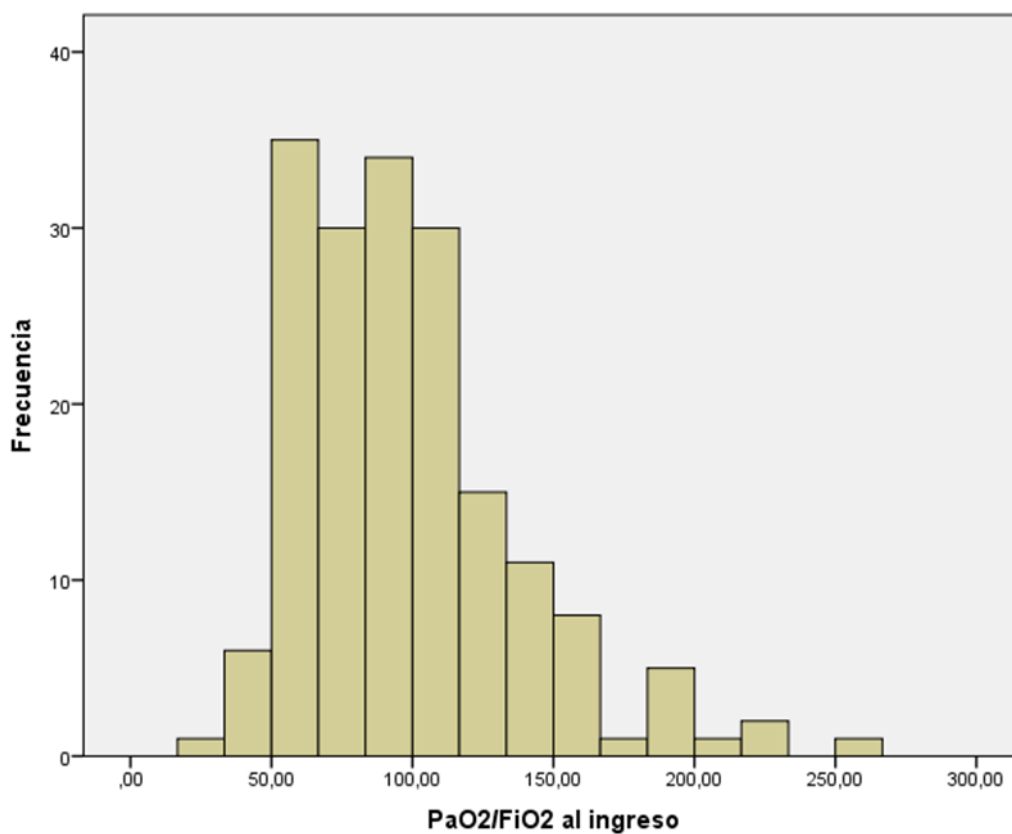


Figura 10: Distribución de la relación PaO₂/FiO₂ al ingreso de toda la población.

4-1-2-7 TIPO DE SDRA

La distribución de la gravedad de SDRA que hubo entre el cómputo global de pacientes aparece reflejada en la Figura 11. Prácticamente, la totalidad de los pacientes presentaron un SDRA moderado (50,8%) o grave (41,9%). Sin embargo, el 89,4% de los pacientes presentaron hipoxemia grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$).

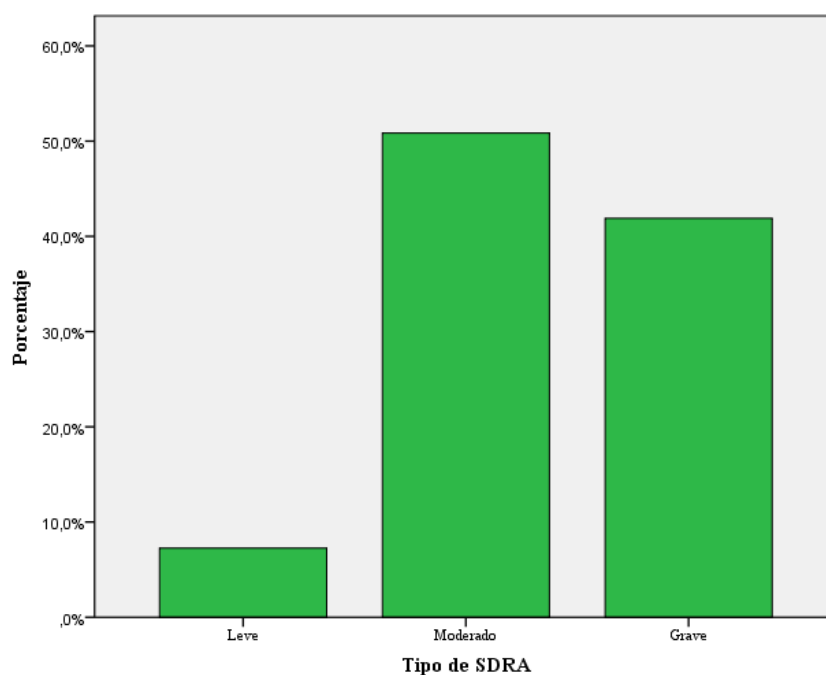


Figura 11: Distribución de la gravedad del SDRA.

4-1-2-8 PARÁMETROS ANALÍTICOS AL INGRESO EN UCI

Los resultados analíticos aparecen en la Tabla 4. Como principales alteraciones, los pacientes ingresaron con linfopenia. La cifra de linfocitos absolutos fue 0,7 (0,5-1) $\times 10^9/L$. Presentaban elevación de Dímero D 435 (241-800) ng/ml, LDH 426 (332-571) UI/L y de PCR 159 (102) mg/L.

Tabla 4: Parámetros analíticos al ingreso en UCI.

	n=181
Hb (g/dl)	13 (12,2-14)
Hto (%)	40 (38-43)
Plaquetas ($\times 10^6/L$)	231 (164-297)
Dímero D (ng/ml)	435 (241-800)
Leucocitos ($\times 10^6/L$)	9300 (6200-12700)
Leucocitos polimorfonucleares (%)	82,9 (76-88)
Linfocitos (%)	8 (5-13)
Linfocitos absolutos ($\times 10^9/L$)	0,7 (0,5-1)
Indice de Quick (%)	82,3 (65,7-91,6)
TTPa (sg)	28,5 (26-31)
BT (mg/dl)	0,59 (0,4-0,9)
GOT (UI/L)	35 (22-54)
GPT (UI/L)	38 (26-60)
LDH (UI/L)	426 (331-571)
Urea (mg/dl)	40 (33-54)
Cr (mg/dl)	0,8 (0,7-1)
PCT (mg/L)	0,3 (0,14-0,7)
PCR (mg/L)	147,5 (72,5-225,2)

Resultados expresados como mediana con rango intercuartílico.

BT: bilirrubina total; Cr: creatinina; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; TTPa: tiempo de tromboplastina activado.

4-1-2-9 COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciosas: neumonía nosocomial 36 pacientes (19,9%), bacteriemia 28 pacientes (15,5%) e infección urinaria nosocomial 17 pacientes (9,4%). Se observó presencia de barotrauma en 28 pacientes (15,5%). Desarrollaron fracaso renal agudo 23 pacientes (12,7%), con necesidad de terapia de depuración extrarrenal 15 de ellos (8,2%). Cuatro pacientes (2,3%) sufrieron una PCR, tres de ellos posterior a la IOT y uno por taquicardia ventricular sin pulso durante su ingreso en UCI. Requirieron transfusión sanguínea 14 pacientes (7,8%). Presentaron polineuropatía del paciente crítico 35 pacientes (19,3%). El análisis de las complicaciones en función al soporte recibido aparece reflejado en otros puntos de resultados.

4-1-2-10 ESTANCIA Y MORTALIDAD

La estancia en UCI tuvo una mediana de 9 (5-15) días, mientras que la estancia hospitalaria fue de 20 (13-27) días.

En UCI fallecieron 54 pacientes (29,8%). En sala de hospitalización, posterior al alta de UCI, fallecieron dos personas, elevando la mortalidad hospitalaria en 56 pacientes (30,9%), mientras que a los seis meses fallecieron 57 pacientes (31,5%).

El análisis de la mortalidad en función al soporte recibido aparece reflejado en la figura 12.

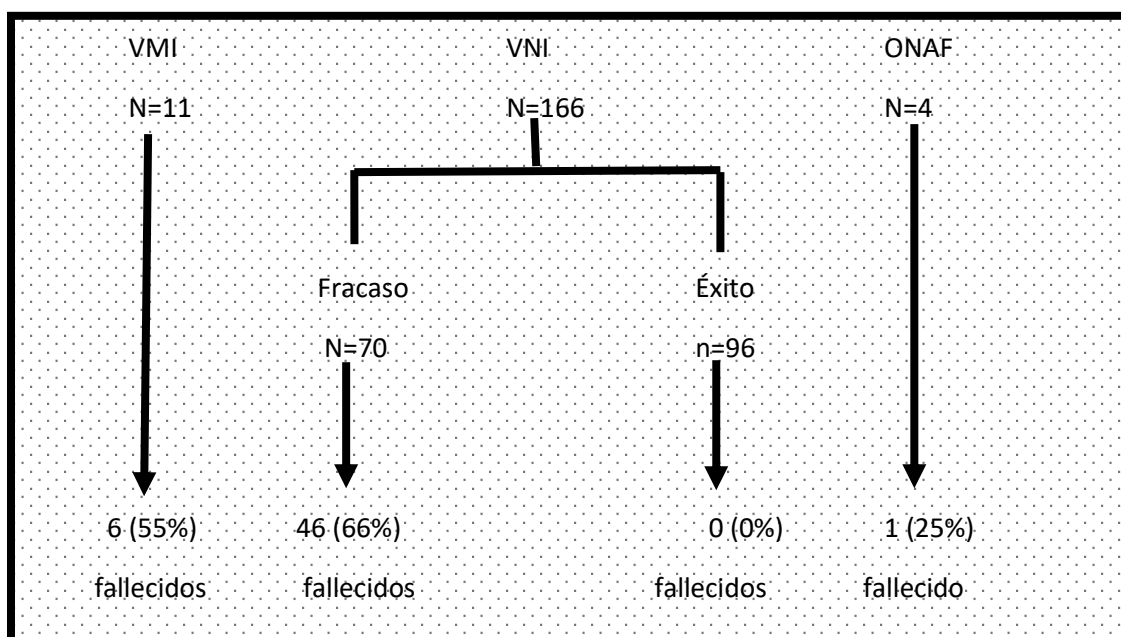


Figura 12: Mortalidad en función del soporte respiratorio recibido inicialmente en UCI. (ONAF: oxigenoterapia nasal de alto flujo; VMI: ventilación mecánica invasiva; VNI: ventilación mecánica no invasiva.)

4-1-3 ANÁLISIS DE PACIENTES CON VENTILACIÓN NO INVASIVA COMO PRIMER SOPORTE

4-1-3-1 TIPO DE VNI, DISPOSITIVOS, INTERFASES, HUMIDIFICACIÓN UTILIZADA, PARÁMETROS VENTILATORIOS Y DURACIÓN DE LA VNI.

En los pacientes cuyo primer soporte fue VNI, el tipo más utilizado fue CPAP con ventilador específico BiPAP V60® en 163 (98,2%), mientras que el modo BiPAP se utilizó en 2 pacientes (1,2%). Se utilizó CPAP de Boussignac en 1 paciente (0,6%).

La interfase más utilizada al ingreso fue la orofacial en 111 pacientes (66%), seguida de facial-Performax en 45 pacientes (27%). La combinación de ambas se utilizó en 13 pacientes (7,8%). El casco Helmet se inició al ingreso en 4 pacientes (2,4%), mientras que su combinación con orofacial en otros 6 pacientes (3,6%).

Hubo un uso generalizado de sistemas de humidificación activa sobre el global de pacientes, utilizándose en 147 pacientes (81,2%). En el grupo de pacientes con VNI inicial, se utilizó humidificación activa en 138 pacientes (83,1%)

El nivel de PEEP y FiO₂ utilizado inicialmente, a la 1h, 12h y 24h aparecen reflejados en la tabla 5. El nivel de PEEP no varió a lo largo de las primeras 24 horas, mientras que sí se pudo reducir la FiO₂ a las 12 y 24 horas desde el inicio del soporte.

Finalmente, la mediana de tiempo que estuvieron los pacientes con VNI fue de 80 (34-135) horas.

Tabla 5: PEEP y FiO₂ al ingreso, a la hora, a las 12h y a las 24h del inicio de VNI.

	Ingreso	1h VNI	12h VNI	24h VNI
PEEP (cmH ₂ O)	12 (12-14)	13 (12-15)	13 (12-15)	12 (10-14)
FiO ₂	0,8 (0,6-1)	0,8 (0,65-1)	0,7 (0,55-0,8)*	0,6 (0,5-0,7)*

Resultados expresados como mediana con rango intercuartílico.

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno, PEEP: presión positiva al final de la espiración, VNI: ventilación mecánica no invasiva.

*p<0,05. Comparación Ingreso vs 12h VNI; Ingreso vs 24h VNI.

4-1-3-2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se inició o mantuvo tratamiento con corticoides en 157 pacientes (96,3%). La mediana de días de administración de corticoides fue de 12 días (10-16). Tozilizumab fue administrado a 14 pacientes (8,9%), todos ellos con una dosis. El tratamiento con hidroxiclороquina, interferón gamma y lopinavir/ritonavir se utilizó respectivamente en 20 pacientes (12,3%), 6 (3,7%) y 18 (11%), mientras que se utilizó ceftriaxona y azitromicina al ingreso en 143 pacientes (87,7%).

Los opiáceos en perfusión continua fueron iniciados en 80 pacientes (48,2%), propofol en 41 pacientes (25,3%) y dexmedetomidina en 27 (21,4). La mediana de días que se administró opiáceos fue de 4 días (1-8).

4-1-3-3 VARIABLES FISIOLÓGICAS, PARÁMETROS GASOMÉTRICOS Y OXIGENACIÓN AL INICIO DE VNI, A LA 1H, 12H Y 24H.

Al ingreso, los pacientes que recibieron VNI como primer soporte presentaron cifras de TA y FC normales e ingresaban en UCI taquipnéicos (FR: 30±7) (Tabla 6). En cuanto a los parámetros gasométricos, de igual forma presentaban una hipoxemia grave (PaO₂/FiO₂: 95 (69-117) (Tabla 6), mientras que pH y PaCO₂ eran normales.

Tabla 6: Constantes vitales, parámetros gasométricos e iROX al ingreso, a la 1h, 12h y 24h.

Variable	Ingreso	1h VNI	12h VNI	24h VNI
TAM (mmHg)	95±12	91±10*	89±9*	90±9*
FC (lpm)	83 (75-98)	80 (71-90) *	75 (66-83) *	75 (67-80) *
FR (rpm)	30 ±7	26 ±4*	24±5*	23±6*
Ph	7,45 (7,43-,748)	7,45 (7,41-7,47)	7,44 (7,43-7,49)	7,44 (7,42-,48)
PaO ₂ (mmHg)	68 (59-79)	83 (70-106) *	85 (70-108) *	80 (67-96) *
PaCO ₂ (mmHg)	36 (33-39)	37 (34-40)	38 (35-41)	39 (35-42)
HCO ₃ (mmol/L)	26 (24-27)	26 (24-28)	26 (23-27)	26 (23-26)
Láctico (mmol/L)	1 (1-1,6)	1 (0,9-1,2)	1 (0,8-1,1)	1 (0,8-1,2)
SatO ₂ (%)	94 (91-96)	96 (94-98) *	96 (94-98) *	96 (94-98) *
SatO ₂ /FiO ₂	122 (98-149)	125 (100-151) *	138 (117-174) *	160 (130-190) *
PaO ₂ /FiO ₂	95 (69-117)	115 (87-151) *	127 (100-168) *	134 (107-177) *
HACOR	6 (5-7)	5 (4-6) *	5 (4-6) *	4 (3-6) *
iROX	4,1 (3,3-5,4)	4,9 (3,8-6,2) *	5,91 (4,71-8,27) *	6,73 (5,27-8,9) *

Resultados expresados como media ± desviación estándar y mediana con rango intercuartílico.

FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; HCO₃: bicarbonato; iROX: índice de ratio de saturación de oxígeno; PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono; PaO₂/FiO₂: relación presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; SatO₂/FiO₂: relación saturación arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; TAM: tensión arterial media; VNI: ventilación mecánica no invasiva.

*p<0,05. Comparación Ingreso vs 1h VNI; Ingreso vs 12H VNI; Ingreso vs 24h VNI.

Se observan modificaciones significativas en los parámetros hemodinámicos y respiratorios evaluados a la 1h, 12h y 24h del inicio de VNI, con respecto al ingreso. De esta forma, se pudo observar una reducción significativa de los parámetros de FR (Figura 13A), TAM, FC (Figura 13B) y ácido láctico.

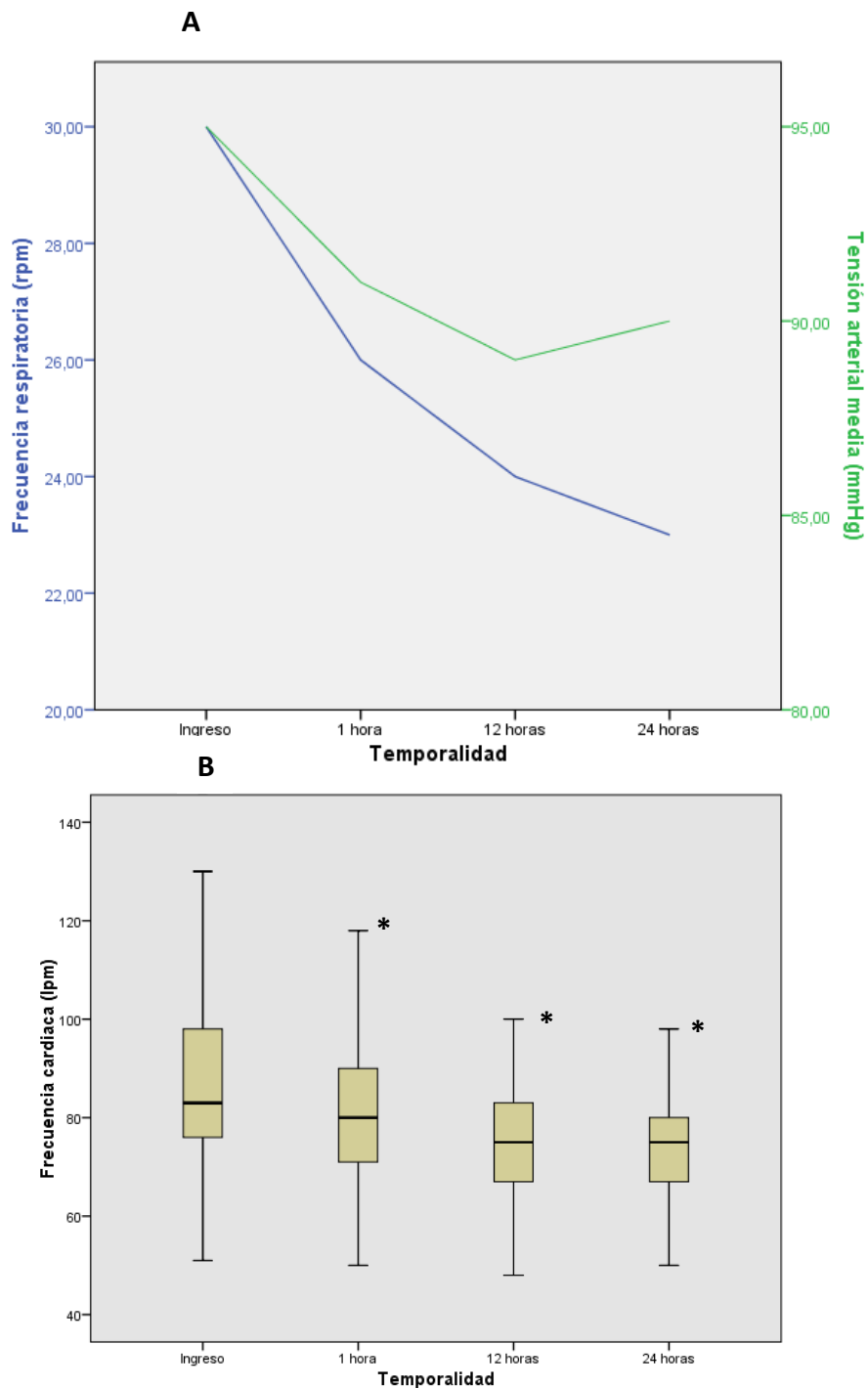


Figura 13: Evolución de las constantes vitales a la 1 hora, 12 horas y 24 horas con respecto al ingreso. A: frecuencia respiratoria y TAM; B: frecuencia cardíaca.

* $p < 0,05$. Comparación Ingreso vs 1 h VNI; Ingreso vs 12h VNI; Ingreso vs 24h VNI.

En cuanto a los parámetros gasométricos se produjo un incremento significativo de los parámetros de oxigenación. Se observaron mejorías significativas en todos los tiempos las relaciones $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Figura 14A), $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ (Figura 14B), SatO_2 , PaO_2 , HACOR (Figura 14C) e IROX (Figura 14D). En cambio, el pH y la PaCO_2 no variaron.

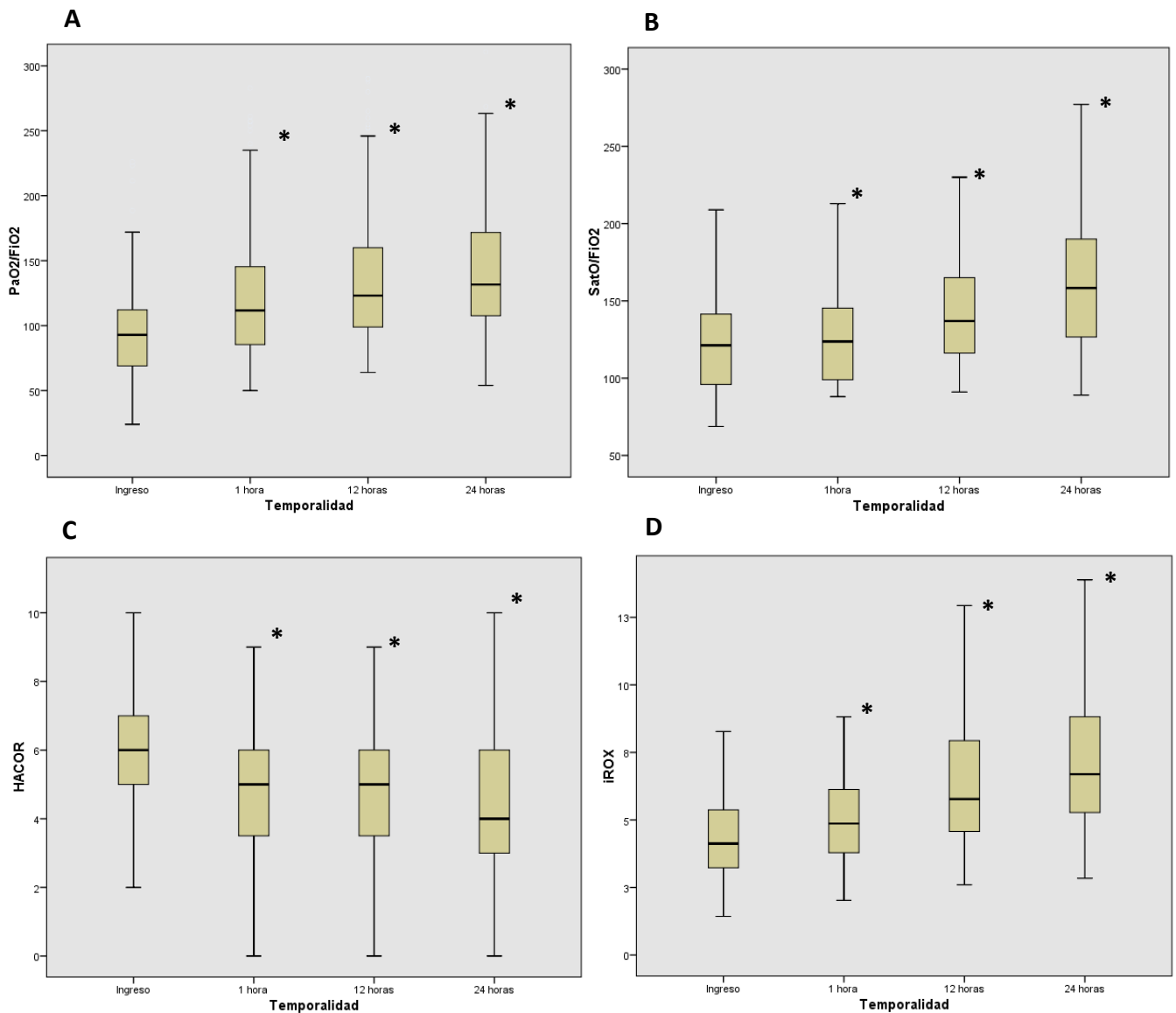


Figura 14: Evolución de los parámetros de oxigenación a la 1 hora, 12 horas y 24 horas con respecto al ingreso. A: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; B: $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$; C: HACOR; D: iROX.

* $p < 0,05$. Comparación Ingreso vs 1 h VNI; Ingreso vs 12h VNI; Ingreso vs 24h VNI.

4-1-3-4 FRACASO Y CAUSAS DE FRACASO DE VNI.

El fracaso de VNI ocurrió en 70 pacientes (42,2%). La causa más frecuente fue la hipoxemia persistente en 50 pacientes (71,4%), seguida de la mala mecánica respiratoria en 12 pacientes (17,1%). Hubo cuatro pacientes (5,7%) que fracasaron por mala tolerancia a la interfase, tres pacientes (4,3%) por shock y uno (1,4%) por encefalopatía.

4-1-3-5 COMPLICACIONES DE LA VNI

Las complicaciones de VNI aparecen reflejadas en la tabla 7. Las más frecuentes fueron sequedad de boca en 89 pacientes (53,6%) y sed en 88 pacientes (53%). Es destacable también que en 11 pacientes (6,6%) aparecieron signos de barotrauma durante la VNI.

Tabla 7: Complicaciones derivadas de la VNI.

	n=166
Sequedad	89 (53,6)
Sed	88 (53)
Escara	53 (31,9)
Barotrauma	11 (6,6)
Claustrofobia	11 (6,6)
Ruido	11 (6,6)
Conjuntivitis	6 (3,6)
Distensión gástrica	1 (0,6)
Otitis	0 (0)

Datos expresados como número de casos con porcentaje.

4-1-4 ANÁLISIS DE PACIENTES QUE RECIBEN VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

Recibieron finalmente IOT y conexión a VMI un total de 82 pacientes. De estos, 11 pacientes recibieron VMI como primer soporte, y otros 71 tras fracaso de sistemas de soporte respiratorio no invasivo (SRNI).

4-1-4-1 TIPO DE SDRA Y GRAVEDAD DE LA HIPOXEMIA

Los pacientes presentaron mayoritariamente un SDRA moderado o grave (Tabla 8). En cuanto a la gravedad de la hipoxemia, definida por presentar una PaO_2/FiO_2 mínima por debajo de 150, la presentaron 76 pacientes (92,7%) (Tabla 8).

Tabla 8: Tipo de SDRA.

n=82	
<i>Tipo de SDRA</i>	
Leve	2 (2,4)
Moderado	30 (36,6)
Grave	50 (61)
Gravedad hipoxemia	76 (92,7)

Resultados expresados como número de caso con porcentajes.

SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo; Gravedad hipoxemia: $PaO_2/FiO_2 < 150$

4-1-4-2 COMPLICACIONES

Las complicaciones aparecidas aparecen reflejadas en la Tabla 9. En general aparecieron complicaciones frecuentemente, destacando las infecciosas, el fracaso renal agudo y la polineuropatía del paciente crítico.

Tabla 9: Complicaciones aparecidas en pacientes que requieren VMI.

	n=82
Neumonía nosocomial	37 (45,1)
Polineuropatía	32 (39)
Bacteriemia	28 (34)
Fracaso renal agudo	22 (26,8)
Barotrauma	17 (20,7)
TDER	15 (18,3)
ITU nosocomial	14 (17,07)
Trasfusión	14 (17)
PCR	4 (4,9)

Datos expresados como número de casos con porcentajes.

ITU: infección del tracto urinario; PCR: parada cardiorespiratoria;
TDER: terapia de depuración extrarrenal

4-1-4-3 PARÁMETROS VENTILATORIOS INICIALES Y TÉCNICAS DE RESCATE

Los parámetros ventilatorios aparecen reflejados en la Tabla 10. El Vt que se utilizaron fueron elevados, con FiO2 inicial del cercana a 100%, PEEP alta y con una amplia utilización de decúbito prono. El número de maniobras en decúbito prono no se extendió más de tres días en términos generales.

Tabla 10: Parámetros ventilatorios y otros procedimientos en pacientes que requirieron VMI.

	n=82
Vt (ml/kg)	9,57 (8,7-10)
FR (rpm)	20 (18-22)
FiO2	1 (0,8-1)
PEEP (cmH2O)	13 (12-14)
Decúbito prono	59 (72)
Sesiones de prono (n°)	2 (2-3)
ECMO	0 (0)
Traqueostomía	13 (16)
Tiempo de ventilación (días)	14 (9-21)

Datos expresados como número de casos con porcentajes y mediana con rango intercuartílico.

ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; PEEP: presión positiva al final de la espiración; Vt: volumen tidal.

4-1-4-4 ESTANCIAS Y MORTALIDAD

La estancia en UCI y hospitalaria fue de 14,5 (10-21) días y 22 (14-31) días respectivamente. La mortalidad en UCI y en el hospital ocurrió en 51 pacientes (63,4%), mientras que a los seis meses fueron 53 pacientes (64,6%).

4-2 FACTORES DE RIESGO DE FRACASO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA

Durante el periodo de estudio, de los 166 pacientes en los que el primer soporte respiratorio fue VNI, el fracaso de VNI tuvo lugar en 70 pacientes (42,2%), mientras que el éxito en 96 pacientes (57,8%). La duración de VNI fue superior en el grupo que no fracasó la VNI [80 (38-110) vs 95 (44-148) horas], mientras que el tiempo de ventilación global fue superior en el grupo fracaso, [14 (10-22) vs 4 (2-7) días].

4-2-2 ANÁLISIS UNIVARIANTE DEL FRACASO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA

Los pacientes que fracasaron presentaban más edad, más comorbilidad y, por lo tanto, un mayor índice de Charlson que el grupo de VNI que no fracasó [(2 (1-3) vs 1 (0-2); $p = 0,002$)] (Tabla 11). Entre estos hubo mayor proporción de pacientes con obesidad y enfermedad neoplásica. (Tabla 11). En el resto de las comorbilidades no diferían ambos grupos (Tabla 11).

Tabla 11: Comparación de variables demográficas y comorbilidades.

	Fracaso VNI (n=58)	Éxito VNI (n=96)	p
Edad (años)	65 (60-71)	60 (49-67)	< 0,0001
Sexo (masculino)	40 (69)	71 (74)	0,447
Obesidad	32 (55)	40 (42)	0,049
HTA	29 (50)	37 (38)	0,141
DM	15 (26)	20 (21)	0,25
DL	17 (29)	20 (21)	0,183
EPOC	4(7)	6 (6)	0,886
Asma	4 (7)	1 (1)	0,067
SAOS	9 (16)	6 (6)	0,09
Cardiopatía	7 (12)	4 (4)	0,136
Hepatopatía	1 (2)	3 (3)	0,482
ERC	3 (5)	7 (7)	0,687
Enfermedad neoplásica	7 (12)	3 (3)	0,043
Enfermedad hematológica	3 (5)	2 (2)	0,412
Claudicación intermitente	1 (2)	1 (1)	1
Ictus	2 (3)	1 (1)	0,574
Indice Charlson	2 (1-3)	1 (0-2)	0,002

Datos expresados como número de casos y porcentajes y mediana con rango intercuartílico.

DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; O2: oxígeno.

No hubo diferencias en los patrones radiológicos presentados al ingreso, en el lugar de procedencia ni en la necesidad de iniciar VNI previa al ingreso en UCI (Tabla 12). En el grupo fracaso los tiempos desde el inicio de la sintomatología y el ingreso en el hospital, hasta el ingreso en UCI, fueron superiores (Tabla 12). En estos, el SOFA score fue superior, en cambio no se vieron diferencias en el SAPS-III (Tabla 12).

Tabla 12: Comparación de la situación previa al ingreso en UCI.

	Fracaso VNI (n=58)	Éxito VNI (n=96)	p
<i>Procedencia</i>			
Urgencias	10 (14)	6 (6)	0,078
Sala hospitalización	60 (86)	90 (94)	0,126
<i>Patrón radiográfico</i>			
Parcheado basal	20 (34)	32 (33)	0,976
Parcheado periférico	33 (57)	50 (52)	0,581
Alveolar localizado	5 (9)	11 (11)	0,893
Alveolar difuso	0 (0)	3 (3)	0,214
<i>Cronología</i>			
Síntomas-UCI (días)	8 (6-10)	10 (7-12)	0,004
Hospitalización-UCI (días)	1 (0-3)	2 (0-5)	0,025
<i>Soporte respiratorio previo</i>			
VNI previa	35 (60)	56 (58)	0,838
<i>Gravedad</i>			
SOFA al ingreso	4 (3-5)	3 (2-4)	< 0,0001
SAPS-3 al ingreso	35 (32-43)	34 (29-54)	0,552

Datos expresados como número de casos con porcentajes y mediana con rango intercuartílico.

SOFA: sequential organ failure assessment; SAPS-III: Simplified Acute Physiologic Score -III; UCI: servicio de Medicina Intensiva; VNI: ventilación no invasiva.

Tampoco hubo diferencias en el tipo de VNI utilizada, siendo la CPAP con ventilador específico el tipo más utilizado, en las interfases utilizadas, y en el nivel de PEEP inicial utilizado (Tabla 13). La humidificación activa se utilizó con menos frecuencia en el grupo de fracaso (Tabla 13).

Tabla 13: Comparación configuración inicial de VNI.

	Fracaso VNI (n=58)	Éxito VNI (n=96)	p
<i>Tipo de VNI</i>			
VNI-CPAP	57 (98,3)	94 (97,9)	0,708
CPAP_Boussignac	1 (1,7)	0 (0)	0,240
VNI-BiPAP	0 (0)	2 (2,1)	0,224
<i>Interfase</i>			
Orofacial	35 (60,4)	64 (66,6)	0,539
Facial/Performax	11 (18,9)	26 (27,1)	0,512
Orofacial+Facial	9 (15,5)	4 (4,2)	0,110
Helmet	2 (3,4)	2 (2,1)	0,570
Boussignac	1 (1,8)	0 (0)	0,950
Humidificación activa	43 (74)	86 (89)	0,023
PEEP (cmH ₂ O)	13 (12-15)	12 (12-14)	0,095

Datos expresados como número de casos con porcentajes y mediana con rango intercuartílico.

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; PEEP: presión positiva al final de la espiración; PS: presión soporte; VNI: ventilación no invasiva.

Al ingreso en UCI las constantes vitales fueron similares en ambos grupos (Tabla 14). De la misma forma, no se observaron diferencias en los resultados gasométricos (Ph, PaCO₂, PaO₂, HCO₃ y láctico) y SatO₂ (Tabla 14). Sin embargo, los pacientes del grupo fracaso requirieron FiO₂ superiores al ingreso y presentaron relaciones SatO₂/FiO₂ y PaO₂/FiO₂ más bajas (Tabla 14). Con ello, el índice ROX también fue más bajo en los pacientes del grupo fracaso, mientras que el HACOR no difirió (Tabla 14).

Tabla 14: Comparación de constantes vitales, datos gasométricos, parámetros de oxigenación y tipo de SDRA al ingreso en UCI.

	Fracaso VNI (n=58)	Éxito VNI (n=96)	p
TAM (mmHg)	95±14	95±12	0,826
FC (lpm)	84 (79-98)	80 (75-97)	0,122
FR (rpm)	30±7	31±7	0,490
pH	7,45 (7,41-7,48)	7,45 (7,43-7,48)	0,347
PaO ₂ (mmHg)	66 (57-74)	69 (60-81)	0,107
PaCO ₂ (mmHg)	36 (33-39)	35 (33-39)	0,975
HCO ₃	25 (23-27)	26 (24-27)	0,391
Láctico (mmol/L)	1 (1-1,65)	1 (0,92-1,5)	0,590
SatO ₂ (%)	93 (90-96)	94 (91-96)	0,275
FiO ₂	0,8 (0,7-1)	0,7 (0,6-0,8)	0,001
SatO ₂ /FiO ₂	116 (95-139)	133 (111-157)	0,001
PaO ₂ /FiO ₂	84 (64-104)	101 (79-121)	< 0,0001
HACOR	6 (5-6)	6 (5-7)	0,196
iROX	3,66 (2,9-5,54)	4,43 (3,53-5,37)	0,027
Tipo de SDRA			
SDRA leve	1 (2)	10 (10)	0,45
SDRA moderado	19 (33)	60 (63)	0,043
SDRA grave	38 (65)	26 (27)	< 0,0001

Datos expresados como media ± desviación standard, mediana (IQR) y porcentajes.

FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; HACOR: frecuencia cardiaca, acido/base, consciencia, oxigenación; HCO₃: bicarbonato; iROX: índice de ratio de saturación de oxígeno; PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono; PaO₂/FiO₂ relación presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; SatO₂/FiO₂: relación saturación arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; TAM: tensión arterial media.

Analíticamente, al ingreso, únicamente se objetivaron diferencias significativas en los valores de Plaquetas, GOT, GPT, LDH y urea al ingreso en UCI. En el resto de los valores analíticos no se observaron diferencias. Todos los resultados analíticos, así como la comparación entre ambos grupos, aparecen reflejados en la Tabla 15.

Tabla 15: Comparación de valores analíticos al ingreso en UCI.

	Fracaso VNI (n=58)	Éxito VNI (n=96)	p
Hb (g/dl)	13 (13-14,5)	13 (12-14)	0,421
Hto (%)	41 (38-44)	40 (38-43)	0,409
Plaquetas	201 (147-262)	260 (197-328)	0,001
Dímero D	424 (254-872)	438 (229-712)	0,636
Leucocitos	9400 (6000-12900)	9000 (6125-12600)	0,909
Linfocitos (%)	9 (5-13)	8 (5-12)	0,681
Linfocitos	0,7 (0,5-1)	0,7 (0,6-1,1)	0,359
GOT	30 (19-45)	37 (26-57)	0,022
GPT	35 (23-55)	42 (30-79)	0,025
LDH	497 (366-632)	397 (322-502)	0,002
Urea	45 (33-63)	39 (30-46)	0,009
Cr	0,8 (0,7-1,04)	0,79 (0,69-0,91)	0,242
PCT	0,29 (0,14-0,73)	0,27 (0,14-0,55)	0,42
PCR	152 (74-245)	128 (67-206)	0,366
IL-6	22 (11-65)	23 (0-60)	0,416
Ferritina	847 (457-1678)	740 (462-2112)	0,939

Datos expresados como mediana con rango intercuartílico.

Cr: creatinina; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; IL-6: interleukina 6; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; TTPa: tiempo de tromboplastina activado.

La comparación de las constantes vitales y los datos gasométricos tras una hora de VNI aparece reflejada en la Tabla 16.

Tabla 16: Comparación de constantes vitales, parámetros ventilatorios, gasométricos y de oxigenación a la 1 hora del inicio de VNI.

	Fracaso VNI (n=58)	Éxito VNI (n=96)	p
PEEP (cmH ₂ O)	14 (12-15)	12 (10-14)	0,008
TAM (mmHg)	90±11	92±10	0,263
FC (lpm)	80 (74-98)	77 (70-89)	0,028
FR (rpm)	27±6	26±6	0,358
pH	7,44 (7,4-7,47)	7,45 (7,42-7,47)	0,358
PaO ₂ (mmHg)	78 (63-94)	88 (76-111)	0,002
PaCO ₂ (mmHg)	36 (34-39)	38 (34-41)	0,162
HCO ₃ (mmol/L)	25 (24-27)	26 (24-28)	0,198
Láctico (mmol/L)	1 (0,9-1,3)	1 (0,92-1,1)	0,599
SatO ₂ (%)	95 (94-98)	96 (95-98)	0,017
FiO ₂	0,9 (0,7-1)	0,7 (0,6-0,8)	< 0,0001
SatO ₂ /FiO ₂	100 (95-137)	138 (118-158)	< 0,0001
PaO ₂ /FiO ₂	100 (79-137)	131 (101-166)	< 0,0001
Variación FiO ₂ (%)	3,7±19	-2,8 ± 21	0,041
HACOR	6 (5-6)	4 (2-6)	< 0,0001
iROX	4,5 (3,4-5,6)	5,3 (4,2-6,5)	< 0,0001

Datos expresados como número de casos con porcentajes, media ± desviación standard y mediana con rango intercuartílico.

FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; HACOR: frecuencia cardiaca, acido/base, consciencia, oxigenación; HCO₃: bicarbonato; iROX: índice de ratio de saturación de oxígeno; PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono; PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración; PaO₂/FiO₂ relación presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; SatO₂/FiO₂: relación saturación arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; TAM: tensión arterial media.

A la hora del inicio de VNI, se observaron diferencias entre los pacientes que fracasaron y los que no. En primer lugar, la FC fue superior en los pacientes que fracasaron (Figura 16). El nivel de PEEP pautado era superior en estos pacientes (Figura 17), y su necesidad de FiO₂ también era mayor (Figura 18). Tenían menos variabilidad

de FiO₂. En cuanto al resto de constantes vitales no hubo diferencias, incluyendo FR. En cuanto a los parámetros que valoran el estado de oxigenación se observaron diferencias en la SatO₂, relación PaO₂/FiO₂ (Figura 19), SatO₂/FiO₂ (Figura 20), HACOR e índice ROX, con peores valores en el grupo de fracaso.

La comparación de las constantes vitales y los datos gasométricos tras 24 horas de VNI aparece reflejada en la Tabla 17.

Tabla 17: Comparación de constantes vitales, parámetros ventilatorios, gasométricos y de oxigenación a las 24 horas del inicio de VNI.

	Fracaso VNI (n=58)	Éxito VNI (n=96)	p
SOFA	4 (3-4)	3 (3-3)	< 0,0001
TAM (mmHg)	90±9	90±9	0,889
FC (lpm)	80 (71-86)	70 (61-80)	< 0,0001
FR (rpm)	24±6	23 ±6	0,316
PEEP (cmH ₂ O)	14 (12-15)	12 (10-14)	0,028
Ph	7,43 (7,42-7,45)	7,45 (7,43-7,47)	0,13
PaO ₂ (mmHg)	69 (62-81)	85 (71-97)	0,006
PaCO ₂ (mmHg)	39 (35-43)	38 (35-41)	0,138
HCO ₃ (mmol/L)	26 (25-28)	26 (25-28)	0,9
Láctico (mmol/L)	1 (0,9-1,4)	1 (0,9-1,2)	0,282
SatO ₂ (%)	94 (92-96)	96 (95-98)	< 0,0001
FiO ₂	0,75 (0,55-0,9)	0,6 (0,5-0,7)	< 0,0001
SatO ₂ /FiO ₂	128 (100-170)	163 140-196)	<0,0001
PaO ₂ /FiO ₂	104 (77-132)	151 (122-196)	< 0,0001
Variación FiO ₂ (%)	2,63 (-12,5-38,84)	25 (0-50)	0,047
HACOR	6 (4-6)	4 (2-5)	< 0,0001
iROX	5,28 (4,3-6,68)	7,97 (6,15-9,8)	< 0,0001

Datos expresados como media ± desviación estándar y mediana con rango intercuartílico.

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; HACOR: frecuencia cardíaca, ácido/base, consciencia, oxigenación; HCO₃: bicarbonato; iROX: índice de ratio de saturación de oxígeno; PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono; PEEP: presión positiva al final de la espiración; PaO₂/FiO₂ relación presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; SatO₂/FiO₂: relación saturación arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; SOFA: sequential organ failure assesment; TAM: tensión arterial media.

Se observaron diferencias similares a las objetivadas a la hora del inicio de esta. La FC fue la única constante vital en la que hubo diferencias significativas, siendo mayor en los pacientes que fracasaban (Figura 15C). También fue superior en estos pacientes el nivel de PEEP y FiO2 (Figura 16 y Figura 17 respectivamente)). En todos los parámetros de oxigenación evaluados hubo diferencias significativas, encontrándose más deteriorados en el grupo fracaso tanto PaO2/FiO2 (Figura 18) como SatO2/FiO2 (Figura 19). El índice HACOR y el SOFA score fue superior en estos pacientes (Tabla 16). Además, también presentaron menor variación de FiO2 con respecto al inicio de la VNI.

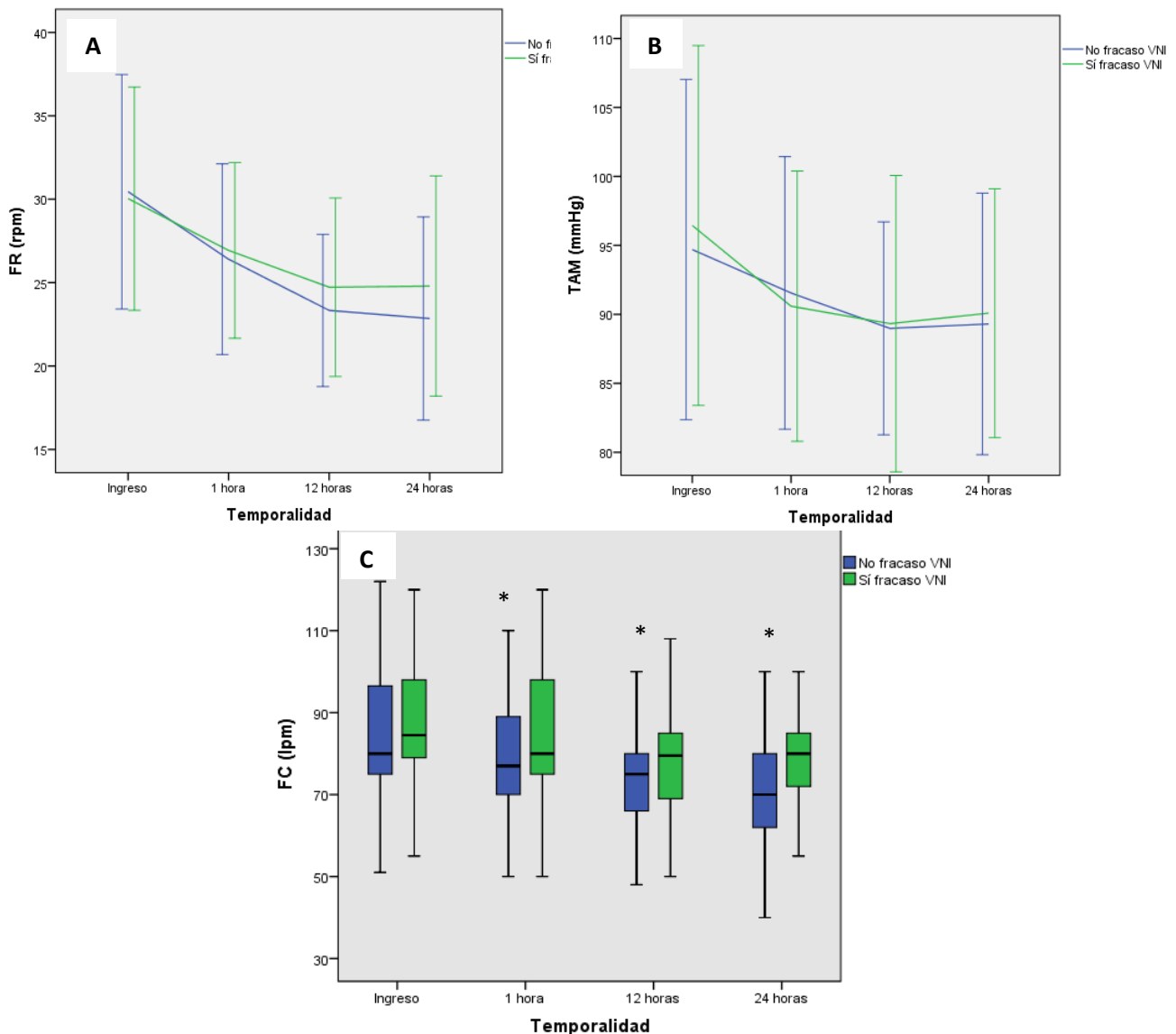


Figura 15: Valores de constantes fisiológicas en pacientes con fracaso vs éxito de VNI, al ingreso, 1h, 12h y 24h desde el inicio de VNI. A) Frecuencia respiratoria (FR); B) Tensión arterial media (TAM). C) Frecuencia cardiaca (FC). (* p<0,05)

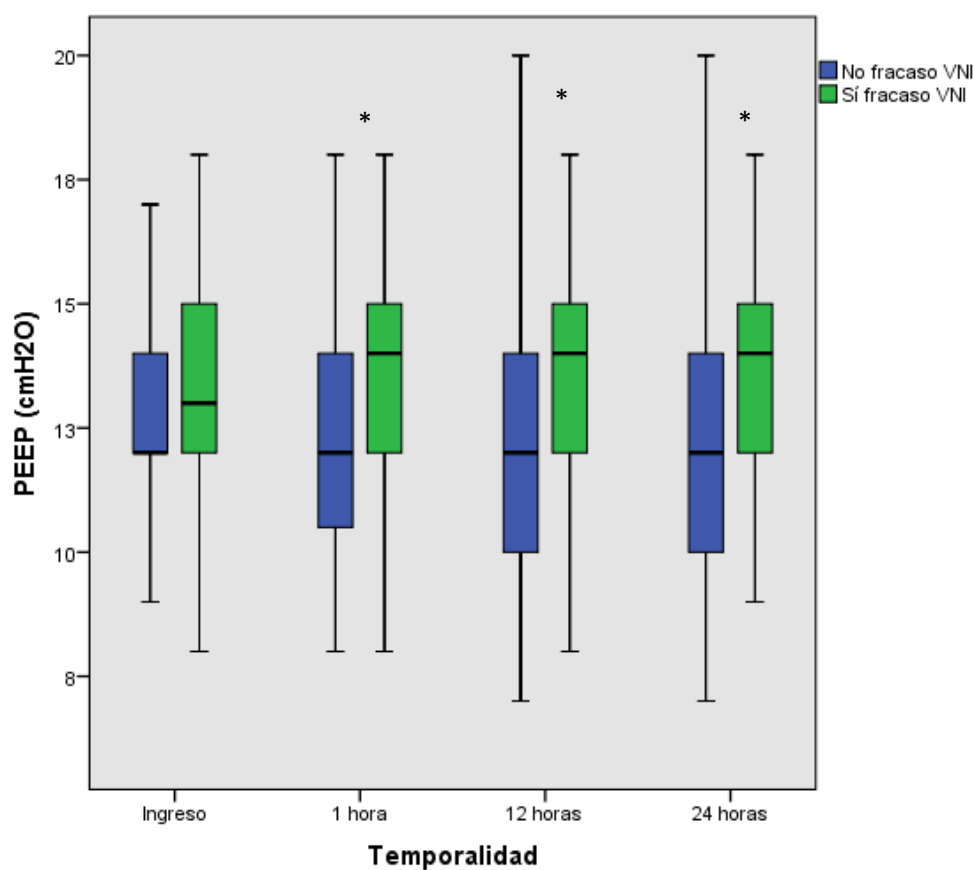


Figura 16: Valores del nivel de PEEP en pacientes con fracaso vs éxito de VNI, al ingreso, 1h, 12h y 24h desde el inicio de VNI. (* p<0,05)

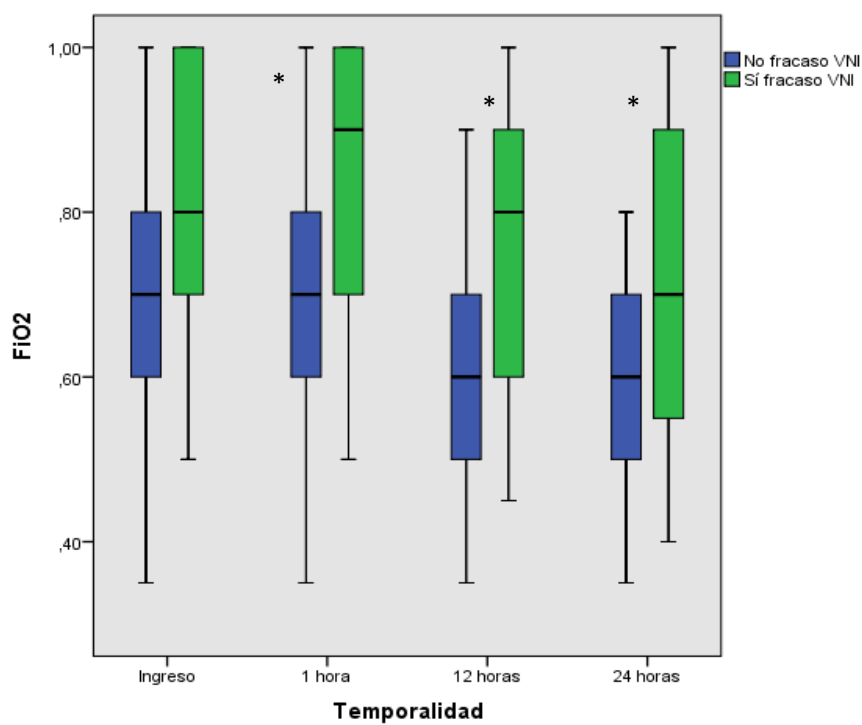


Figura 17: Valores del nivel de FiO2 en pacientes con fracaso vs éxito de VNI, al ingreso, 1h, 12h y 24h desde el inicio de VNI. (* p<0,05)

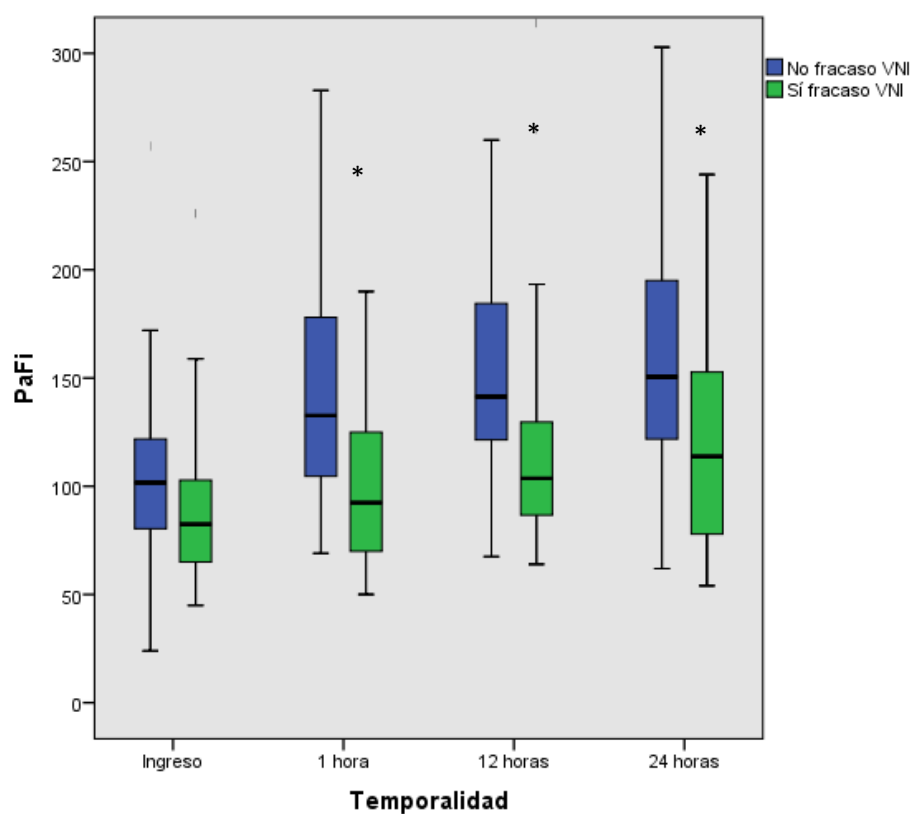


Figura 18: Valores del nivel de PaO₂/FiO₂ en pacientes con fracaso vs éxito de VNI, al ingreso, 1h, 12h y 24h desde el inicio de VNI. (* p<0,05)

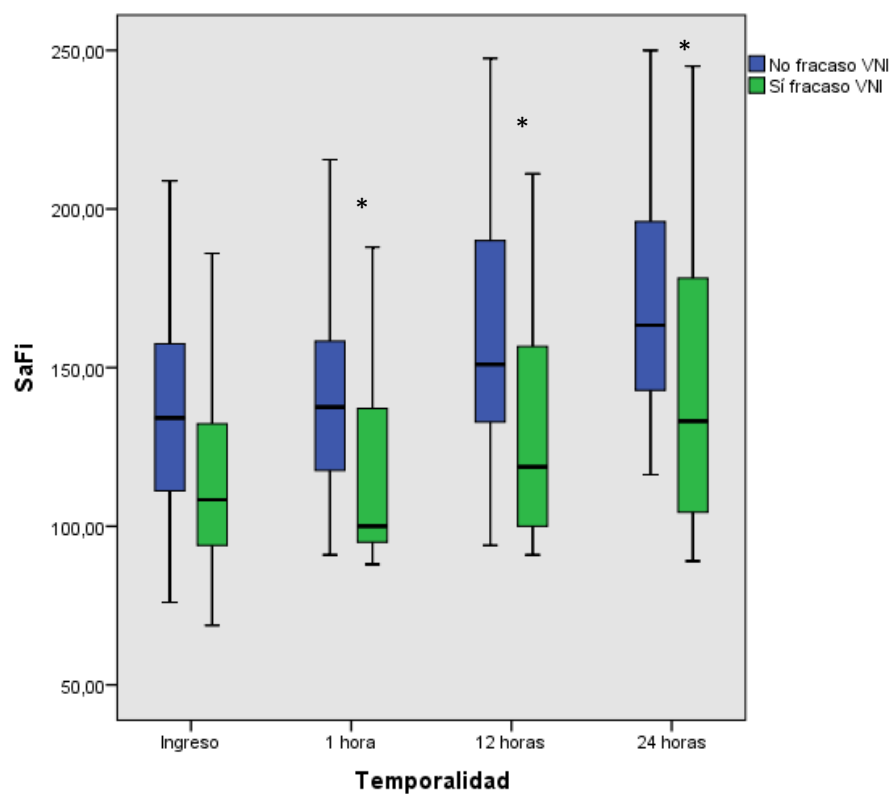


Figura 19: Valores del nivel de SatO₂/FiO₂ en pacientes con fracaso vs éxito de VNI, al ingreso, 1h, 12h y 24h desde el inicio de VNI. (* p<0,05)

4-2-3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL FRACASO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA

Las variables que difirieron de forma significativa en el análisis univariado entre los pacientes con fracaso versus éxito de VNI, fueron incluidas en el análisis de regresión logística para determinar aquellos factores que se asociaban de manera independiente con el fracaso de VNI. Las variables sin significación estadística en el modelo se eliminaron manualmente en un procedimiento paso a paso hacia atrás, hasta que se obtuvo el mejor modelo posible. Los predictores de fracaso de VNI en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 quedan reflejados en la Tabla 18. Los resultados muestran que la edad, la obesidad, el SOFA score al inicio de VNI, la FC, el índice HACOR y el evolucionar a un SDRA grave a las 24h, se relacionaron de forma independiente con un aumento de riesgo de fracaso de VNI.

Tabla 18: Análisis multivariante de factores de fracaso de VNI.

	OR (IC 95%)	B	p
Edad	1,043 (1,003-1,085)	0,043	0,035
Obesidad	3,139 (1,368-7,202)	1,144	0,007
SOFA al ingreso	1,987 (1,154-3,422)	0,687	0,013
FC (24h)	1,052 (1,018-1,087)	0,05	0,003
HACOR (24h)	1,349 (1,081-1,683)	0,299	0,008
SDRA grave	2,852 (1,264-6,435)	1,048	0,012

Datos expresados como mediana (intervalo de confianza, IC, 95%) y beta de cada variable.

FC: frecuencia cardiaca; HACOR: frecuencia cardiaca, acido/base, consciencia, oxigenación, frecuencia respiratoria; SOFA: sequential organic failure assessment.

Se propone un modelo de predicción de fracaso de VNI basado en los factores de riesgo relacionados de forma independiente en análisis multivariante. El modelo se describe a continuación:

$$\text{Logit}(P)=1/[1+\exp(11,635 - 0,043x\text{Edad} - 1,144x\text{Obesidad} - 0,687x\text{SOFA} - 0,05x\text{FC} - 0,299x\text{HACOR} - 1,048x\text{SDRA grave})]$$

El modelo explicó el 58,7% (Nagelkerke R square) de la variación en el resultado de fracaso. Se realizó una prueba de bondad de ajuste para comparar los datos observados y esperados con el modelo, demostrando que no había diferencias entre ambos, con un resultado en el test de Hosmer-Lemeshow de chi cuadrado = 1,97 y $p = 0,961$.

El poder discriminativo del modelo fue evaluado mediante el área bajo la curva (AUC). La capacidad del modelo fue satisfactoria, con un AUC de 0,852 (IC 95%: 0,795-0,909, $p < 0,0001$). El máximo Índice de Youden fue de 55%, y correspondió con el valor de Logit(P) 0,3857 (Figura 20).

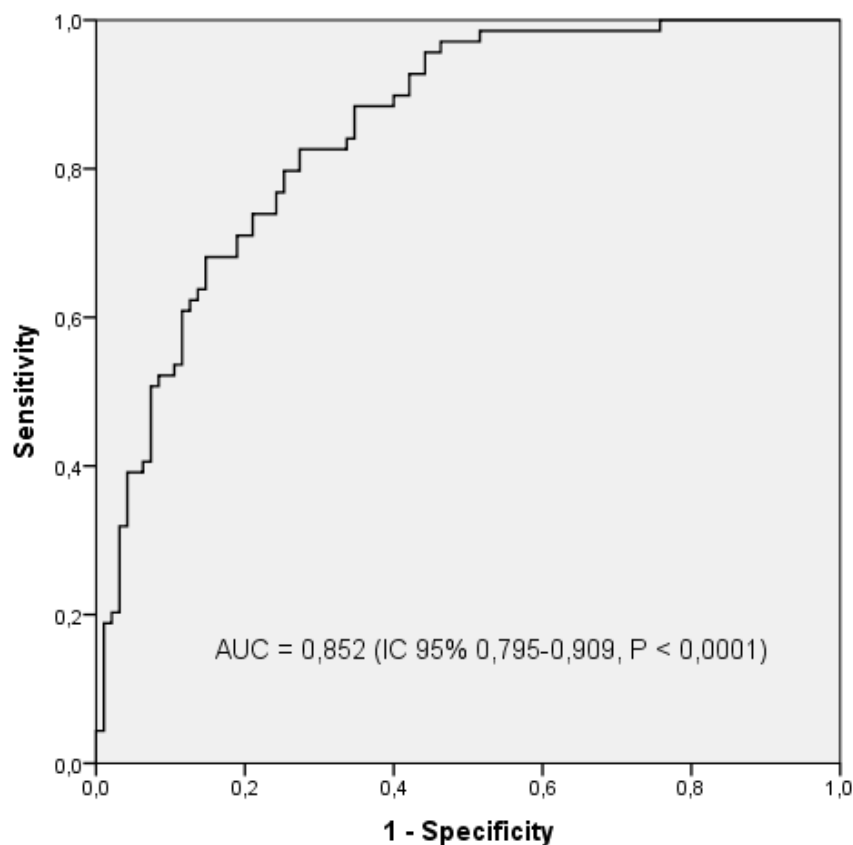


Figura 20: Curva ROC del modelo predictivo de fracaso de VNI.

4-3 DETERMINACIÓN DEL EFECTO DEL MOMENTO DE LA INTUBACIÓN OROTRAQUEAL

Para el análisis de la relación entre la IOT tardía y la mortalidad se tomó como punto de corte las 48 horas. La distribución de la temporalidad de la IOT fue siguiente: 40 (49%) pacientes fueron intubados antes de las 48 horas y 41 (51%) pacientes después de las 48 horas (Figura 21).

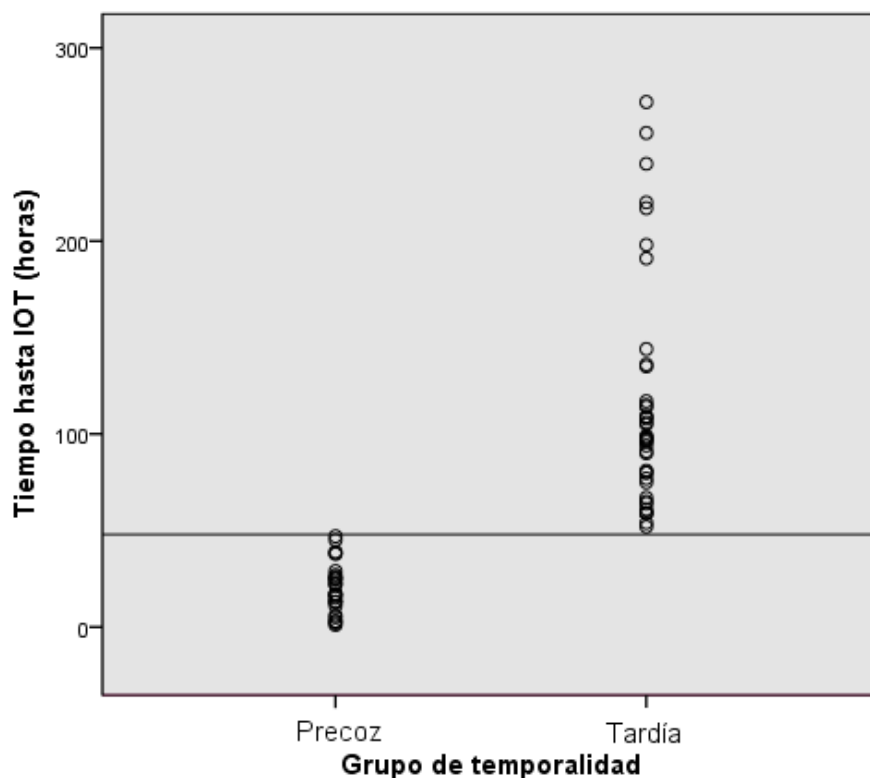


Figura 21: Tiempo hasta la IOT de ambos grupos (IOT precoz vs tardía).

4-3-2 COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES FALLECIDOS Y VIVOS

Para realizar la homogenización de los grupos IOT precoz y tardía se realizó el análisis para la detección de las covariables que se relacionaban con la mortalidad. La comparación de los pacientes que fallecieron frente a los que sobrevivieron mostró que el grupo de pacientes que fallecieron presentaban más edad (Tabla 19), mayor proporción de hipertensos (Tabla 19) y una relación SatO₂/FiO₂ más baja (Tabla 20).

Tabla 19: Comparación de las características basales y cronología entre los pacientes vivos y fallecidos.

	Mortalidad en UCI		p
	NO (n=30)	SI (n=51)	
Edad (años)	62 (55-68)	68 (62-73)	0,005
Sexo (masculino)	17 (57)	36 (71)	0,2
Obesidad	19 (63)	25 (49)	0,26
HTA	11 (37)	31 (61)	0,05
DM	10 (30)	13 (25)	0,6
EPOC	1 (3)	5 (10)	0,4
Asma	2 (7)	4 (8)	0,9
SAOS	3 (10)	7 (14)	0,7
Cardiopatía	3 (10)	3 (6)	0,7
Hepatopatía	2 (7)	0 (0)	0,14
ERC	0 (0)	5 (10)	0,15
Enfermedad neoplásica	2 (7)	5 (10)	0,7
Enfermedad hematológica	0 (0)	3 (6)	0,3
Claudicación intermitente	0 (0)	1 (2)	0,97
Ictus	0 (0)	2 (4)	0,6
Indice Charlson	2 (1-3)	1 (0-3)	0,2
<i>Cronología</i>			
Tiempo síntomas-UCI (días)	8 (7-10)	8 (5-10)	0,9
Tiempo hospitalización-UCI (días)	0 (0-3)	1 (0-3)	0,26

Datos expresados como número de casos y porcentaje y, mediana y rango intercuartílico.

DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 20: Comparación de la situación al ingreso y manejo ventilatorio, entre los pacientes vivos y fallecidos.

	Mortalidad en UCI		
	NO (n=30)	SI (n=51)	p
<i>Características clínicas al ingreso</i>			
SOFA al ingreso	4 (4-4)	4 (4-5)	0,056
FR (rpm)	30 (28-35)	30 (24-35)	,0,2
TAM (mmHg)	94 (91-103)	93 (87-101)	,0,3
FC (lpm)	86 (78-107)	87 (80-100)	,0,8
pH	7,44 (7,4-7,46)	7,45 (7,41-7,49)	,0,12
PaO2 (mmHg)	68 (52-75)	64 (54-72)	,0,5
PaCO2 (mmHg)	37 (34-41)	35 (31-39)	,0,2
HCO3	25 (23-27)	25 (23-27)	,0,8
Láctico (mmol/L)	1 (0,9-1,15)	1,3 (1-2)	,0,12
SatO2 (%)	93 (88-96)	92 (90-95)	,0,7
FiO2	0,8 (0,7-1)	0,95 (0,8-1)	,0,1
SatO2/FiO2	123 (96-139)	97 (92-115)	,0,013
PaO2/FiO2	85 (64-101)	72 (60-94)	,0,5
HACOR	6 (6-7)	6 (6-7)	,0,798
iROX	3,79 (3,11-5,62)	3,26 (2,87-4,32)	,0,1
<i>Manejo ventilatorio</i>			
Vt (ml/kg)	9,09 (8,37-9,95)	9,58 (8,97-10,32)	0,064
FR inicial (rpm)	20 (18-22)	20 (18-22)	0,574
FiO2 inicial	1 (0,75-1)	1 (0,9-1)	0,098
PEEP inicial (cmH2O)	14 (12-14)	12 (11-14)	0,125
Decúbito prono	18 (60)	39 (76)	0,092
Sesiones prono	2 (2-4)	2 (1-3)	0,332
Traqueotomía	6 (20)	7 (14)	0,425

Datos expresados como número de casos y porcentaje y, mediana y rango intercuartílico.

FC: frecuencia cardiaca; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; FR frecuencia respiratoria; HCO3: bicarbonato; iROX: índice de ratio de saturación de oxígeno; PaO2: presión parcial arterial de oxígeno; PaCO2: presión parcial arterial de dióxido de carbono; PEEP: presión positiva la final de la espiración; SatO2: saturación arterial de oxígeno; SOFA: sequential organ failure assesment; TAM: tensión arterial media; Vt: volumen tidal; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 21: Comparación de las complicaciones y estancias entre los pacientes vivos y fallecidos.

	Mortalidad en UCI		
	NO (n=30)	SI (n=51)	p
Complicaciones			
PCR	0 (7)	6 (12)	0,155
Trasfusión sanguínea	3 (10)	15 (29)	0,047
Fracaso renal agudo	3 (10)	19 (37)	0,009
TDER	0 (0)	14 (27)	0,243
Neumonía nosocomial	11 (37)	26 (51)	0,243
ITU nosocomial	6 (20)	11 (22)	0,901
Bacteriemia	5 (17)	26 (51)	0,003
Barotrauma	3 (20)	25 (49)	0,001
Estancias			
UCI (días)	14 (11-24)	15 (9-21)	0,333
Hospitalaria (días)	32 (23-49)	16 (10-23)	<0,0001

Datos expresados como número de casos y porcentaje y, mediana y rango intercuartílico.

ITU: infección del tracto urinario; PCR: parada cardiorespiratoria; TDER: terapia de depuración extrarrenal; UCI: unidad de cuidados intensivos.

4-3-1 AJUSTE DE MEDIAS DE VARIABLES SELECCIONADAS Y COMPARACIÓN POSTERIOR AL EMPAREJAMIENTO

Finalmente, las covariables seleccionadas para el análisis por propensión fueron edad, HTA, Índice de Charlson y, SOFA score, FR, SatO₂/FiO₂ y PaO₂/FiO₂ al ingreso en UCI. Las diferencias de medias estandarizadas previo y posterior al ajuste aparecen reflejadas en la Figura 22. Se identificaron y seleccionaron para el análisis 33 pacientes para el grupo de IOT precoz y 33 pacientes para el de tardía.

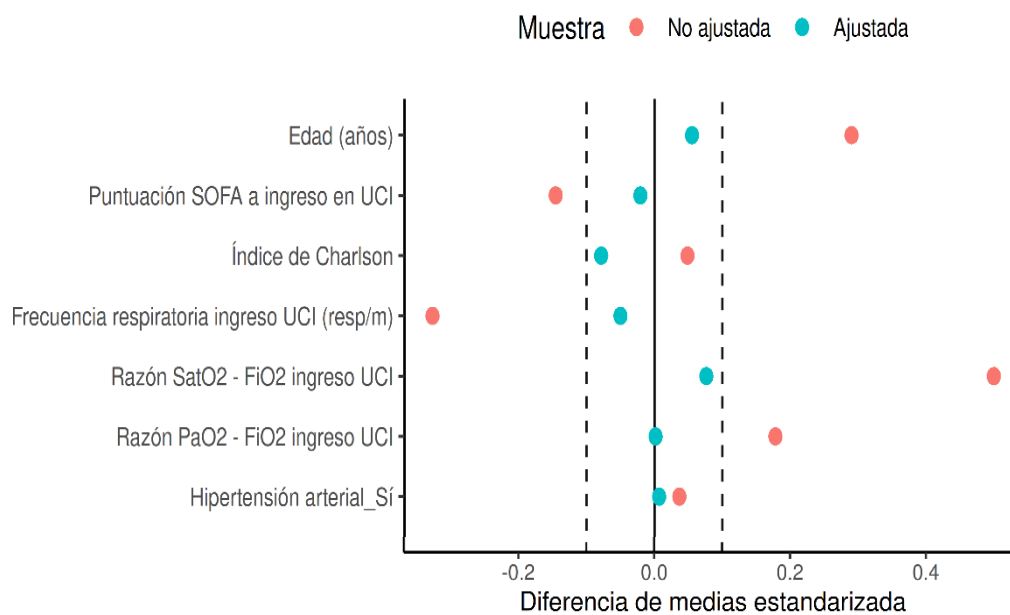


Figura 22: Diferencias de medias estandarizadas para las covariables seleccionadas en bruto y tras ajustar por propensity score.

4-3-2 COMPARACIÓN DE LA POBLACIÓN PREVIO Y POSTERIOR AL EMPAREJAMIENTO

La comparación de los pacientes previo y después del emparejamiento se muestran en las Tablas 19, 20, 21 y 22. Ambos grupos no difirieron en cuanto a características demográficas y comorbilidades, incluyendo el índice de Charlson (Tabla 22). Previo al emparejamiento, los pacientes que recibieron VMI precoz presentaban menor tiempo desde la hospitalización hasta el ingreso en UCI y mayor tiempo hasta la IOT.

Tabla 22: Comparación de las características basales, cronología, entre los pacientes que recibieron IOT precoz (< 48 horas) vs tardía (> 48 horas), previo y posterior al emparejamiento.

	Previo al emparejamiento			Después del emparejamiento		
	Precoz (n=40)	Tardía (n=41)	p	Precoz (n=33)	Tardía (n=33)	p
Edad (años)	64 (59-70)	68 (60-73)	0,2	65 (60-70)	66 (61-70)	0,83
Sexo (masculino)	22 (55)	31 (76)	0,063	20 (60)	23 (72)	0,12
Obesidad	23 (57)	21 (51)	0,26	19 (57)	18 (54)	0,18
HTA	20 (50)	22 (54)	0,81	17 (51)	18 (54)	0,84
DM	14 (35)	9 (22)	0,09	9 (27)	7 (21)	0,2
EPOC	2 (5)	4 (10)	0,7	2 (6)	3 (9)	0,46
Asma	1 (2)	5 (12)	0,2	1 (3)	4 (12)	0,18
SAOS	5 (12)	5 (12)	0,95	4 (12)	4 (12)	0,95
Cardiopatía	1 (2)	5 (12)	0,22	1 (3)	4 (12)	0,29
Hepatopatía	1 (2)	1 (2)	0,92	1 (3)	1 (3)	0,96
ERC	4 (10)	1 (2)	0,2	3 (9)	1 (3)	0,33
Enf. neoplásica	1 (2)	6 (15)	0,12	1 (3)	4 (12)	0,27
Enf. hematológica	0 (0)	3 (7)	0,08	0 (0)	2 (6)	0,14
Claudicación	0 (0)	1 (2)	0,97	0 (0)	1 (3)	0,86
Ictus	0 (0)	2 (5)	0,5	0 (0)	1 (3)	0,61
IndiceCharlson	2 (1-3)	2(1-3)	0,78	2 (1-3)	2 (1-3)	0,64
Cronología						
Síntomas-UCI (días)	7 (5-9)	8 (7-10)	0,095	7 (6-9)	8 (7-10)	0,27
Hosp.-UCI (días)	0 (0-3)	2 (1-3)	0,028	0 (0-3)	2 (1-3)	0,043
Tiempo hasta IOT (h)	17 (12-26)	98 (76-135)	<0,001	19 (12-27)	95 (80-131)	<0,001

Datos expresados como número de casos y porcentaje y, mediana y rango intercuartílico.

DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Hosp-UCI: tiempo desde el ingreso en el hospital hasta el ingreso en UCI; HTA: hipertensión arterial; Síntomas-UCI: tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en UCI; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Al ingreso, no hubo diferencias en las constantes vitales presentadas por ambos grupos. Los pacientes del grupo IOT precoz requerían mayor FiO₂, presentando relaciones PaO₂/FiO₂, SatO₂/FiO₂ e índice ROX más bajos (Tabla 23) posterior al emparejamiento.

Tabla 23: Comparación de la gravedad, constantes vitales, datos gasométricos y parámetros de oxigenación, al ingreso, entre los pacientes que recibieron IOT precoz vs tardía, previo y posterior al emparejamiento.

	Previo al emparejamiento			Después del emparejamiento		
	Precoz (n=40)	Tardía (n=41)	p	Precoz (n=33)	Tardía (n=33)	p
Gravedad						
SOFA ingreso	4 (4-5)	4 (4-5)	0,6	4 (4-5)	4 (4-5)	0,76
Constantes vitales						
TAM (mmHg)	93 (88-102)	93 (89-103)	0,8	93 (87-101)	92(86-100)	0,91
FC (lpm)	88 (80-110)	82 (80-96)	0,88	86 (80-107)	83 (80-95)	0,16
FR (rpm)	30 (26-36)	30 (24-35)	0,3	30 (25-36)	30 (25-35)	0,65
Datos gasométricos						
pH	7,43 (7,38-7,46)	7,44 (7,4-7,47)	0,11	7,42 (7,37-7,45)	7,43 (7,39-7,46)	0,27
PaO ₂ (mmHg)	66 (51-77)	64 (57-72)	0,8	66 (50-78)	64 (55-70)	0,81
PaCO ₂ (mmHg)	34 (32-40)	36 (33-39)	0,82	34 (32-39)	36 (33-38)	0,84
HCO ₃ (mmol/L)	24 (22-26)	25 (24-27)	0,06	25 (22-26)	25 (24-26)	0,11
Láctico (mmol/L)	1 (0,98-1,63)	1 (1-1,7)	0,89	1 (0,96-1,61)	1 (1-1,6)	0,92
Parámetros de oxigenación						
SatO ₂ (%)	93 (89-95)	92 (90-96)	0,7	93 (89-95)	92 (90-95)	0,76
FiO ₂	1 (0,8-1)	0,8 (0,7-0,9)	0,005	1 (0,8-1)	0,8 (0,8-0,9)	0,028
SatO ₂ /FiO ₂	97 (92-115)	123 (96-139)	0,013	109 (96-114)	118 (97-133)	0,41
PaO ₂ /FiO ₂	72 (59-88)	87 (66-106)	0,012	75 (65-88)	82 (71-104)	0,39
HACOR	6 (6-8)	6 (6-7)	0,51	6 (6-8)	6 (6-8)	0,65
iROX	3,4 (2,7-4,4)	4,1 (3,2-5,8)	0,029	3,4 (2,8-4,5)	3,9 (3,3-5,3)	0,37

Datos expresados como número de casos y porcentaje y, mediana y rango intercuartílico.

FC: frecuencia cardiaca; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; FR frecuencia respiratoria; HACOR: frecuencia cardiaca, acido/base, consciencia, oxigenación, frecuencia respiratoria; HCO₃: bicarbonato; iROX: índice de ratio de saturación de oxígeno; ; PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono; PaO₂/FiO₂: relación presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; SatO₂/FiO₂: relación saturación arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; TAM: tensión arterial media

La comparación del manejo ventilatorio entre ambos grupos se muestra en la tabla 24. No hubo diferencias en ninguno de los parámetros ventilatorios analizados entre ambos grupos.

Tabla 24: Comparación del manejo ventilatorio entre los pacientes que recibieron IOT precoz vs tardía, previo y posterior al emparejamiento.

	Previo al emparejamiento			Después del emparejamiento		
	Precoz (n=40)	Tardía (n=41)	p	Precoz (n=33)	Tardía (n=33)	p
Manejo ventilatorio						
Vt (ml/kg)	9,1 (8,6-9,9)	9,7 (8,6-10,1)	0,084	8,6 (8,4-9,6)	9,5 (9,1-9,8)	0,015
FR inicial (rpm)	20 (18-20)	20 (18-22)	0,92	20 (18-22)	20 (18-22)	0,94
FiO2 inicial	1 (0,8-1)	1 (0,82-1)	0,673	1 (0,8-1)	1 (0,81-1)	0,86
PEEP inicial (cmH2O)	13 (12-14)	12 (12-15)	0,745	12 (11-14)	12 (12-15)	0,81
Decúbito prono	26 (66)	31 (82)	0,136	21 (63)	28 (84)	0,023
Sesiones prono	2 (2-4)	2 (1-3)	0,332	2 (2-4)	2 (2-4)	0,13
Traqueotomía	7 (17)	6 (15)	0,725	5 (15)	3 (9)	0,37

Datos expresados como número de casos y porcentaje y, mediana y rango intercuartílico.

FiO2: fracción inspirada de oxígeno; FR frecuencia respiratoria; IOT: intubación orotraqueal; PEEP: presión positiva al final de la espiración; rpm: respiraciones por minuto; Vt: volumen tidal; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tampoco se observaron diferencias en las complicaciones, salvo que el grupo de IOT tardía presentaba mayor tasa de barotrauma. En cuanto a mortalidad en UCI, en el global de los pacientes que recibieron VMI finalmente, ocurrió en 51 (63%) pacientes. El análisis previo al emparejamiento muestra diferencias en la mortalidad en UCI, 48% para pacientes que recibieron VMI precoz y 78% para los que la recibieron de forma tardía ($p = 0,004$) (Tabla 25).

Tabla 25: Comparación de las complicaciones, estancias y mortalidad en UCI, entre los pacientes que recibieron IOT precoz vs tardía, previo y posterior al emparejamiento.

	Previo al emparejamiento			Después del emparejamiento		
	Precoz (n=40)	Tardía (n=41)	p	Precoz (n=33)	Tardía (n=33)	p
Complicaciones						
PCR	3 (7)	3 (7)	0,223	2 (6)	3 (9)	0,13
Trasfusión sanguínea	8 (20)	9 (22)	0,829	7 (21)	9 (27)	0,32
Fracaso renal agudo	10 (25)	11 (27)	0,851	9 (27)	8 (24)	0,765
TDER	7 (17)	6 (15)	0,725	6 (18)	4 (12)	0,18
Neumonía nosocomial	20 (50)	16 (39)	0,32	16 (48)	11 (33)	0,045
ITU nosocomial	10 (25)	7 (17)	0,381	6 (18)	5 (15)	0,54
Barotrauma en VNI	1 (2,5)	9 (21,9)	0,014	1 (3)	6 (18)	0,031
Estancias						
UCI (días)	14 (10-25)	14 (11-21)	0,91	13 (10-22)	13 (10-20)	0,41
Hospitalaria (días)	22 (15-39)	20 (14-29)	0,458	21(14-36)	18 (14-28)	0,36
Mortalidad UCI	19 (48)	32 (78)	0,004	17 (51)	26 (81)	0,018

Datos expresados como número de casos y porcentaje y, mediana y rango intercuartílico.

ITU: infección del tracto urinario; PCR: parada cardiorrespiratoria; TDER: terapia de depuración extrarrenal; VNI: ventilación mecánica no invasiva; Vt: volumen tidal; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tras el emparejamiento se equilibraron las diferencias previas en cuanto a SatO₂/FiO₂, PaO₂/FiO₂ e iROX (Tabla 23). A pesar de esto, la FiO₂ requerida al ingreso continuó siendo superior en el grupo de IOT precoz [(1 (0,8-1) vs 0,8 (0,8-0,9); p = 0,028)] (Tabla 23). También se mantuvieron las diferencias en el tiempo desde hospitalización hasta el ingreso en UCI, siendo de dos días más en el grupo de IOT tardía [(0 (0-3) vs 2 (1-3); p = 0,043)] (Tabla 22). Tras el emparejamiento, sin embargo, sí que hubo diferencias en el manejo ventilatorio. El grupo de IOT tardía recibió Vt más altos tras instauración de VMI, y se realizó decúbito prono en un porcentaje mayor de pacientes (Tabla 24). Estos presentaron mayor proporción de complicaciones en forma de neumonía nosocomial y barotrauma. No hubo diferencias en la estancia en UCI y hospitalaria (Tabla 23). La mortalidad en UCI tras el emparejamiento seguía siendo superior en el grupo de IOT tardía [(17 (51) vs 26 (81); p =0,018)] (Tabla 25).

4-3-4 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

El análisis de regresión logística reveló que, en comparación con el grupo de IOT precoz, la IOT tardía, más allá de las 48 horas, se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad en UCI; con una odds ratio de 3,1 (IC 95% 1,08-8,86) y con un efecto marginal de 0,25, lo cual se traduce como un aumento del 25% en la mortalidad del grupo con IOT tardía frente al que recibió IOT precoz.

4-3-5 CURVA DE SUPERVIVENCIA

La Figura 23 muestra las curvas de Kaplan-Meier de mortalidad entre los dos grupos. La comparación entre ambos grupos se realizó utilizando el método log-rank, evidenciando una mayor mortalidad en el grupo de IOT tardía de forma significativa (51 % vs 81%; $p=0,005$).

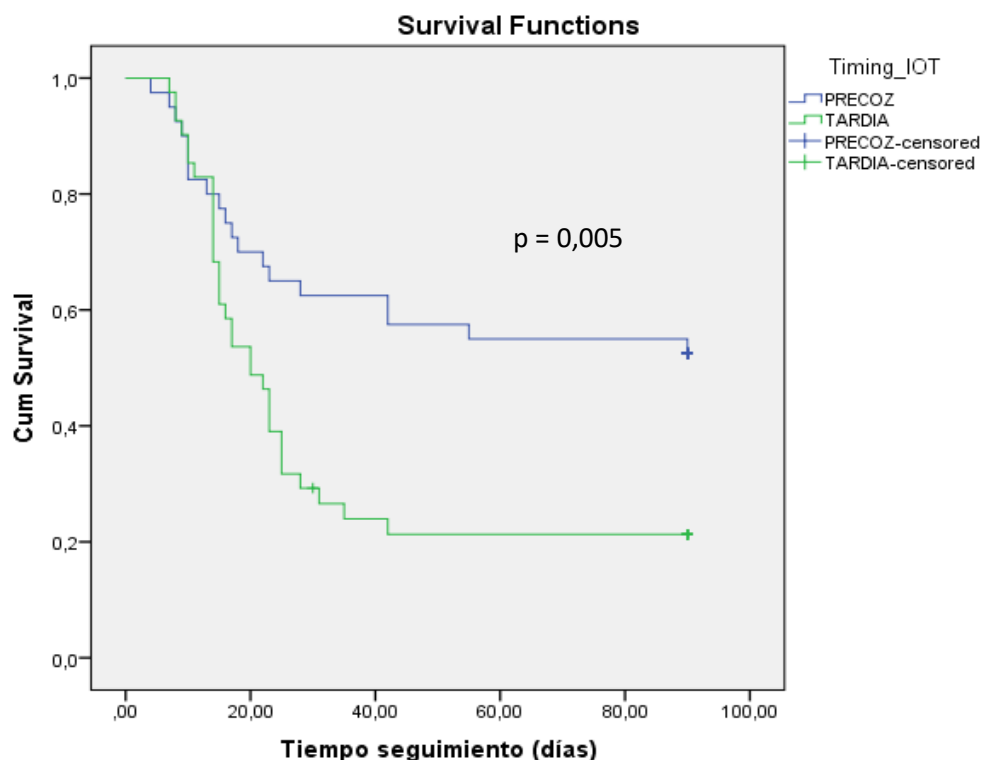


Figura 23: Curvas de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia entre el grupo de IOT precoz e IOT tardía.

4-4 COMPARACIÓN GRIPE ESTACIONAL VS COVID-19

4-4-1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En el grupo de pacientes con gripe estacional se incluyeron inicialmente 114 pacientes. Tras ello, se excluyeron 24 (21%) pacientes, siete fueron ONI y 17 por presentar un diagnóstico diferente a neumonía grave por gripe estacional. De estos, 10 eran exacerbaciones de EPOC, cuatro EAP, dos TEP y uno crisis asmática.

La comparación de las características basales se muestra en la tabla 26.

Entre los pacientes con COVID-19 había menor proporción de enfermos con sexo femenino y, en líneas generales, tenían menos patología subyacente. Estos eran más obesos, pero tenían menos cardiopatía, EPOC, asma, utilización de O2 domiciliario y tabaquismo activo. Consecuentemente, el índice de Charlson resultó ser más bajo en pacientes con COVID-19 (Tabla 26).

Tabla 26: Comparación de las características basales.

	COVID-19 (n=181)	GRIPE (n=90)	p
Sexo femenino	54 (29,8)	44 (48,9)	0,002
Edad (años)	62 (53-70)	59 (48-75)	0,678
Obesidad	94 (51,9)	27 (30)	0,005
Tabaquismo activo	9 (5)	32 (35,6)	<0,0001
HTA	81 (44,8)	42 (46,7)	0,766
DM	43 (23,8)	27 (30)	0,269
EPOC	12 (6,6)	17 (18,9)	0,002
Asma	7 (3,9)	9 (10)	0,044
SAOS	16 (8,8)	8 (8,9)	0,989
O2 domiciliario	0 (0)	6 (6,7)	<0,0001
Cardiopatía	11 (6,1)	16 (17,8)	0,002
Hepatopatía	5 (2,8)	6 (6,7)	0,125
Insuficiencia Renal Crónica	12 (6,6)	7 (7,8)	0,727
Enfermedad neoplásica	10 (5,5)	3 (3,3)	0,427
Enfermedad hematológica	5 (2,8)	6 (6,7)	0,125
Ictus	3 (1,7)	6 (6,7)	0,03
Índice de Charlson	1 (0-3)	3 (1-5)	0,045

Datos expresados como número de casos con porcentaje y mediana con rango intercuartílico.

DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; O2: oxígeno; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

4-4-2 SITUACIÓN AL INGRESO EN UCI

El patrón radiológico con el que ingresaron fue mayoritariamente parcheado (periférico o basal bilateral) en los casos COVID-19, mientras que en los casos de gripe se trataba sobre todo de patrones alveolares (localizado o difuso) (Tabla 27). La procedencia de sala de hospitalización fue más frecuente en COVID-19, habiendo transcurrido periodos mayores desde el inicio de los síntomas y entrada en el hospital hasta el ingreso en UCI (Tabla 27). A su vez, en estos se inició notablemente más soporte respiratorio avanzado previo a su ingreso en UCI, a diferencia de los casos de gripe (Tabla 27).

Tabla 27: Situación al ingreso en UCI.

	COVID-19 (n=181)	GRIPE (n=90)	p
<i>Procedencia</i>			
Planta	160 (88,4)	31 (34,4)	<0,0001
Urgencias	21 (11,6)	45 (50)	0,06
Otro hospital	0 (0)	14 (15,6)	0,004
<i>Patrón radiográfico</i>			
Parcheado periférico	97 (53,6)	11 (12,2)	<0,0001
Parcheado basal bilateral	60 (33,1)	14 (15,6)	0,045
Alveolar localizado	21 (11,6)	29 (32,2)	0,039
Alveolar difuso	3 (1,7)	31 (34,4)	0,018
Intersticial	0 (0)	5 (5,6)	0,16
<i>Soporte previo</i>			
CPAP	101 (55,8)	5 (5,6)	<0,0001
BiPAP	3 (1,7)	15 (16,7)	0,236
ONAF	26 (14,4)	5 (5,6)	0,08
Mascarilla ^a	51 (28,2)	65 (72,2)	<0,0001
Síntoma-UCI (días)	8 (6,5-11)	4 (3-7,5)	0,002
Hospitalización-UCI (días)	2 (0-4)	0 (0-3)	0,006
SOFA	4 (3-4)	4 (3-7)	0,053

Datos expresados como número de casos con porcentajes y como mediana con rango intercuartílico.

BiPAP: doble nivel de presión positiva en la vía aérea; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; ONAF: oxigenoterapia nasal de alto flujo; SOFA: sequential organ failure assessment. UCI: unidad de cuidados intensivos.

^aMascarilla Venturi o reservorio

4-4-3 CONSTANTES VITALES, DATOS GASOMÉTRICOS Y ANALÍTICOS

Los pacientes con COVID-19 se encontraban menos taicárdicos, sin haber diferencias en el resto de las constantes vitales (Tabla 28). En general, tuvieron mejores valores de recuento sanguíneo. A nivel gasométrico presentaban niveles más bajos de PaCO₂ y de láctico (Tabla 28); sin embargo, el estado de oxigenación estaba más comprometido, con niveles más bajos de relación SatO₂/FiO₂ (120 vs 152; p = 0,005) y PaO₂/FiO₂ (92,7 vs 116; p = 0,011). Los niveles de PCT, por el contrario, fueron superiores en los pacientes con gripe estacional.

Tabla 28: Contantes vitales, datos analíticos y gasométricos al ingreso en UCI.

	COVID-19 (n=181)	GRIPE (n=90)	p
Constantes vitales			
TAM (mmHg)	95±13	93±15	0,259
FC (lpm)	87 (74-98)	102 (93-111)	<0,0001
FR (rpm)	30±1	32±10	0,145
Datos gasométricos			
Ph	7,45 (7,43-7,48)	7,41 (7,28-7,45)	0,87
PaO ₂ (mmHg)	67 (58-79)	62 (54-77)	0,197
PaCO ₂ (mmHg)	35,5 (32,2-39)	42 (35-56)	<0,0001
Láctico (mmol/L)	1 (1-1,6)	1,4 (1-2,2)	0,0001
SatO ₂ (%)	93 (90-96)	92 (88-96)	0,123
FiO ₂	0,8 (0,6-1)	0,6 (0,5-1)	0,002
SatO ₂ /FiO ₂	120 (96,5-150)	152,5 (96-198)	0,005
PaO ₂ /FiO ₂	92,7 (68,7-116,7)	116 (69,6-180)	0,011
Datos analíticos			
Plaquetas, x10 ⁹ /L	231 (164-297)	165 (119-245)	<0,0001
Leucocitos, x10 ⁶ /L	9300 (6200-12700)	8700 (5150-13340)	0,474
Bb (mg/dl)	0,59 (0,4-0,9)	0,5 (0,35-0,8)	0,212
LDH (UI/L)	426 (331-571)	903 (565-1310)	<0,0001
Cr (mg/dl)	0,8 (0,7-1)	1,1 (0,8-1,8)	<0,0001
PCT (mg/L)	0,3 (0,14-0,7)	1,2 (0,3-3,9)	<0,0001
PCR (mg/L)	147,5 (72,5-225,2)	123 (66-223)	0,578

Datos expresados como media ± desviación estándar o mediana con rango intercuartílico.

Bb: bilirrubina; Cr: creatinina; FC: frecuencia cardiaca; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; LDH: lactato deshidrogenasa; PaCO₂: presión arterial parcial de dióxido de carbono; PCT: procalcitonina; PaO₂: presión arterial parcial de oxígeno; PaCO₂: presión arterial parcial de CO₂; PCR: proteína C reactiva; rpm: respiraciones por minuto; SatO₂: saturación arterial de oxígeno; TAM: tensión arterial media.

4-4-4 MANEJO VENTILATORIO INICIAL

Hubo también diferencias en el soporte respiratorio iniciado en UCI, siendo más frecuente el uso de VNI, en cualquiera de sus modalidades, en los casos de COVID-19 (92% vs 71%; $p = 0,002$). La tasa de fracaso de VNI fue similar en ambos grupos (42 vs 39; $p = 0,668$). No hubo diferencias en cuanto a las causas de fracaso en ambas entidades (Tabla 29). La mayoría de los pacientes fracasaban y se decidía IOT por hipoxemia persistente. El tiempo hasta el fracaso fue superior en los pacientes COVID-19 [64(23-106) vs 22(6-72) horas; $p=0,002$].

Tampoco hubo diferencias en la necesidad de IOT y VMI (44,7% vs 41,3; $p = 0,594$).

Tabla 29: Situación al ingreso y manejo ventilatorio en UCI.

	COVID-19 (n=181)	GRIPE (n=90)	p
Soporte inicial			
VNI	166 (91,7)	64 (71,1)	0,002
VMI	11 (6,1)	10 (11,1)	0,23
ONAF	4 (2,2)	1 (1,1)	0,539
Mascarilla ^a	0 (0)	15 (16,7)	0,002

Datos expresados como número de casos con porcentaje y mediana con rango intercuartílico.

ONAF: oxigenoterapia nasal de alto flujo; VMI: ventilación mecánica invasiva; VNI: ventilación mecánica no invasiva.

^aMascarilla Venturi o mascarilla con reservorio.

El uso de CPAP con ventiladores específicos de VNI fue más frecuente en los pacientes con COVID-19 (Tabla 30). El modo ventilatorio CPAP fue ampliamente usado en pacientes COVID-19, en comparación con los de gripe, que fue PS+PEEP (Tabla 30). En estos últimos, el 41% recibió CPAP, incluyendo los que la recibieron con dispositivos de pared y Boussignac (Tabla 30). El nivel de PEEP utilizado fue mayor en COVID-19 (12 vs 8; $p = 0,002$) (Tabla 30). De igual forma, en estos pacientes se usó más humidificación activa (83% vs 20%; $p = 0,002$) (Tabla 30).

Tabla 30: Comparación de pacientes que recibieron soporte respiratorio no invasivo en ambos periodos. Configuración inicial de parámetros, fracaso y tiempo de ventilación.

	COVID-19 (n=166)	GRIPE (n=64)	p
<i>Configuración inicial</i>			
Tipo VNI inicial			
CPAP ventilador	163 (98,2)	7 (10,9)	<0,0001
CPAP Boussignac	1 (0,6)	12 (18,8)	0,0006
CPAP pared	0 (0)	7 (10,9)	0,004
BiPAP	2 (1,2)	38 (59,4)	<0,0001
Humidificación activa	138 (83,1)	13 (20,3)	<0,0001
PEEP inicial (cmH ₂ O)	12 (12-14)	8 (7-8)	0,002
<i>Cronología</i>			
Tiempo de VNI (horas)	80 (34-135)	60 (24-96)	0,021
Fracaso VNI	70 (42,2)	25 (39,1)	0,668

Datos expresados como número de casos con porcentaje y mediana con rango intercuartílico.

BiPAP: doble nivel de presión positiva en la vía aérea; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; VMI: ventilación mecánica invasiva; VNI: ventilación mecánica no invasiva.

4-4-5 COMPLICACIONES Y OBJETIVOS FINALES

El análisis de complicaciones y estancias y mortalidad está reflejado en la tabla 4. En cuanto a las complicaciones que aparecieron, en los pacientes con COVID-19 la neumonía nosocomial fue más frecuente (20% vs 8%; $p = 0,042$), pero desarrollaron menos fracaso renal agudo y requirieron menos soporte vasopresor al ingreso. No hubo diferencias en la aparición de otras infecciones nosocomiales (Tabla 31). Entre los pacientes que recibieron VNI como primer soporte, no hubo diferencias en la aparición de complicaciones, salvo que los pacientes con gripe desarrollaron más FRA durante la evolución (Tabla 32). Sin embargo, cuando analizamos el subgrupo de paciente que fracasó la VNI, se observó que la tasa de neumonía nosocomial en el grupo COVID-19 era superior (49,3% vs 24%; $p = 0,044$).

Las estancias en UCI y hospitalaria fueron más prolongadas en los casos de COVID-19, aunque solamente la primera de forma significativa (20 vs 15 días; $p = 0,03$) (Tabla 31).

La mortalidad en UCI fue mayor en los pacientes con COVID-19 de forma global (Tabla 31). La mortalidad hospitalaria no difirió. Entre los pacientes que recibieron VNI como primer soporte no se observaron diferencias (Tabla 32). Sin embargo, cuando se analizó la mortalidad de los pacientes que fracasaron a VNI, hubo mayor mortalidad en UCI, hospitalaria y a los seis meses en los pacientes COVID-19 (64.3 vs 40%: $p = 0,035$).

Tabla 31: Comparación de complicaciones en el global de pacientes.

	COVID-19 (n=181)	GRIPE (n=90)	p
<i>Complicaciones</i>			
PCR			
Posterior a IOT	3 (1,7)	0 (0)	0,436
No	66 (36,5)	24 (26,7)	0,16
Durante la evolución	1 (0,6)	1 (1,1)	0,87
Vasopresores al ingreso	3 (1,7)	12 (14,8)	0,002
Trasfusión sanguínea	14 (7,8)	8 (8,9)	0,267
Fracaso renal agudo	19 (10,5)	13 (14,4)	0,014
Neumonía nosocomial	36 (19,9)	6 (6,6)	0,042
ITU nosocomial	14 (7,8)	6 (0,6)	0,748
Bacteriemia	28 (15,5)	10 (11,1)	0,877
Polineuropatía	32 (17,7)	13 (14,4)	0,499
<i>Estancias y mortalidad</i>			
Estancia en UCI	9 (5-15)	7 (4-16)	0,104
Estancia hospitalaria	20 (14-28)	15 (10-24)	0,03
Mortalidad UCI	54 (29,8)	17 (18,9)	0,045
Mortalidad hospitalaria	56 (30,9)	20 (22,2)	0,132
Mortalidad 6 meses	57 (31,5)	21 (23,3)	0,162

Datos expresados como número de casos con porcentaje y mediana con rango intercuartílico. IOT: intubación orotraqueal;

ITU; infección del tracto urinario; PCR: parada cardiorespiratoria; UCI: unidad de cuidados intensivo

Tabla 32: Comparación de pacientes que recibieron soporte respiratorio no invasivo en ambos periodos. Complicaciones y mortalidad.

	COVID-19 (n=166)	GRIPE (n=64)	p
<i>Complicaciones</i>			
PCR			
Posterior a IOT	3 (1,8)	0 (0)	0,438
No	161 (97,6)	61 (98,4)	0,764
Trasfusión sanguínea	14 (8,6)	9 (14,1)	0,219
Fracaso renal agudo	19 (11,6)	19 (29,7)	0,001
Neumonía nosocomial	33 (20,4)	10 (15,6)	0,413
ITU nosocomial	18 (11)	7 (11,1)	0,988
Bacteriemia	27 (16,5)	14 (22,2)	0,313
Polineuropatía	31 (18,9)	17 (26,6)	0,202
Mortalidad UCI	47 (28,3)	11 (17,2)	0,082
Mortalidad hospitalaria	49 (29,5)	13 (20,3)	0,159
Mortalidad 6 meses	50 (30,1)	14 (21,9)	0,211

Datos expresados como número de casos con porcentajes.

IOT: intubación orotraqueal; ITU: infección del tracto urinario; PCR: parada cardiorrespiratoria; UCI: unidad de cuidados intensivos.

4-4-6 FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD: ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

El análisis de los factores asociados con la mortalidad en pacientes en los que se inició VNI en UCI, se muestran en la Tabla 34. Entre los pacientes fallecidos hubo mayor proporción de infectados por COVID-19, de hipertensión y pacientes con enfermedad neoplásica. Además, también se diferenciaron en que había más pacientes en los que habían fracasado la VNI. También presentaban a lo largo de la evolución mayor tasa de complicaciones en forma de transfusiones sanguíneas, IRA y necesidad de TDER, bacteriemia, neumonía e ITU nosocomial. Por último, también fue mayor el porcentaje de pacientes con SOFA>5 al ingreso. Finalmente, el análisis multivariante reveló que hubo seis variables que se asociaron de forma independiente con la mortalidad en los pacientes que se inició VNI como primer soporte con infección por SARS-CoV-2 o gripe.

Estas seis, se asociaron con un aumento de la mortalidad (Figura 24): Enfermedad neoplásica (OR, 2,92; 95% IC, 1,3-6,54; $p = 0,009$), Fracaso de VNI (OR, 8,67; 95% IC, 3,73-20,11; $p < 0,0001$), Trásfusión de concentrados de hematíes (OR, 2,5; 95% IC, 1,16-5,41; $p = 0,019$), terapia de depuración extrarrenal (OR, 4,93; 95% IC, 1,5-16,16; $p = 0,008$), bacteriemia (OR, 2,72; 95% IC, 1,46-5,09; $p = 0,002$), neumonía nosocomial (OR, 1,53; IC 95%, 1,12-4,87; $p = 0,027$), infección por COVID-19 (OR, 1,75; 95% IC, 1,17-2,99; $p = 0,009$).

Tabla 34: Factores asociados con la mortalidad a los 6 meses en pacientes COVID-19 y gripe estacional que recibieron VNI como primer soporte.

	Fallecidos (n=64)	Vivos (n=166)	OR (IC 95%)	p
Infección por COVID-19	50 (78)	116 (69)	1,53 (1,17-3,03)	0,038
Sexo masculino	45 (70)	108 (65)	1,27 (0,68-2,37)	0,449
Obesidad	26 (41)	74 (45)	0,85 (0,47-1,53)	0,588
HTA	35 (55)	65 (39)	1,87 (1,05-3,36)	0,033
DM	18 (28)	39 (23)	1,27 (0,66-2,45)	0,466
EPOC	6 (9)	14 (8)	1,12 (0,41-3,06)	0,82
Asma	6 (9)	6 (4)	2,76 (0,86-8,89)	0,078
SAOS	8 (12)	14 (8)	1,55 (0,62-3,89)	0,347
O2 domiciliario	1 (2)	3 (2)	0,86 (0,09-8,45)	0,899
Cardiopatía	6 (9)	15 (9)	1,04 (0,38-2,81)	0,936
Hepatopatía	2 (3)	5 (3)	0,96 (0,18-5,09)	0,964
IRC	6 (9)	9 (5)	1,8 (0,61-5,29)	0,277
Enfermedad neoplásica	8 (12)	4 (2)	5,78 (1,67-19,95)	0,002
Enf. hematológica	5 (8)	6 (4)	2,26 (0,66-7,68)	0,181
Ictus	2 (3)	6 (4)	0,86 (0,17-4,37)	0,856
Fracaso VNI	56 (87)	39 (23)	11,79 (7,87-33,51)	< 0,0001
Trasfusión	14 (23)	9 (5)	5,05 (2,06-12,4)	< 0,0001
IRA	25 (40)	13 (8)	7,69 (3,6-16,43)	< 0,0001
TDER	21 (33)	6 (4)	14,17 (4,99-34,69)	< 0,0001
Neumonía nosocomial	29 (47)	14 (8)	9,41 (4,48-19,75)	< 0,0001
ITU nosocomial	14 (22)	11 (7)	3,94 (1,68-9,62)	< 0,001
Bacteriemia	29 (46)	12 (7)	10,8 (5-23,3)	< 0,0001
S-UCI>7d	31 (48)	87 (53)	0,84 (0,47-1,5)	0,56
H-UCI>1d	27 (43)	78 (48)	0,85 (0,47-1,53)	0,589
FiO2>0,75	32 (52)	75 (46)	1,3 (0,73-2,36)	0,369
PaO2/FiO2<100	38 (63)	79 (49)	1,77 (0,96-3,52)	0,065
NA ingreso	3 (5)	3 (2)	2,72 (0,53-13,89)	0,209
FR>28	33 (54)	101 (62)	0,71 (0,39-1,29)	0,262
SOFA>5	13 (20)	10 (6)	2,54 (1,79-9,37)	0,005

Datos expresados como número de casos con porcentajes. Hazard Ratio e IC 95% para el análisis univariante sobre el efecto de las variables asociadas a mortalidad.

DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; HTA: hipertensión arterial; IRA: insuficiencia renal aguda; IRC: insuficiencia renal crónica; ITU: infección del tracto urinario; NA: noradrenalina; PaO2: presión parcial arterial de oxígeno; TDER: terapia de depuración extrarrenal; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; SOFA: sequential organ failure assessment; H-UCI: tiempo desde el ingreso en el hospital hasta el ingreso en unidad de cuidados intensivos; S-UCI: tiempo desde el inicio de síntomas hasta ingreso en unidad de cuidados intensivos; VNI: ventilación mecánica no invasiva.

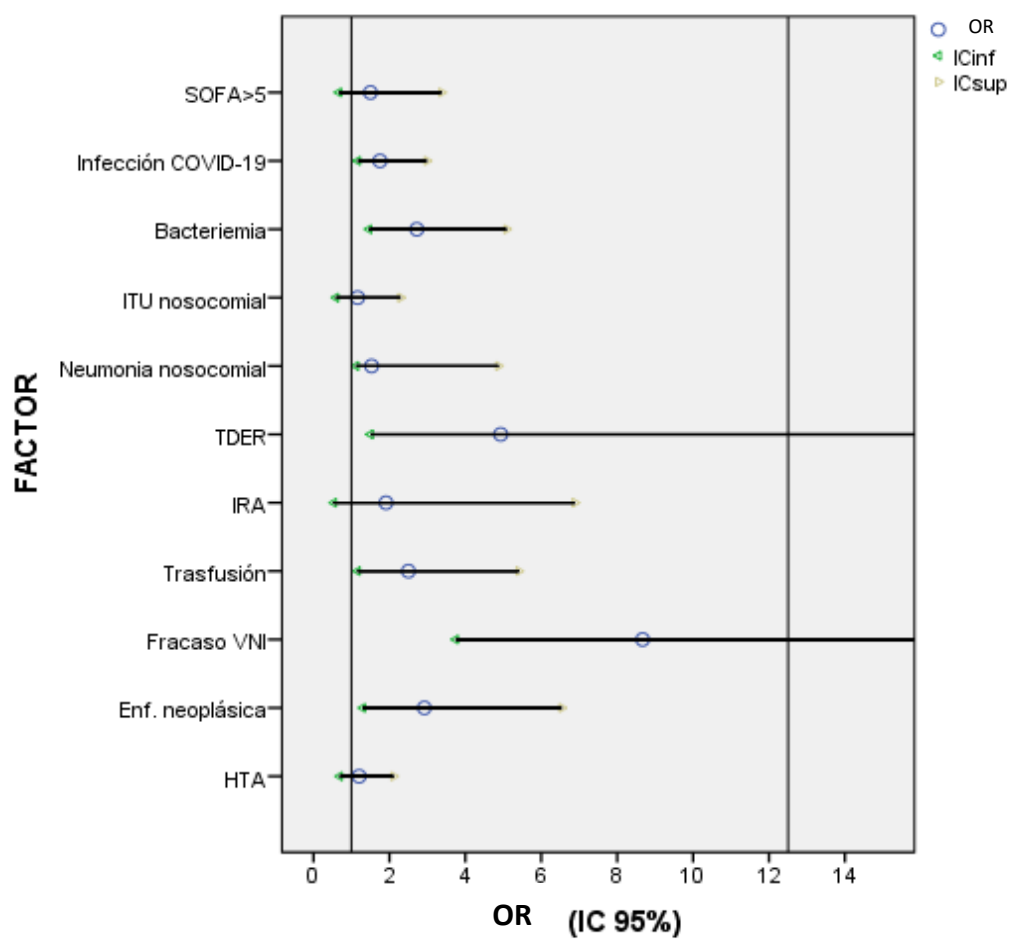


Figura 24: Factores de riesgo relacionados con la mortalidad entre el global de paciente COVID-19 y virus de la gripe que recibieron VNI como primer soporte. Expresados como odds ratio e IC 95%.

5-DISCUSIÓN

5-1 DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

El 67% de nuestros pacientes ingresaron en la tercera y cuarta oleada, lo que concuerda con los datos que proporciona la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica a través del Ministerio de Sanidad, según los cuales fueron estas oleadas en las que mayor incidencia acumulada a los 14 días hubo en la Comunidad Valenciana (117). Es importante destacar que el inicio de la cuarta oleada es previo al comienzo de la campaña de vacunación en la Comunidad Valenciana, por lo que la evaluación del impacto de ésta sobre el pronóstico de nuestros pacientes no ha podido realizarse. En cualquier caso, los datos son consistentes para afirmar que una estrategia de vacunación contribuye a la reducción de formas graves de la enfermedad (118).

Las características demográficas fueron similares a las descritas en otros trabajos a nivel nacional y europeo. La mediana de edad se situaba en 62 años, mientras que el 70% se trataba de hombres, cifras similares a las referidas por Carbonell et al, del grupo de trabajo COVID-19 de la SEMICYUC, en un registro prospectivo de 3,795 pacientes durante las tres primeras oleadas (119), y a los datos reportados en otro registro italiano de 1,591 pacientes críticos ingresados en 72 hospitales (120). La comorbilidad más frecuente fue la obesidad, que se presentó en un porcentaje mayor que en el trabajo español (51% vs 36%), mientras que en el registro italiano no se indicó la proporción de pacientes con obesidad. En estos registros la comorbilidad más frecuente fue la HTA, en una proporción similar a la de nuestra cohorte. La proporción de pacientes con enfermedad hematológica y/o neoplasia activa fue en todos los casos muy baja.

La gravedad al ingreso en UCI, evaluada mediante el SOFA score, fue similar a la proporcionada por los datos nacionales, con una mediana de 4 puntos, que correspondería al fracaso respiratorio único que presentaban la gran mayoría de pacientes incluidos. Sin embargo, la valoración del SOFA respiratorio al ingreso, habría que tomarla con cautela, puesto que se basa en los valores de PaO₂/FiO₂, y no serían comparables los valores extraídos con diferente tipo de sistema de soporte y/u oxigenación.

En general, el perfil típico de pacientes con COVID-19 que ingresaron en UCI tenían escasas comorbilidades, con buen estado funcional previo y con fracaso respiratorio único, tal y como se describía en poblaciones de China del inicio de la pandemia (87,121).

El 90% de nuestros pacientes ingresaron desde la sala de hospitalización, cifras superiores a las de algunas unidades de nuestro país (122). Aunque este hecho podría hacernos pensar que existió un retraso en el ingreso de nuestros pacientes en UCI, el tiempo desde la aparición de síntomas hasta la hospitalización, y desde ésta hasta el ingreso en UCI fueron similares al de otras series publicadas de nuestro entorno (119,121–125).

El inicio de SRNI previo al ingreso en UCI fue una práctica extendida en nuestro centro, igual que registros italianos, en los que el 60% habría recibido ONAF o VNI previa (126), y a diferencia de nuestro entorno, donde fue escasa (122,127–129). Todo ello reflejaría una política inicial más restrictiva de ingresos en nuestra unidad, con preferencia de uso de SRNI en sala de hospitalización. Esta práctica podría condicionar un ingreso en UCI en estados más avanzados de la enfermedad. En nuestro centro se apostó por priorizar el ingreso en sala de hospitalización y la consolidación de una unidad de cuidados respiratorios intermedios (UCRI) en los que se iniciaba SRNI, bien con ONAF, VNI o su combinación, de tal forma que casi las tres cuartas partes de nuestros pacientes ingresaron después de ser iniciado alguno de ellos, y con criterios, a priori, de IOT al ingreso en UCI tal y como se analizará más adelante. Durante la pandemia, las UCRI ganaron protagonismo permitiendo el inicio precoz de SRNI y evitando intubaciones e ingresos en UCI incluso en el 50% de los pacientes (130).

Todos nuestros pacientes presentaron en el momento del ingreso alteraciones en la radiografía de tórax, con un patrón de infiltrados bilaterales en el 87%, cifra similar a series internacionales (131,132). Los falsos negativos en las pruebas microbiológicas hicieron que la clínica junto con las pruebas radiológicas fueran pieza clave para el diagnóstico en muchos de los casos, aportando información para determinar la gravedad de la enfermedad y guiar la respuesta al tratamiento (133). En fases iniciales, con escasa sintomatología, la radiología torácica puede ser normal en un 40% de los casos (87). En cambio, una rápida progresión radiográfica se relaciona con la necesidad de VMI (134).

La gravedad de la enfermedad se ha relacionado con la mortalidad en pacientes con COVID-19 (135), y en nuestra cohorte, la gravedad de los pacientes no solo quedaría en evidencia por las alteraciones radiográficas y el inicio de SRNI previo a su ingreso en UCI; la PaO₂/FiO₂ al ingreso fue de 93 (69-117), la más baja reportada a nivel nacional (119,123,127,136,137), y el 89% presentó una PaO₂/FiO₂ por debajo de 150.

En cuanto a los marcadores analíticos, destacan alteraciones típicas en los pacientes con enfermedad por COVID-19: linfopenia, PCR, dímero D y LDH elevadas. El 72% presentaba linfopenia en el momento del ingreso, coincidiendo con otras series (121,138), hallazgo que se ha relacionado con el desarrollo de formas graves de la enfermedad, (139). La linfopenia tendría como causa la invasión del componente citoplasmático de los linfocitos por parte del virus (140). Los niveles de dímero D, a pesar de estar elevados, fueron inferiores a los presentados en otras cohortes (119,138,141), pero sus valores se recogieron al ingreso, en lugar de considerar el valor máximo a lo largo de la evolución. Por último, los niveles de PCT no ascendieron, en sintonía con lo publicado (119,138,141), y anticipa que las tasas de coinfección bacteriana en COVID-19 fueron bajas (142). Estos datos cuestionan la utilización sistemática de antibióticos de forma empírica al ingreso, lo que podría haber favorecido la aparición de multirresistencias bacterianas. En nuestro caso, y en nuestro país, la antibioterapia empírica de NAC grave fue generalizada (141).

En el global de pacientes COVID-19, las complicaciones más frecuentes fueron las infecciosas, principalmente la NAVM que apareció en el 20% de los pacientes, coincidiendo con las cifras de Carbonell et al (119). En cambio, estas cifras son superiores a las presentadas en el trabajo del grupo de Yang, a pesar de que en nuestra serie hubo un menor porcentaje de pacientes con VMI (121). Llama la atención los resultados de otro trabajo chino (138), en el que reportan cifras de NAVM similares a las de nuestra serie, y un porcentaje de pacientes con VMI inferior (37%); justifican estos resultados por el porcentaje de pacientes con linfopenia, similares a los descritos en nuestra cohorte, por lo que desde nuestro punto de vista no explica totalmente sus resultados.

5-1-1 SOPORTE VENTILATORIO Y FRACASO DE VNI

La VNI fue utilizada ampliamente como primer soporte respiratorio en nuestros pacientes, mientras que el uso de VMI u ONAF fue prácticamente residual de inicio. El uso de VNI en UCI fue desaconsejado inicialmente en distintas recomendaciones, entre las que se encontraban la OMS, Surviving Sepsis Campaign y la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC) (89–93). Estas dos últimas, incluso recomendaban el uso de ONAF con preferencia a VNI como soporte respiratorio no invasivo, tras oxigenoterapia convencional. Las recomendaciones en contra de VNI se sustentaban, en primer lugar, en que se consideró un procedimiento de alto riesgo de generación de partículas aerosolizadas que incrementaría el riesgo de transmisión entre el personal sanitario (91,92,94). Además, la tasa de fracaso de VNI se consideraba alta en pacientes con IRA hipoxémica de etiología diferente al EAP. Por último, el uso de ONAF en lugar de VNI se apoyaba en datos que orientaban a una menor tasa de IOT (95) y mayor confort (60). Sin embargo, otras recomendaciones como las del National Health Service (NHS) del Reino Unido, abogaban por el uso de VNI, en modo CPAP, como primera opción de soporte ventilatorio no invasivo en las fases iniciales de la IRA hipoxémica por COVID-19 (96). En nuestro caso se puede decir que seguimos las recomendaciones inglesas. Además, la excelente tolerancia clínica a la hipoxemia, y la situación de disfunción de un solo órgano (respiratorio), nos hizo plantear VNI como soporte ventilatorio, ya que es una práctica habitual en nuestro entorno, si las condiciones lo permiten (108). La falta de signos de aumento del trabajo respiratorio fue clave para optar por el empleo del modo CPAP, en lugar de un doble nivel de presión.

Nuestra estrategia inicial de manejo ventilatorio difirió con el de muchas unidades de nuestro entorno (122–124,129). También contrasta con los resultados de tres grandes registros publicados al inicio de la pandemia en Italia, China y España, en el que el porcentaje de pacientes que recibieron VNI en UCI osciló entre el 10% y el 32% (143–145). También en España, posteriormente, Carbonell et al informaron de un 6%, muy por debajo de nuestras cifras (119).

No realizamos una comparación de pacientes en función al soporte ventilatorio recibido, puesto que los pacientes que recibieron VMI u ONAF de inicio fueron muy escasos. Grieco et al publicaron uno de los trabajos de mayor impacto durante la pandemia, en el que comparaban el uso VNI con casco-Helmet frente a ONAF en

pacientes con SDRA moderado-grave, demostrando una reducción de la tasa de IOT en el grupo del casco Helmet (30% vs 51%; $p = 0,03$). Una de las limitaciones de este trabajo es el haber considerado como objetivo principal la reducción de días de soporte ventilatorio. Hay que destacar que el grado de hipoxemia de los pacientes al ingreso en UCI fue mayor que lo reportado en los estudios observacionales; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 105 (83-125) en Helmet y 102 (80-24) en el grupo de ONAF. A pesar de no demostrar beneficio ni en el objetivo primario ni en mortalidad, la tasa de IOT fue significativamente menor en el grupo de Helmet (30% vs 51% $p 0,03$) (146).

Al inicio de la pandemia se generó una polémica protagonizada por Gattinoni y Tobin, entre otros, a cerca de la utilidad de VNI como soporte inicial y la conveniencia de proceder a una IOT precoz. Gattinoni abogaba por priorizar la IOT en pacientes con VNI con esfuerzos inspiratorios vigorosos (147), para evitar presiones negativas intratorácicas excesivas y el p-SILI (84). Además, defendía el papel lesivo de la VNI, que contribuiría a la evolución del fenotipo L a H (148). Como métodos de monitorización para detectar el p-SILI proponía la medición de V_t y de la Pesof (149), de forma que las variaciones de Pesof y de Ptp se relacionarían con el fracaso de VNI (150). Tobin, sin embargo, consideraba p-SILI como una entidad no probada en humanos y, por lo tanto, no válida para determinar la prioridad de una IOT temprana. Según Tobin, los trabajos en los que se fundamenta la teoría de la existencia del p-SILI son experimentales y con deficiencias metodológicas (151). Por otra parte, Tobin opina que la hipoxemia y la FR, no deben considerarse de forma aislada como factores determinantes para proceder a IOT (152,153). Defiende que, ante una situación de hipoxemia, no comienza a haber daño en órganos vitales hasta presentar $\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$ (equivalente a $\text{SatO}_2 < 75\%$). Por otro lado, la taquipnea sería una respuesta fisiológica a la estimulación de los receptores J, y no debería considerarse un signo de aumento del trabajo respiratorio. Aboga por la identificación de signos de trabajo respiratorio más fiables: contracción del esternocleidomastoideo, el descenso de la tráquea, el hundimiento del hueco supraesternal y de los espacios intercostales, y la sudoración profusa (152).

En base a esto, nos planteamos la hipótesis de que quizá varios pacientes se hubiesen beneficiado de mantener la VNI con fallo respiratorio exclusivamente, donde la mejoría en la oxigenación (sobre todo del cociente $\text{SatcO}_2/\text{FiO}_2$ o de la SatcO_2), con ausencia de signos evidentes de fatiga muscular, y mejoría subjetiva del paciente, nos orientarían a la buena respuesta de la VNI.

La VNI mejoró los parámetros de oxigenación y las constantes vitales (FC, TAS y FR), en consonancia con lo ya informado en COVID-19 (154–157) y en otras pandemias (71). Posiblemente la VNI provoque una reducción del trabajo respiratorio por apertura de alveolos colapsados, aumento de la CRF y de la ventilación pulmonar, pudiendo explicar la reducción de la FR. Es destacable la comparación de los pacientes en los que fracasó la VNI frente a los que no: los pacientes de éxito de VNI, mejoraban sus cifras de oxigenación (PaO_2/FiO_2 , $SatO_2/FiO_2$, $SatO_2$, HACOR y ROX) y presentaban mejor variación de FiO_2 a la hora y las 24 horas, tal y como ya informaron Kofod et al (158) y Menzella et al (159). Los pacientes en los que fracasó VNI mantuvieron una relación PaO_2/FiO_2 a la 1h y 24h del inicio de VNI, prácticamente sin cambios. Esto podría ir a favor de lo propuesto por Faraone et al, que sugieren que la mejoría de los valores de PaO_2/FiO_2 identifica los enfermos respondedores a VNI (156). Por otra parte, el impacto de la FiO_2 en la decisión de IOT puede ser notable. Está descrito un empleo de FiO_2 más elevadas con ONAF cuando lo comparamos con VNI, de tal forma que el hecho de requerir FiO_2 más elevadas podría llevar al clínico a tomar la decisión de escalar a VMI, mientras que algunos autores abogan por un intento de CPAP para mejorar el reclutamiento alveolar, y que posiblemente permita reducir la FiO_2 y el potencial efecto lesivo de FiO_2 sobre un pulmón ya lesionado (160).

El fracaso de VNI en nuestra serie fue del 42%, con un global de pacientes con VMI de 45%. Los trabajos en UCI reportan cifras de fracaso de VNI que se encuentran entre el 29% y el 53% (119,146,154,161). En cambio, la mortalidad global en todos los casos fue similar. En el registro español de Fernández et al (pacientes de UCI y planta) informaron un fracaso de 90% en pacientes con CPAP, lo cual podría sugerir una alta inclusión de pacientes por parte de unidades con criterios para IOT más estrictos (145).

Recientemente Perkins et al publicaron un estudio que englobaba dos subestudios comparativos (de CPAP y ONAF respectivamente) que compartían un grupo control (oxigenoterapia convencional). En el caso de CPAP, observaron una mejoría del objetivo primario (combinado de IOT y mortalidad a los 30 días), a expensas únicamente de una reducción de la tasa de IOT, que se situaba algo inferior a la nuestra (36% vs 42%). En un análisis post hoc que comparó CPAP vs ONAF, CPAP se asoció con una reducción de la tasa de IOT, pero no la mortalidad (157).

Reducir la necesidad de IOT a nivel clínico es importante, sobre todo en situaciones de escasez de personal, espacios y equipos. Sin embargo, que no se asocie a una reducción de la mortalidad supone un desafío. Podría hipotetizarse con que esa reducción de IOT se produjo gracias a las formas menos graves de la enfermedad, pero el 89% de los del grupo de éxito presentaban una PaO₂/FiO₂ menor de 150, lo cual es un marcador de gravedad con criterios de intubación (162), y que finalmente pudo ser evitada, así como las complicaciones derivadas de la VMI.

En cuanto a las complicaciones de la VMI, la tasa de NAVM fue realmente alta, afectando a prácticamente la mitad los pacientes (45,5%), en sintonía con grandes registros europeos (163,164). En España, Rodríguez et al reportan cifras inferiores a las de nuestra serie (123). Diversos estudios han demostrado que los pacientes con COVID-19 tienen más predisposición a sufrir episodios de NAVM independientemente del tiempo de ventilación mecánica (165,166). En este punto se podría debatir sobre la relación entre NAVM y, los corticoides y las terapias inmunomoduladoras. En nuestra serie, el uso de estas últimas fue muy escaso, mientras que casi todos los pacientes recibieron corticoides, incluso con dosis ampliadas y con una duración del tratamiento más allá de los 10 días que recomendaba el estudio RECOVERY (103). Un estudio previo, en el que se utilizó dexametasona 10 mg/d durante 10 días, sugiere que su uso se asocia a mayor incidencia de NAVM, pero no a un incremento de la mortalidad de los pacientes con SDRA por COVID-19 (167). En nuestro servicio, salvo las medidas de aislamiento de los pacientes, y de protección del personal sanitario estándar, no se impulsaron nuevas medidas para el control de las infecciones nosocomiales. Además, a partir de la segunda oleada, en la unidad se produjo un brote de *Acinetobacter baumannii* que tuvo un impacto notable en la incidencia de NAMV registrada. Estos factores podrían justificar el elevado porcentaje de NAMV de nuestra cohorte.

En cuanto al resto de complicaciones hay que destacar la presencia de barotrauma, en forma de neumotórax, neumomediastino y/o enfisema subcutáneo en un 15,5% de los enfermos. Apareció en un 6% del grupo VNI y en un 20% de los intubados finalmente, cifras superiores a las reportadas (121,168). A pesar de que la aparición de barotrauma se ha relacionado con tiempos de ventilación mecánica más prolongados (149,169,170), en nuestra cohorte este tiempo fue inferior a los de las series citadas previamente. Sin embargo, nuestra estrategia ventilatoria podría haber contribuido a este exceso de barotrauma, ya que el Vt utilizado inicialmente fue de 9,57 ml/kg, situándose por encima

tanto de las recomendaciones para el manejo ventilatorio de SDRA (162), como de las prácticas habituales en SDRA publicadas por el estudio observacional LUNG-SAFE (7).

La mortalidad global en nuestra cohorte fue de 29,8%, similar a la reportada en otras series españolas (119,141) con menor uso de VNI. ¿Quiere decir esto que son posibles similares resultados de mortalidad con diferentes estrategias ventilatorias? Consideramos que la mortalidad de los pacientes de nuestra serie que recibieron VMI fue elevada (65%). Es una cifra similar a la de otros trabajos retrospectivos (132,154,161,171–173), pero más alta que la reportada por Carbonell et al (28%) y Rodríguez et al (31%), en ambos casos con un porcentaje de pacientes con VMI muy superior al nuestro (45% vs 70%). En nuestra serie no hubo diferencias entre la mortalidad de los que recibieron VMI de inicio y los que fracasaron a VNI, coincidiendo, de nuevo, con los datos aportados en otros trabajos con una utilización de VNI similar a la nuestra (174,175). Esto no ocurre en estudios en SDRA grave de origen distinto a COVID-19 (28), contribuyendo al conjunto de evidencia que sugiere que la respuesta a VNI en COVID-19 puede ser diferente a la del resto de SDRA y neumonía viral grave (148).

Por otro lado, si los pacientes que fracasaron a VNI no tuvieron mayor mortalidad global que los que reciben VMI de inicio, podría ser razonable utilizar la IOT como último recurso, como ya ha sido sugerido por otros autores (152), centrando los esfuerzos en la detección de los posibles fracasos y el momento de la IOT. Pensamos que la alta mortalidad de los pacientes con VMI de nuestra serie se debe a las elevadas tasas de complicaciones que tuvieron, quedando compensada por los buenos resultados de los pacientes en los que finalmente se evitó la IOT gracias a VNI ¿El resultado de nuestros pacientes hubiese sido el mismo si hubiéramos considerado VMI de inicio en la mayoría de los pacientes? Analizando los datos que obtuvimos la respuesta es negativa.

Lo que también pueden sugerir estos hallazgos es que no necesariamente todas las unidades deban adherirse a una misma estrategia ventilatoria, debiendo tener en cuenta, a parte de la disponibilidad de los distintos soportes respiratorios, la experiencia en el manejo de estos y las complicaciones que con mayor probabilidad puedan aparecer en cada unidad según sus circunstancias.

5.2 ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE FRACASO DE VNI

Conocer los factores de riesgo para determinar el probable resultado de la VNI es esencial en cualquier paciente que se someta a esta técnica. Esto nos ayudaría a seleccionar los que serían más susceptibles de escalar en el soporte ventilatorio. Para ello, y dado que la población que fracasó a VNI durante las primeras 24 horas fue escasa, se analizaron los factores predictores de fracaso en los pacientes que fracasaron pasadas las 24 horas.

Con el objetivo de facilitar la detección de los pacientes con mayores probabilidades de fracaso, sin necesidad de pruebas que pudieran retrasar su aplicación, se excluyeron las variables analíticas. Finalmente, las variables incluidas en el modelo fueron la edad, obesidad, SOFA al ingreso, SDRA grave, FC y HACOR score a las 24 horas de inicio de VNI. El modelo predictivo presentado tuvo una buena capacidad predictiva. Esto se evaluó por duplicado con la prueba de Hosmer-Lemeshow y mediante el cálculo del AUC en una curva ROC, lo cual afianza la fortaleza de nuestro modelo.

Un trabajo observacional retrospectivo, realizado en 23 hospitales chinos, que incluyó a pacientes de fuera de UCI, manejados con VNI u ONAF, también elaboró un modelo predictivo para la detección de posibles fracasos. Su modelo incluía la edad, número de comorbilidades, índice oxigenación, FR, GCS y el uso de vasopresores (176).

La edad, además de aparecer como uno de los factores clave que determina el pronóstico de los pacientes (177), ha sido identificada como factor de riesgo de fracaso de VNI (132,154,156,158,159,172). Este hecho podría hacerse extensivo a los pacientes con SDRA por otros motivos. Antonelli et al, en un análisis univariante, determinaron como factor de riesgo de fracaso de VNI tener una edad superior a los 58 años (178). De hecho, estudios que evalúan el papel de VNI en SDRA, excluye a los pacientes de alto riesgo de fracaso, entre los que incluyen los pacientes de más de 70 años (179).

En nuestra población, la obesidad se relaciona con el resultado de VNI. Uno de los problemas importantes que puede aparecer en estos pacientes es la limitación al flujo espiratorio, siendo una de las causas de disnea en el paciente obeso (180). La limitación al flujo espiratorio se podría explicar por la reducción de los volúmenes pulmonares, la rigidez de la pared torácica y el aumento de la presión intraabdominal. El uso de PEEP podría evitar esta pérdida de volumen pulmonar, y mejorar la limitación al flujo

espiratorio (181). Se asume que el paciente obeso tolera niveles mayores de PEEP porque genera una presión pleural mayor y, por lo tanto, menor presión transpulmonar. Además, algunos autores hallaron que los pacientes obesos requieren presiones de apertura superiores que los pacientes no obesos (182). La posición de estos pacientes también parece ser un factor clave. En la posición sentada, la carga del diafragma sobre los pulmones se reduce, por lo que previene el colapso alveolar. Además, parece reducirse la limitación al flujo aéreo (181). Sin embargo, la habitual posición sentado a 30° puede ser insuficiente en estos pacientes (183). En nuestra unidad, dentro del protocolo de atención inicial, los pacientes se incorporaban a 45°, aunque es probable que en algunos casos la adherencia a esta orden fuera escasa. Es probable que estos pacientes se manejaran con niveles de PEEP inapropiadamente altos. Al no poder monitorizar la Pesof, no pudimos detectar los pacientes con una Ptp elevada. En el trabajo de Kofod et al, el IMC también se determinó como factor de riesgo de fracaso de VNI, en análisis univariante y multivariante, con un punto de corte de 28. A nivel nacional, Masclans et al, en un estudio observacional prospectivo de pacientes con neumonía por influenza, encontró un $IMC < 30$ como factor predictor de éxito de VNI (68). Sin embargo, en los trabajos clásicos de Antonelli y Carteaux no se consideró la obesidad para su estudio como factor de riesgo de fracaso (178,184).

La puntuación SOFA al ingreso es un conocido factor de riesgo de fracaso de VNI, tanto en paciente con SDRA de cualquier etiología como en neumonía grave por COVID-19. En paciente COVID-19, Boscolo et al y Menzella et al identificaron la puntuación SOFA como factor de riesgo de fracaso de VNI en sus cohortes (126,159). Otros estudios, también sugieren APACHE-II o SAPS-II como factor de riesgo de fracaso de VNI (154). Parece obvio pensar que los pacientes que ingresan en un estado de mayor gravedad tienen más probabilidad de fracasar. En nuestro caso, el SOFA estuvo condicionado, sobre todo, por el componente respiratorio, puesto que la mayoría de los pacientes no presentaban otros fracasos orgánicos. Esto abriría de nuevo la puerta a pensar que los pacientes con únicamente fracaso respiratorio serían candidatos para iniciar soporte con VNI, tal y como se sugirió en pacientes con influenza (68,108).

El cuarto factor de riesgo identificado fue la FC a las 24 horas. Este trabajo es el primero que reporta esta variable vital como un factor de riesgo independiente. Únicamente en el trabajo de origen chino, citado previamente, se detectó la FC como factor de riesgo en el análisis univariante, sin poderse confirmar en el análisis

multivariante (176). Podemos hipotetizar que los pacientes que presentan FC más altas son aquellos con mayores demandas y consumo de O₂ a nivel tisular. ¿Podrían ser estos, aquellos que presentan un aumento del trabajo respiratorio?

El quinto factor que forma parte de nuestro modelo predictivo es la evolución a una forma grave de SDRA. El 65% de los pacientes que fracasaron más allá de las 24 horas presentaban SDRA grave. Sin embargo, también observamos que un 27% de pacientes con SDRA grave a las 24 horas, no requirió finalmente IOT. Podríamos catalogar a estos pacientes como respondedores tardíos. Se clasificó el SDRA según la conferencia de Berlín, en base a la relación PaO₂/FiO₂ como leve (>200), moderado (100-200) o grave (<100) (9). El único trabajo que ha reconocido como factor de riesgo de fracaso el SDRA grave ha sido el de Chacko et al (154). En su caso, consideraron la gravedad del SDRA en función de la PaO₂/FiO₂ al ingreso en UCI, de forma que los pacientes que presentaban un SDRA grave tenían 4 veces más posibilidades de ser intubados que las formas con menor gravedad. En nuestro trabajo esta variable multiplicó por tres la probabilidad de fracaso.

El último factor que se incluyó en nuestro modelo predictivo fue el HACOR score. HACOR incorpora la FC, GCS, FR, PaO₂/FiO₂ y pH (185). Durante los últimos años se ha convertido en uno de los índices con mejor capacidad predictiva de fracaso de VNI (punto de corte de 5), en pacientes con IRA (28,150,184,186). En cambio, no ha podido ser validado en pacientes con COVID-19 que requieren ingreso en UCI. En pacientes fuera de la UCI con COVID-19, HACOR ha demostrado una buena capacidad predictiva (187), y un estudio sugiere que los pacientes que presentan un valor por encima de 5 a la hora de inicio de VNI tienen tres veces más de fracasar a VNI (188). A diferencia de Guia et al y Mannarino et al, nuestro análisis multivariante identificó a HACOR a las 24 horas como factor de riesgo independiente. Los pacientes del grupo fracaso de nuestro estudio presentaron de forma significativa mayor puntuación de HACOR que los que no fracasaron (6 vs 4, p<0,001), derivado del marcado deterioro de la oxigenación (PaO₂/FiO₂) y la taquipnea que prácticamente todos presentaban. En COVID-19, el peso de la relación PaO₂/FiO₂ probablemente pueda ser más importante que lo observado en otras causas de IRA, como en el estudio original del HACOR, en el que se incluyeron pacientes de diversas etiologías, y con mecanismos fisiopatológicos muy diferentes a la neumonía por SARS-CoV-2. En la discusión de su trabajo, Guia et al proponen una asignación de puntuación superior a PaO₂/FiO₂ en COVID-19, para obtener una

evaluación más realista del riesgo de fracaso (187). A la vista de nuestros resultados, se podría concluir que HACOR score es la escala de referencia para la detección de posibles fracasos de VNI, extendiendo su utilidad hasta las 24 horas de soporte con VNI. Por lo tanto, tratándose de una escala fácil de calcular e integrar, sería útil en la toma de decisiones de intubación, especialmente en unidades y entornos con recursos limitados.

Como ya se ha comentado, en este trabajo se excluyeron variables analíticas para entrar en el modelo. Sin embargo, en el análisis univariante, los valores de plaquetas, LDH, GOT/GPT y Urea se relacionaban con el fracaso de VNI. Los niveles de LDH se han informado asociados con peor pronóstico en infecciones virales previas (189,190), y en COVID-19, niveles elevados de LDH se han relacionado con formas graves de la enfermedad y mayor mortalidad (191). Otros trabajos también detectaron como factor de riesgo de fracaso los valores de dímero D, lo cual no se confirmó en nuestro trabajo (154,172).

El índice de Charlson fue otro de los factores de riesgo en los que se encontró asociación en el análisis univariante. A pesar de ello, los valores no eran muy elevados. Este índice ha sido reconocido como factor de riesgo de mortalidad general, y también en análisis univariante de trabajos publicados en COVID-19 (126,159). El número de comorbilidades fue incorporado por Liu et al en su modelo predictivo (176). Al igual que en nuestro trabajo el número de comorbilidades en ambos grupos (fracaso y éxito) era bajo (1 vs 0 $p < 0,0001$). Aunque esta variable no ha sido incluida en nuestro modelo, parece lógico pensar que pacientes con mayor nivel de comorbilidades tendrán peor pronóstico (192).

Una de las cuestiones con las que se ha especulado ha sido el retraso en el inicio del soporte de VNI. El análisis univariante nos desveló un mayor tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta el inicio de VNI en los pacientes que fracasaron (10 vs 8, $p = 0,004$), sin poder ser confirmado en el análisis multivariante. En neumonía grave por influenza se ha observado una relación entre este tiempo y la mortalidad de los pacientes (70), pero en COVID-19 no se disponen de trabajos que hayan logrado encontrar una asociación.

Hubo diferencias en los niveles de PEEP utilizados en todos los momentos estudiados entre ambos grupos, pero no se encontró asociación en el análisis multivariante. Al igual que en el caso anterior, no constan estudios que hayan logrado relacionar este parámetro con el resultado final de VNI. En nuestro contexto, podría ser

cuestionable el empleo de niveles muy altos de PEEP sin una monitorización exhaustiva de la Ptp y del potencial p-SILI generado.

En cuanto a los equipos utilizados para llevar a cabo el soporte con VNI, llama la atención que en el análisis univariante no se detectó ningún factor de riesgo, salvo la utilización de humidificación activa. Es importante centrarse en dos cuestiones. 1) La interfase más utilizada fue la oronasal seguida de la facial-Performax®. En cambio, un dato a tener en cuenta al analizar estos resultados es el escaso número de pacientes en los que se utilizó el casco Helmet en nuestra serie, a pesar de los resultados del trabajo de Grieco et al (146). En otro estudio realizado en ocho UCIs de Arabia Saudí y Kuwait, con 320 pacientes de similares características en términos de comorbilidad y gravedad al ingreso que nuestra serie, pero con cifras de fracaso de VNI (49%) y mortalidad (36%) superiores a las nuestras, compararon dos grupos de intervención; uno con Helmet y un segundo grupo que catalogaban de “soporte respiratorio habitual”, sin beneficio de mortalidad a favor del Helmet (193). En otras pandemias la experiencia ha sido satisfactoria, existiendo trabajos con escaso número de pacientes, en los que el éxito fue notable (71). A pesar de que existen datos muy prometedores, probablemente falte aún más evidencia para considerar al Helmet como la interfase de elección, pero teniendo en cuenta que se trata de pacientes con tiempos de VNI prolongados y que el Helmet puede ser mejor tolerado y provocar menos lesiones sobre el puente de la nariz (194), se debería considerar de inicio, o al menos disponer del recurso en nuestras unidades. 2) El uso de humidificación activa durante VNI aparece como opcional en las guías de humidificación para VMI y VNI, desaconsejando, en el caso de usarse en VNI, el uso de intercambiadores calor-humedad (195). Nuestro análisis multivariante, al contrario que el univariante inicial, no logró identificarlo como un factor de riesgo. Este aspecto ha sido recientemente tratado por Kumar et al en una carta científica, en la que vieron que en una cohorte de pacientes (no indica tamaño de la muestra) que estaban durante más de cinco días con VNI en modo CPAP y un sistema de humidificación pasiva, tras el cambio a un sistema HH, mejoró la adaptación a VNI y el aclaramiento de secreciones (196). En un estudio aleatorizado que comparó HME y HH no se objetivaron diferencias en la tasa de fracaso (197), pero Esquinas et al, en un estudio internacional de pacientes con IRA con VNI, en el que se evaluaban las prácticas de humidificación, vieron que en el subgrupo de pacientes que al requerir VMI se etiquetaron como IOT difícil, el 50% no había recibido

previamente humidificación durante la VNI, originando secreciones bronquiales espesas y secas (198). Con todo se podría sugerir iniciar HH desde el inicio del soporte con VNI.

5.3 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN MOMENTO DE LA INTUBACIÓN OROTRAQUEAL Y MORTALIDAD

En nuestro análisis se demostró que existe un riesgo de mortalidad aumentado de tres veces para aquellos que requieren IOT tardía, en comparación con los intubados precozmente. Mientras que la asociación entre el momento de la IOT en pacientes con IRA ha sido probada en varios trabajos (199–201), en el paciente con COVID-19 es una cuestión todavía por aclarar.

En la literatura existe mucha variabilidad acerca de la definición de “IOT precoz”. Varios estudios que utilizaron un punto de corte de 24 horas tras el ingreso en UCI no encontraron diferencias significativas en la mortalidad en UCI (202–207). Los estudios que toman un punto de corte de 48 horas informan resultados contradictorios; algunos no encontraron diferencias significativas (208,209), mientras que otros observaron una mayor tasa de mortalidad en pacientes intubados tardíamente (210). En otro estudio español, ambos puntos de corte se consideraron en un análisis de propensión en pacientes que recibían inicialmente oxigenoterapia convencional, VNI u ONAF. En el subgrupo de pacientes con VNI, inicialmente, no se encontró asociación entre IOT tardía y mortalidad, aunque en un estudio de sensibilidad posterior, sí que se evidenció un aumento de mortalidad si tomaban como punto de corte las 48 horas (206). Un estudio observacional retrospectivo que incluyó 10,021 pacientes, y que tomó como punto de corte 24 horas, no encontró diferencias en la mortalidad entre el grupo de IOT precoz y tardía (53% vs 50%).

En un metaanálisis publicado en el año 2021, que incluyó doce trabajos observacionales, algunos citados previamente, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre el grupo de IOT precoz vs tardía (45,5% vs 39,1%, $p=0,08$) (211). Al margen de la heterogeneidad del punto de corte, también la había en el tipo de soporte ventilatorio usado previo a IOT, incluyendo, la mayoría de ellos, pacientes que recibían oxigenoterapia convencional, ONAF, VNI o una combinación de estos. De esta forma es difícil evaluar el efecto neto de alguno de estos soportes sobre el momento de la IOT.

En nuestro caso planteamos un análisis tras una homogenización del grupo IOT precoz y tardía. Este proceso nos permitió equiparar ambos grupos en aspectos demográficos, datos gasométricos e índices de gravedad, aunque no consideramos el tiempo de soporte no invasivo previo ni el manejo ventilatorio posterior. El grupo de IOT tardía tuvo un tiempo de VNI hasta IOT con una mediana de 4 días, 2 días más que el de

Riera et al, lo que pudo tener un impacto negativo en unos pulmones dañados previamente, expuestos a un componente lesivo por un posible p-SILI. De hecho, se observó una mayor tasa de barotrauma en el grupo de fracaso tardío. Además, una vez intubados, el grupo de IOT tardío se ventiló con V_t más elevados. Todo ello podría relacionarse con las diferencias de mortalidad observadas.

Como crítica a los estudios realizados hasta el momento; son trabajos retrospectivos, algunos con muchas deficiencias metodológicas, y otros no reportan el estado de gravedad y/u oxigenación al ingreso en UCI. Por otra parte, haber iniciado un estudio prospectivo durante la época de pandemia que estudiara la asociación de la temporalidad con la mortalidad podría haberse cuestionado éticamente, sobre todo teniendo en cuenta las recomendaciones iniciales.

Podríamos concluir, en base a lo comentado, que cuando un paciente con neumonía grave por COVID-19 presente los factores de riesgo de fracaso comentados previamente, probablemente no debamos demorar la IOT más allá de las 48 horas, lo cual supone una prueba de VNI más prolongada que lo que las recomendaciones iniciales indicaban. Además, ceñirse a las recomendaciones de ventilación protectora en pacientes con SDRA (sobre todo con el ajuste de V_t) vuelve a aparecer como un aspecto fundamental que condicionaría el pronóstico de estos pacientes.

5.4 COMPARACIÓN COVID-19 VS GRIPE

El perfil de pacientes que ingresa en UCI, con cada una de las infecciones, es diferente en cuanto a sexo y comorbilidades, incluyendo el Índice de Charlson. Este hallazgo está en consonancia con algunos estudios observacionales retrospectivos, tanto dentro como fuera de la UCI, en los que la proporción de pacientes con cardiopatía y exacerbación de EPOC eran superiores en pacientes con gripe (184,212,213). Llama especialmente la atención el escaso número de pacientes con hábito tabáquico activo en el grupo con COVID-19 (5%). Una hipótesis que podría explicarlo es el posible efecto protector de la nicotina en la penetración y propagación del virus (214).

La diferencia en la procedencia de los pacientes, sobre todo desde planta de hospitalización en el caso de COVID-19, se relacionaría directamente con unos tiempos superiores desde el inicio de síntomas o ingreso en el hospital hasta su entrada en UCI. Este hecho podría estar motivado por una evolución en la política de ingreso de pacientes entre ambas pandemias. Consecuencia de ello es la diferencia en el soporte respiratorio avanzado recibido previamente, de nuevo superior en los casos de COVID-19.

Con nuestros resultados, podríamos hipotetizar sobre una mayor tasa de coinfecciones al ingreso en los pacientes con gripe. Estos presentaron unos niveles de PCT superiores; sin embargo, el hecho de no tener todos los datos de aislamientos microbiológicos no nos permite ser concluyentes en este sentido. En otras series, este es un hecho que sí se ha confirmado, justificándolo por una menor proporción de pacientes con enfermedad respiratoria crónica en COVID-19, y por diferencias en la activación de la respuesta inmunitaria y en los mecanismos fisiopatológicos que generan cada enfermedad (165). En los pacientes con gripe predomina el daño viral de las células epiteliales junto con disfunción mucociliar, facilitando la unión a la superficie celular de las bacterias, facilitando la coinfección (215).

Observamos las diferencias en el modo ventilatorio no invasivo inicialmente utilizado en ambos periodos. En el caso de los pacientes con gripe, el principal fue VNI con doble presión, probablemente por una proporción superior de pacientes con gripe y EPOC. Por otra parte, la amplia disponibilidad de ventiladores específicos de VNI en nuestro servicio, permitió que el modo CPAP en estos ventiladores fuera el más utilizado en COVID-19. En un estudio Bench realizado por Carteaux et al, analizaron el rendimiento de ventiladores específicos de VNI comparado con otros dispositivos,

observando una reducción de asincronías. Sin embargo, de momento esta evidencia no se ha podido trasladar a la práctica clínica habitual, por lo que tampoco se pueden evaluar estos efectos en la tasa de fracaso de VNI y mortalidad (216). Por esto, deberíamos elegir nuestro dispositivo en función al tipo de patología a la que nos enfrentamos, y si su aplicación va a ser de corta o de larga duración. La elección del ventilador podría tener un impacto en el éxito del soporte elegido (217). Finalmente, la instauración de un protocolo de humidificación, junto con la adquisición de equipos de humidificación activa a lo largo de los últimos años, conllevó la amplia utilización de estos en COVID-19, en contraposición con los pacientes con gripe estacional.

Hubo diferencias en el nivel de PEEP pautado entre ambos tipos de infección, siendo superiores en los pacientes COVID-19 (12 vs 8 cmH₂O; $p = 0,002$), aunque similares a los reportados por Graselli et al al inicio de la pandemia (143). Sin embargo, estos se fueron reduciendo con el paso del tiempo hasta los 8 cmH₂O, similares a la serie de Perkins et al. (157). Los niveles de PEEP no son informados en los grandes trabajos que evaluaron la VNI en gripe. El elevado nivel de PEEP aplicado en nuestra cohorte de pacientes COVID-19 podría justificarse porque las recomendaciones británicas abogaban por un inicio de CPAP con un nivel de presión mínimo de 10 cmH₂O (96).

La estancia en UCI y hospitalaria fueron superiores en pacientes COVID-19. La menor estancia hospitalaria en pacientes con gripe podría deberse a que hay un grupo de pacientes con escaso nivel de gravedad que no requerían de soporte respiratorio avanzado (17%). Sin embargo, cuando analizamos los pacientes que recibieron VNI como primer soporte, desapareció esta diferencia de estancia.

Los pacientes COVID-19 tuvieron mayor mortalidad en UCI. Además, la infección por SARS-CoV-2 supone un factor de riesgo de mortalidad de forma independientemente. Se ha relacionado el fracaso de VNI con la mortalidad (184), confirmándose en nuestra cohorte global de COVID-19 y gripe. Sin embargo, la mayor letalidad en COVID-19 no se justifica por una mayor tasa de fracaso de VNI, puesto que se produjo de forma similar en ambas epidemias. Un dato a tener en cuenta es que la mortalidad entre los pacientes COVID-19 que tuvieron que ser intubados por fracaso en la VNI fue superior a la de los pacientes con gripe en la misma circunstancia. Esto puede ser explicado por el nivel de hipoxemia con el que ingresaron los pacientes, más grave en los COVID-19, además de que la tasa de complicaciones de neumonía nosocomial fuera superior en los que fracasaron del grupo COVID-19, con el impacto que conlleva en la mortalidad (218).

Se mantuvieron las diferencias de comorbilidades observadas en la población global, de forma que los pacientes con gripe que recibieron VNI como primer soporte presentaron en mayor proporción EPOC, entidad que se beneficiaría de este tipo de soporte.

Estos resultados apoyan los reflejados en un estudio comparativo en pacientes críticos, llevado a cabo en 39 hospitales franceses, que comparó pacientes de ambos grupos de infecciones sometidos a VMI, observándose también estas diferencias de mortalidad en COVID-19 y gripe (42% vs 32% $p < 0.0001$) (219). Es cierto que este trabajo analiza sólo los pacientes en los que se optó por IOT y VMI inicialmente, a diferencia de nuestra población, que recibió VNI como primer soporte, por lo que podríamos afirmar que independientemente del manejo ventilatorio elegido al ingreso, la mortalidad de los pacientes COVID-19 es mayor. Algunos autores han sugerido que existen diferencias en las características del SDRA en COVID-19 (147), aunque este aspecto sigue siendo controvertido (220). En este sentido se muestran también estudios de anatomía patológica, en las que en una serie de necropsias se describieron cambios histológicos, como microtrombos alveolares y fenómenos de angiogénesis, de forma más frecuente en pacientes con COVID-19 (221). Por otra parte, otras series no encontraron diferencias histológicas en COVID-19 comparadas con otras causas de daño alveolar difuso (222).

5.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este trabajo presenta varias limitaciones, entre las que destacan:

1- El carácter retrospectivo y unicéntrico de este estudio impide recomendar VNI con preferencia antes que VMI en el manejo del SDRA grave secundario a neumonía grave por COVID-19. La eficacia de cualquier intervención debería ser evaluada y probada en estudios controlados y aleatorizados que comparen ambas estrategias. Sin embargo, el planteamiento de realizar un estudio multicéntrico conllevaría dificultades importantes: a) la dificultad de consensuar y ejecutar de forma homogénea un protocolo de utilización de VNI, dada la falta de difusión de esta técnica en pacientes hipoxémicos, lo que con gran probabilidad provocaría numerosas rupturas de protocolos que dificultaría el desarrollo del estudio; b) por otro lado, existirían las dudas éticas para su realización; con mucha probabilidad, los detractores de la VNI no convendrían la realización de este estudio, puesto que hasta la actualidad la gran mayoría de recomendaciones oficiales siguen abogando por el uso de VMI, sobre todo en los pacientes con hipoxemia grave.

2- No se ha establecido la validez externa del modelo predictivo, lo cual debería ser planteado en trabajos futuros.

3- Es probable que algunas variables importantes no hayan sido incluidas para el análisis de factores de riesgo de fracaso de VNI. En nuestra cohorte de pacientes, no se implementaron medidas para la detección de un posible p-SILI: no se monitorizaron los cambios de presión esofágica ni se recogieron en general los Vt desarrollados por los pacientes con VNI, variables que podrían explicar en mayor o menor medida las causas de éxito o fracaso de la VNI.

4- En cuanto a la homogeneización de los grupos en el propensity score en el análisis de la relación momento de la IOT y mortalidad, hubo variables que no se incorporaron en el proceso, como el tiempo de soporte ventilatorio con SRNI previo al ingreso.

5- Hay limitaciones en la comparación COVID-19 y gripe estacional. El escaso tamaño muestral podría limitar la detección de pequeñas diferencias entre los dos grupos. Además, la ausencia de una recogida de datos electrónica, y que no existiera un protocolo de recogida de estos, en los pacientes con gripe estacional, imposibilitó que se pudieran recuperar todos los resultados, especialmente los correspondientes a gasometrías seriadas, imposibilitando su análisis. La diferencia en los años de inclusión de ambos grupos de enfermos podría haber influido en el material disponible y en los protocolos terapéuticos aplicados.

6-CONCLUSIONES

- La VNI fue el sistema más utilizado como primer soporte respiratorio en NAC grave por COVID-19 en nuestra unidad.
- Los pacientes de nuestra cohorte fueron principalmente hombres con escasas comorbilidades, destacando la obesidad y la HTA.
- Presentaban un elevado nivel de gravedad, habían recibido más SRNI previo al ingreso en UCI y con gran proporción de pacientes con hipoxemia grave y criterios “a priori” de IOT directa.
- La VNI demostró una mejoría de los parámetros de oxigenación y hemodinámicos a la 1 hora, 12 horas y 24 horas.
- La insuficiencia respiratoria hipoxémica por NAC grave COVID-19 puede ser tratada de forma efectiva en una mayoría de pacientes, con una tasa de éxito elevada, y pudiendo evitar la IOT en al menos uno de cada dos pacientes.
- Los factores independientes de riesgo de fracaso de VNI son la edad, la obesidad, el SOFA, la FC, el HACOR y desarrollar un SDRA grave.
- Se puede intentar una prueba extendida de hasta 48 horas de VNI en los pacientes con NAC grave por COVID-19.
- La tasa de fracaso de VNI es igual entre pacientes COVID-19 y gripe.
- El manejo ventilatorio entre ambos grupos de infecciones fue diferente en cuanto al equipamiento y nivel de PEEP utilizados.
- La infección por SARS-CoV-2 conlleva una mayor mortalidad en comparación con la gripe estacional.
- En futuras pandemias que cursen con insuficiencia respiratoria hipoxémica se debería ser más prudente a la hora de desaconsejar el uso de VNI.

7-BIBLIOGRAFIA

4

1. Gómez Rubí JA AC. Enfoque fisiopatológico del fracaso respiratorio agudo. In: Martín Santos F GRJ, ed *Avances En Medicina Intensiva* Editorial Panamericana, Madrid (España). 1999.
2. West JB. Insuficiencia respiratoria. In: *Fisiopatología Pulmonar* Editorial Médica Panamericana (traducido de la edición en inglés *Pulmonary pathophysiology- the Essentials*) Buenos Aires, Argentina. 1976. p. 155–16.
3. Mosier J.M. Acute Respiratory Failure. In: Shiber J, Weingart S (eds) *Emergency Department Critical Care* Springer, Cham. 2020.
4. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):345–55.
5. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, et al. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Apr;151(4):1121–5.
6. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159(6):1849–61.
7. 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 - Journal of the American Medical Association*. 2016 Feb 23;315(8):788–800.
8. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011 Dec;37(12):1932–41.
9. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
10. Vincent JL, Sakr Y, Ranieri VM. Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(Supplement):S296–9.
11. Bienvenu OJ, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Shanholtz C, Husain N, et al. Depressive symptoms and impaired physical function after acute lung injury: a 2-year longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Mar 1;185(5):517–24.
12. Eakin MN, Patel Y, Mendez-Tellez P, Dinglas VD, Needham DM, Turnbull AE. Patients' Outcomes After Acute Respiratory Failure: A Qualitative Study With the PROMIS Framework. *American Journal of Critical Care*. 2017 Nov 31;26(6):456–65.
13. Shapiro B. Oxigenoterapia y ventilación. In: Editorial Panamericana, editor. *Manejo clínico de los gases sanguíneos*. Buenos Aires, Argentina; 1977. p. 100–31.
14. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respir Care*. 2016 Apr;61(4):529–41.

15. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1207–15.
16. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abaira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jul 15;188(2):220–30.
17. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, de Blasi RA, Vivino G, et al. A Comparison of Noninvasive Positive-Pressure Ventilation and Conventional Mechanical Ventilation in Patients with Acute Respiratory Failure. *N Eng J Med*. 1998 Aug 13;339(7):429–35.
18. Hess DR. Noninvasive positive-pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005 Jul;50(7):924–9; discussion 929-31.
19. Pierson DJ. Indications for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure. *Respir Care*. 2002 Mar;47(3):249–62; discussion 262-5.
20. Chatburn RL, Primiano FO Jr. Mathematical models of respiratory mechanics. In: Chatburn RL, Craig KC, editors. *Fundamentals of Respiratory Care Research*. Norwalk: Appleton and Lange; 1998. p. 59–100.
21. Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2001 Jan 19;27(1):166–78.
22. Lin M, Yang YF, Chiang HT, Chang MS, Chiang BN, Cheitlin MD. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest*. 1995 May;107(5):1379–86.
23. Delclaux C, L’Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 Nov 8;284(18):2352–60.
24. Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, et al. Reversal of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Lung Disease by Inspiratory Assistance with a Face Mask. *N Eng J Med*. 1990 Nov 29;323(22):1523–30.
25. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 1995 Sep 28;333(13):817–22.
26. Schnell D, Timsit JF, Darmon M, Vesin A, Goldgran-Toledano D, Dumenil AS, et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. *Intensive Care Med*. 2014 Apr;40(4):582–91.
27. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 15;177(2):170–7.
28. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):67–77.
29. Respironics, editor. *Manual del usuario. Ventilador Respironics V60*. Carlsbad; 2017.

30. Artacho R, Guerrero A, Rodríguez M, Serrano JM. Sistemas de ventilación con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) no mecánicos. In: Esquinas A, Blasco J, Hatlestad D, editors. Ventilación mecánica no Invasiva en Emergencias, Urgencias y Transporte Sanitario. Alhulia, Granada; 2003. p. 249–82.
31. Luo F, Annane D, Orlikowski D, He L, Yang M, Zhou M, et al. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Invasive versus non-invasive ventilation for acute respiratory failure in neuromuscular disease and chest wall disorders (Review). 2017 [cited 2022 Feb 18];
32. Chatburn RL, El-Khatib M, Mireles-Cabodevila E. A taxonomy for mechanical ventilation: 10 fundamental maxims. *Respir Care*. 2014 Nov 1;59(11):1747–63.
33. Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jan;145(1):114–20.
34. Younes M, Webster K, Kun J, Roberts D, Masiowski B. A Method for Measuring Passive Elastance during Proportional Assist Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jul;164(1):50–60.
35. Younes M, Kun J, Masiowski B, Webster K, Roberts D. A Method for Noninvasive Determination of Inspiratory Resistance during Proportional Assist Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar 15;163(4):829–39.
36. Fernández-Vivas M, Caturla-Such J, de la Rosa JG, Acosta-Escribano J, Álvarez-Sánchez B, Cánovas-Robles J. Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2003 Jul 12;29(7):1126–33.
37. Chen Y, Yuan Y, Zhang H, Li F. Comparison of Inspiratory Effort, Workload and Cycling Synchronization Between Non-Invasive Proportional-Assist Ventilation and Pressure-Support Ventilation Using Different Models of Respiratory Mechanics. *Med Sci Monit*. 2019 Nov 28;25:9048–57.
38. Bellani G, Mauri T, Coppadoro A, Grasselli G, Patroniti N, Spadaro S, et al. Estimation of Patient's Inspiratory Effort From the Electrical Activity of the Diaphragm*. *Crit Care Med*. 2013 Jun;41(6):1483–91.
39. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretti C, Nava S. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med*. 2000 Jun;28(6):1785–90.
40. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care*. 2009 Jan;54(1):71–84.
41. Schallom M, Cracchiolo L, Falker A, Foster J, Hager JA, Morehouse T, et al. Pressure Ulcer Incidence in Patients Wearing Nasal-Oral Versus Full-Face Noninvasive Ventilation Masks. *Am J Crit Care*. 2015 Jul 1;24(4):349–56.
42. Sadeghi S, Fakharian A, Nasri P, Kiani A. Clinical Study Comparison of Comfort and Effectiveness of Total Face Mask and Oronasal Mask in Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients with Acute Respiratory Failure: A Clinical Trial. 2017 [cited 2022 Feb 19].
43. Chacur FH, Vilella Felipe LM, Fernandes CG, Lazzarini LCO. The Total Face Mask Is More Comfortable than the Oronasal Mask in Noninvasive Ventilation but Is Not Associated with Improved Outcome. *Respiration*. 2011;82(5):426–30.

44. Sanchez D, Smith G, Piper A and Rolls K (2014) Non-invasive Ventilation Guidelines for Adult patients with Acute Respiratory Failure: a clinical practice guideline. Agency for Clinical Innovation NSW government Version 1, Chatswood NSW, ISBN 978-1-74187-954-4.
45. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017 Aug 1;50(2):1602426.
46. Lightowler J v, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FSF. Papers Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis.
47. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med*. 2003 Jun 3;138(11):861–70.
48. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, Godfrey C, Ahmad M, Vital FM, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 5;4(4).
49. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet*. 2006 Apr 8;367(9517):1155–63.
50. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary oedema. Vol. 81, *Postgraduate Medical Journal*. 2005. p. 637–43.
51. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9248):2126–32.
52. Noura S, Boukef R, Bouida W, Kerkeni W, Beltaief K, Boubaker H, et al. Non-invasive pressure support ventilation and CPAP in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized study in the emergency department. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):249–56
53. Organized jointly by the American Thoracic Society the ERS the ES of ICM and the S de R de LF and approved by AB of DD 2000. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):283–91.
54. ntonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):18–25.
55. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest*. 1995 Mar;107(3):761–8.
56. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med*. 2004 Dec;32(12):2516–23.

57. Navalesi P, Pollini A, Confalonieri M, Meduri GU. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;162(2):761–2.
58. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001;27(5):812–21.
59. Zhan Q, Sun B, Liang L, Yan X, Zhang L, Yang J, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2012 Feb;40(2):455–60.
60. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015 Jun 4;372(23):2185–96.
61. Luo J, Wang M yun, Zhu H, Liang B miao, Liu D, Peng X ying, et al. Can non-invasive positive pressure ventilation prevent endotracheal intubation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respirology.* 2014 Nov;19(8):1149–57.
62. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir Care.* 2010 Dec;55(12):1653–60.
63. Sung JJY, Wu A, Joynt GM, Yuen KY, Lee N, Chan PKS, et al. Severe acute respiratory syndrome: Report of treatment and outcome after a major outbreak. *Thorax.* 2004 May;59(5):414–20.
64. Cheung TMT, Yam LYC, So LKY, Lau ACW, Poon E, Kong BMH, et al. Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chest.* 2004;126(3):845–50.
65. Lin L, Xu YJ, He DP, Han Y, Tang GH, Yang ZM, et al. A Retrospective Study on Clinical Features of and Treatment Methods for 77 Severe Cases of SARS. *Am J Chin Med.*2003;31(6)821-39.
66. Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Jun 1;169(11):1198–202.
67. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) Infection in Canada. *JAMA.*2009 Nov 4;302(17):1872-9.
68. Masclans JR, Pérez M, Almirall J, Lorente L, Marqués A, Socías L, et al. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection.* 2013;19(3):249–56.
69. Timenetsky KT, Aquino SH, Saghabi C, Taniguchi C, Silvia C V., Correa L, et al. High success and low mortality rates with non-invasive ventilation in influenza A H1N1 patients in a tertiary hospital. *BMC Res Notes.* 2011;4.
70. Rodríguez A, Ferri C, Loeches IM, Díaz E, Masclans JR, Gordo F, et al. Risk factors for noninvasive ventilation failure in critically ill subjects with confirmed influenza infection. *Respir Care.* 2017 Oct 1;62(10):1307–15.

71. Belenguer-Muncharaz A, Reig-Valero R, Altaba-Tena S, Casero-Roig P, Ferrándiz-Sellés A. Utilización de la ventilación mecánica no invasiva en neumonía grave por virus H1N1. *Med Intensiva*. 2011 Nov;35(8):470–7.
72. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Jose J, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019 Jul 1;13(4):382–90.
73. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jun 14;315(22):2435–41.
74. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
75. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1513–1536.
76. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
77. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420–2.
78. Schaller T, Hirschi K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, et al. Postmortem Examination of Patients with COVID-19. *JAMA*. 2020;323:2518–20.
79. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Eng J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120–8.
80. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1233–44.
81. Sinha P, Calfee CS, Cherian S, Brealey D, Cutler S, King C, et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec 8(12):1209–1218.
82. Rello J, Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J*. 2020;55(5).
83. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 Jun 14;46(6):1099–102.
84. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb 15;195(4):438–42.
85. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Respiratory Drive Measurements Do Not Signify Conjectural Patient Self-inflicted Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1;203(1):142–3.

86. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. P-SILI is not justification for intubation of COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 2020 Aug 3;10(1):105.
87. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Eng J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
88. Wunsch H. Mechanical ventilation in COVID-19: Interpreting the current epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:1-4.
89. Government of Canada. Clinical Management of Patients with COVID-19-2 2nd Interim Guidance - 27 May 2020- Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>.
90. Government of Canada. Clinical Management of Patients with COVID-19-2 2nd Interim Guidance - 27 May 2020- Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>.
92. Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020 May 1;46(5):854–87.
93. Vidal-Cortés P, Díaz Santos E, Aguilar Alonso E, Amezcua Menéndez R, Ballesteros M, Bodí MA, et al. Recommendations for the management of critically ill patients with COVID-19 in Intensive Care Units. *Med Intensiva*. 2022 Feb;46(2):81-89.
94. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: A systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797
95. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Ni Z, Cheng J, et al. Can High-flow Nasal Cannula Reduce the Rate of Endotracheal Intubation in Adult Patients With Acute Respiratory Failure Compared With Conventional Oxygen Therapy and Noninvasive Positive Pressure Ventilation?: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2017 Apr 1;151(4):764–75
96. NHS England and NHS improvement ,Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with COVID-19 (confirmed or suspected) [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159>
97. Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). [cited 2021 Nov 24]; Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
98. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-72.
99. Mehta S, Hill NS. State of the Art Noninvasive Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Feb;163(2):540-77.
100. Antonelli M, Conti G. Noninvasive positive pressure ventilation as treatment for acute respiratory failure in critically ill patients *Crit Care*. 2000;4(1):15-22.

101. Hernández H, Belenguer A, Zaragoza R. Ventilación mecánica no invasiva y COVID-19. Minimizando la dispersión. Vol. 44, Med Intensiva. Lancet Publishing Group; 2020. p. 520–3.
102. Brochard L, Lefebvre JC, Cordioli RL, Akoumianaki E, Richard JC. Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic respiratory failure. *Semin Respi Crit Care Med*. 2014;35:492–500.
103. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Eng J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693–704.
104. Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Lal A, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. *Lung*. 2021 Jun;199(3):239–48.
105. Mutua V, Henry BM, Csefalvay C von, Cheruiyot I, Vikse J, Lippi G, et al. Tocilizumab in addition to standard of care in the management of COVID-19: a meta-analysis of RCTs. *Acta Biomed*. 2022 Mar 14;93(1):e2022014.
106. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):215–27.
107. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 5;383(19):1813–26.
108. Hernández Garcés H, Navarro Lacalle A, Lizama López L, Zaragoza Crespo R. Risk factors associated to noninvasive ventilation failure in primary influenza A pneumonia in the critical care setting. *Med Intensiva*. 2021 Aug 1;45(6):347–53.
109. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020 Jun 9;10(1):78.
110. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. P-SILI as justification for intubation in COVID-19: readers as arbiters. *Ann Intensive Care*. 2020 Nov 18;10(1):156.
111. Apigo M, Schechtman J, Dhliwayo N, al Tameemi M, Gazmuri RJ. Development of a work of breathing scale and monitoring need of intubation in COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020 Jul 31;24(1):477.
112. VanderWeele TJ, Robinson WR. On the causal interpretation of race in regressions adjusting for confounding and mediating variables. *Epidemiology*. 2014 Jul;25(4):473–84.
113. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015 Dec 10;34(28):3661–79.
114. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011 May;46(3):399–424.
115. González J, Benítez ID, de Gonzalo-Calvo D, Torres G, de Batlle J, Gómez S, et al. Impact of time to intubation on mortality and pulmonary sequelae in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2022;26(1):18.

116. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol*. 2006 Jun 15;163(12):1149–56.
117. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España a 04 de agosto de 2021. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes_Previos_Covid-12_2021.aspx. 2021. p. 1–27.
118. Christie A, Henley SJ, Mattocks L, Fernando R, Lansky A, Ahmad FB, et al. Decreases in COVID-19 Cases, Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Deaths Among Older Adults Following the Introduction of COVID-19 Vaccine - United States, September 6, 2020-May 1, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jun 11;70(23):858–64.
119. Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, Bodí M, Martín-Loeches I, Solé-Violán J, et al. Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: A multicentre retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Dec;11:100243.
120. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574–81.
121. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May 1;8(5):475–81.
122. Lobo-Valbuena B, García-Arias M, Pérez RB, Delgado D v, Gordo F. Characteristics of critical patients with COVID-19 in a Spanish second-level hospital. *Med Intensiva*. 2021;45(1):56–8.
123. Rodríguez A, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Benavent Bofill C, et al. Severe infection due to the SARS-CoV-2 coronavirus: Experience of a tertiary hospital with COVID-19 patients during the 2020 pandemic. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2020 Dec;44(9):525–33.
124. Ramírez P, Gordón M, Martín-Cerezuela M, Villarreal E, Sancho E, Padrós M, et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. *Med Intensiva*. 2021 Jan 1;45(1):27–34.
125. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Eng J Med*. 2020 May 21;382(21):2012–22.
126. Boscolo A, Pasin L, Sella N, Pretto C, Tocco M, Tamburini E, et al. Outcomes of COVID-19 patients intubated after failure of non-invasive ventilation: a multicenter observational study. *Sci Rep*. 2021 Sep 6;11(1):17730.
127. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2020 Oct 1;67(8):425–37.

128. González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernandez-Rodriguez A, Escudero Acha P, Rodríguez Borregán JC, Peñasco Y. High flow oxygen therapy in the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia. *Med Intensiva*. 2022 Feb 1;46(2):105–7.
129. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al. SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Oct 1;39(5):553–61.
130. Caballero-Eraso C, Pascual Martínez N, Mediano O, Egea Santaolalla C. Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios (UCRI) en la pandemia COVID-19 en España. La realidad. *Arch Bronconeumol*. 2022 Mar;58(3):284–6.
131. Pormohammad A, Ghorbani S, Khatami A, Farzi R, Baradaran B, Turner DL, et al. Comparison of confirmed COVID-19 with SARS and MERS cases - Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020 Jul;30(4):e2112.
132. Bertaina M, Nuñez-Gil IJ, Franchin L, Fernández Rozas I, Arroyo-Espliguero R, Viana-Llamas MC, et al. Non-invasive ventilation for SARS-CoV-2 acute respiratory failure: A subanalysis from the HOPE COVID-19 registry. *Emergency Medicine Journal*. 2021 May 1;38(5):359–65.
133. Singh B, Kaur P, Reid RJ, Shamoon F, Bikina M. COVID-19 and Influenza Co-Infection: Report of Three Cases. *Cureus*. 2020 Aug 18;12(8):e9852.
134. Wu W, Bhatraju PK, Cobb N, Sathe NA, Duan KI, Seitz KP, et al. Radiographic Findings and Association With Clinical Severity and Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2022 Nov 1;51(6):884–91.
135. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, Llontop C, Guerder A, Trosini-Desert V, et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: A two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J*. 2020 Aug 13;56(2):2001692.
136. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2020 Oct;67(8):425–37.
137. Serrano-Martínez JL, Machado-Casas JF, Redondo-Orts M, Manzano-Manzano F, Castaño-Pérez J, Pérez-Villares JM. Características y resultados de una serie de 59 pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en UCI. *Med Intensiva*. 2020 Dec;44(9):580–3.
138. Yu Y, Xu D, Fu S, Zhang J, Yang X, Xu L, et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care*. 2020 Dec 14;24(1):219.
139. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
140. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005 Aug 1;202(3):415–24.
141. Rodríguez A, Ruiz-Botella M, Martín-Loeches I, Herrera MJ, Solé-Violan J, Gómez J, et al. Deploying unsupervised clustering analysis to derive clinical phenotypes and risk

- factors associated with mortality risk in 2022 critically ill patients with COVID-19 in Spain. *Crit Care*. 2021 Feb 15;25(1):63.
142. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020 Aug 1;81(2):266–75.
 143. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574–81.
 144. Hua J, Qian C, Luo Z, Li Q, Wang F. Invasive mechanical ventilation in COVID-19 patient management: The experience with 469 patients in Wuhan. *Crit Care*. 2020 Jun 16;24(1):348.
 145. Fernández R, González de Molina FJ, Batlle M, Fernández MM, Hernández S, Villagrà A. Soporte ventilatorio no invasivo en pacientes con neumonía por COVID-19: un registro multicéntrico español. *Med Intensiva*. 2021 Jun 1;45(5):315–7.
 146. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients with COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 May 4;325(17):1731–43.
 147. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1299–1300.
 148. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2329.
 149. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 Jun 14;46(6):1099–102.
 150. Tonelli R, Fantini R, Tabbi L, Castaniere I, Pisani L, Pellegrino MR, et al. Early inspiratory effort assessment by esophageal manometry predicts noninvasive ventilation outcome in de novo respiratory failure: A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 15;202(4):558–67.
 151. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med*. 1988;15(1):8–14.
 152. Tobin MJ. Basing Respiratory Management of COVID-19 on Physiological Principles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1319–20.
 153. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Hypoxaemia does not necessitate tracheal intubation in COVID-19 patients. Comment on *Br J Anaesth* 2021; 126: 44-7. *Br J Anaesth*. 2021;126(2):e75–6.
 154. Chacko B, Thomas L, Sharma R, Yadav B, Jeyaseelan L, Arul AO, et al. Non-invasive Ventilation (NIV) in the Management of Respiratory Failure Due to COVID-19 Infection: Experience From a Resource Limited Setting. *Mayo Clin Proc*. 2022 Oct;97(1):31–45.

155. Arina P, Baso B, Moro V, Patel H, Ambler G. Discriminating between CPAP success and failure in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2021;47:237–9.
156. Faraone A, Beltrame C, Crociani A, Carrai P, Lovicu E, Filetti S, et al. Effectiveness and safety of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of COVID-19-associated acute hypoxemic respiratory failure: a single center, non-ICU setting experience. *Intern Emerg Med.* 2021 Aug 1;16(5):1183–90.
157. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Feb 8;327(6):546–58.
158. Kofod LM, Nielsen Jeschke K, Kristensen MT, Krogh-Madsen R, Monefeldt Albek C, Hansen EF. COVID-19 and acute respiratory failure treated with CPAP. *Eur Clin Respir J.* 2021;8(1).
159. Menzella F, Barbieri C, Fontana M, Scelfo C, Castagnetti C, Ghidoni G, et al. Effectiveness of noninvasive ventilation in COVID-19 related-acute respiratory distress syndrome. *Clin Respir J.* 2021 Jul 1;15(7):779–87.
160. León-Jiménez A, Vázquez-Gandullo E, Montoro-Ballesteros F. Toxicidad pulmonar por oxígeno y COVID-19. *Med Intensiva.* 2022 Jun;46(6):353.
161. Walker J, Dolly S, Ng L, Prior-Ong M, Sabapathy K. The role of CPAP as a potential bridge to invasive ventilation and as a ceiling-of-care for patients hospitalized with Covid-19—An observational study. *PLoS One.* 2020 Dec 1;15.
162. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care.* 2019 Jun 13;9(1):1–18.
163. Gragueb-Chatti I, Hyvernats H, Leone M, Agard G, Peres N, Guervilly C, et al. Incidence, Outcomes and Risk Factors of Recurrent Ventilator Associated Pneumonia in COVID-19 Patients: A Retrospective Multicenter Study. *J Clin Med.* 2022 Nov 30;11(23):7097.
164. Garnier M, Constantin JM, Heming N, Camous L, Ferré A, Razazi K, et al. Epidemiology, risk factors and prognosis of ventilator-associated pneumonia during severe COVID-19: Multicenter observational study across 149 European Intensive Care Units. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2023 Feb;42(1):101184.
165. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoia P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2021 Feb 1;47(2):188–98.
166. Llitjos JF, Bredin S, Lascarrou JB, Soumagne T, Cojocaru M, Leclerc M, et al. Increased susceptibility to intensive care unit-acquired pneumonia in severe COVID-19 patients: a multicentre retrospective cohort study. *Ann Intensive Care.* 2021 Jan 29;11(1):20–20
167. Lamouche-Wilquin P, Souchart J, Pere M, Raymond M, Asfar P, Darreau C, et al. Early steroids and ventilator-associated pneumonia in COVID-19-related ARDS. *Crit Care.* 2022 Dec 1;26(1).

168. Lemmers DHL, Hilal MA, Bnà C, Prezioso C, Cavallo E, Nencini N, et al. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in COVID-19: barotrauma or lung frailty? *ERJ Open Res.* 2020 Nov 16;6(4):00385-2020.
169. Mallick T, Dinesh A, Engdahl R, Sabado M. COVID-19 Complicated by Spontaneous Pneumothorax. *Cureus.* 2020 Jul 9;12(7):e9104.
170. Chen X, Zhang G, Tang Y, Peng Z, Pan H. The coronavirus diseases 2019 (COVID-19) pneumonia with spontaneous pneumothorax: a case report. *BMC Infect Dis.* 2020 Dec 9;20(1):662.
171. Brusasco C, Corradi F, di Domenico A, Raggi F, Timossi G, Santori G, et al. Continuous positive airway pressure in COVID-19 patients with moderate-to-severe respiratory failure. *Eur Respir J.* 2021;57:2002524.
172. Avdeev SN, Yaroshetskiy AI, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Trushenko N V., Nekludova G V., et al. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine.* 2021 Jan 1;39:154–7.
173. Alviset S, Riller Q, Aboab J, Dilworth K, Billy PA, Lombardi Y, et al. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) face-mask ventilation is an easy and cheap option to manage a massive influx of patients presenting acute respiratory failure during the SARS-CoV-2 outbreak: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2020 Oct 1;15.
174. Daniel P, Mecklenburg M, Massiah C, Joseph MA, Wilson C, Parmar P, et al. Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients requiring ventilatory support. *American Journal of Emergency Medicine.* 2021 May 1;43:103–8.
175. Potalivo A, Montomoli J, Facondini F, Sanson G, Agli LAL, Perin T, et al. Sixty-day mortality among 520 Italian hospitalized COVID-19 patients according to the adopted ventilatory strategy in the context of an integrated multidisciplinary clinical organization: A population-based cohort study. *Clin Epidemiol.* 2020;12:1421–31.
176. Liu L, Xie J, Wu W, Chen H, Li S, He H, et al. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study. *Lancet Digit Health.* 2021 Mar;3(3):e166–74.
177. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N, et al. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 1;201(11):1430–4.
178. Antonelli M, Conti G, Moro M, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001;27(11):1718–28.
179. Zhan Q, Sun B, Liang L, Yan X, Zhang L, Yang J, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2012 Feb;40(2):455–60.
180. Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest.* 1993 May 1;103(5):1470–6.

181. Lemyze M, Mallat J, Duhamel A, Pepy F, Gasan G, Barrailler S, et al. Effects of Sitting Position and Applied Positive End-Expiratory Pressure on Respiratory Mechanics of Critically Ill Obese Patients Receiving Mechanical Ventilation*. *Crit Care Med*. 2013 Nov;41(11):2592–9.
182. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia may have a prolonged effect. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995 Jan;39(1):118–25.
183. Benedik PS, Baun MM, Keus L, Jimenez C, Morice R, Bidani A, et al. Effects of Body Position on Resting Lung Volume in Overweight and Mildly to Moderately Obese Subjects. *Respir Care*. 2009;54(3):334–39.
184. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for de Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume*. *Crit Care Med*. 2016 Feb 1;44(2):282–90.
185. Carrillo A, Lopez A, Carrillo L, Caldeira V, Guia M, Alonso N, et al. Validity of a clinical scale in predicting the failure of non-invasive ventilation in hypoxemic patients. *J Crit Care*. 2020 Dec 1;60:152–8.
186. Frat JP, Ragot S, Coudroy R, Constantin JM, Girault C, Prat G, et al. Predictors of intubation in patients with acute hypoxemic respiratory failure treated with a noninvasive oxygenation strategy. *Crit Care Med*. 2018 Feb;46(2):208–15.
187. Guia MF, Boléo-Tomé JP, Imitazione P, Polistina GE, Alves C, Ishikawa O, et al. Usefulness of the HACOR score in predicting success of CPAP in COVID-19-related hypoxemia. *Respir Med*. 2021 Oct;187:106550.
188. Mannarino MR, Bianconi V, Cosentini E, Figorilli F, Natali C, Cellini G, et al. The HACOR Score Predicts Worse in-Hospital Prognosis in Patients Hospitalized with COVID-19. *J Clin Med*. 2022 Jun 18;11(12):3509.
189. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: A descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2013 Sep 1;13(9):752–61.
190. Chen CY, Lee CH, Liu CY, Wang JH, Wang LM, Perng RP. Clinical features and outcomes of severe acute respiratory syndrome and predictive factors for acute respiratory distress syndrome. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2005;68(1):4–10.
191. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep 1;38(9):1722–6.
192. Bhargava A, Fukushima EA, Levine M, Zhao W, Tanveer F, Szpunar SM, et al. Predictors for Severe COVID-19 Infection. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):1962–8.
193. Arabi YM, Aldekhyl S, al Qahtani S, Al-Dorzi HM, Abdukahil SA, al Harbi MK, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs Usual Respiratory Support on Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19. *JAMA*. 2022 Sep 20;328(11):1063.

194. Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Gregoretti C, Pennisi MA, Costa R, et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet--a pilot controlled trial. *Crit Care Med*. 2002 Mar;30(3):602–8.
195. Restrepo RD, Faarc RRT, Faarc BKWR nps. AARC Clinical Practice Guideline Humidification During Invasive and Noninvasive Mechanical Ventilation : 2012. 2012;782–8.
196. Kumar A, Sinha C, Kumar A, Kumar N, Kumar A, Singh K, et al. Inefficient humidification as the cause of noninvasive ventilation failure in COVID-19 patients. *Braz J Anesthesiol*. 2021 Nov 1;71(6):671.
197. Lellouche F, L'Her E, Abroug F, Deye N, Rodriguez PO, Rabbat A, et al. Impact of the humidification device on intubation rate during noninvasive ventilation with ICU ventilators: results of a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2014 Feb 26;40(2):211–9.
198. Esquinas A, Nava S, Scala R, Carrillo A, González Diaz G, Artacho R. Humidification and difficult endotracheal intubation in failure of noninvasive mechanical ventilation. Preliminary results. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(A644).
199. Wood KA, Lewis L, von Harz B, Kollef MH. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: results of a randomized clinical trial. *Chest*. 1998 May;113(5):1339–46.
200. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):458–66.
201. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med*. 2015 Apr;41(4):623–32.
202. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345.
203. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep 1;8(9):853–62.
204. Lee YH, Choi KJ, Choi SH, Lee SY, Kim KC, Kim EJ, et al. Clinical significance of timing of intubation in critically ill patients with COVID-19: A multi-center retrospective study. *J Clin Med*. 2020 Sep 1;9(9):1–12.
205. Siempos II, Xourgia E, Ntaidou TK, Zervakis D, Magira EE, Kotanidou A, et al. Effect of Early vs. Delayed or No Intubation on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: An Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Dec 23;7:614152.
206. Riera J, Barbeta E, Tormos A, Mellado-Artigas R, Ceccato A, Motos A, et al. Effects of intubation timing in patients with COVID-19 throughout the four waves of the pandemic: a matched analysis. *Eur Respir J*. 2022 Nov 17;2201426.
207. Schmidt M, Hajage D, Demoule A, Pham T, Combes A, Dres M, et al. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a

- prospective cohort study COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators *. *Intensive Care Med.* 2020;47:60-63.
208. Matta A, Chaudhary S, Bryan Lo K, DeJoy R, Gul F, Torres R, et al. Timing of Intubation and Its Implications on Outcomes in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection. *Crit Care Explor.* 2020 Oct 26;2(11):e0262.
 209. Pandya A, Kaur NA, Sacher D, O'Corragain O, Salerno D, Desai P, et al. Ventilatory Mechanics in Early vs Late Intubation in a Cohort of Coronavirus Disease 2019 Patients With ARDS. *Chest.* 2021 Feb;159(2):653-6.
 210. González J, Benítez ID, de Gonzalo-Calvo D, Torres G, de Batlle J, Gómez S, et al. Impact of time to intubation on mortality and pulmonary sequelae in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2022 Dec 1;26(1).
 211. Papoutsis E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care.* 2021 Dec 1;25(1).
 212. Ludwig M, Jacob J, Basedow F, Andersohn F, Walker J. Clinical outcomes and characteristics of patients hospitalized for Influenza or COVID-19 in Germany. *International Journal of Infectious Diseases.* 2021 Feb 1;103:316-22.
 213. Montesinos IL, Arrieta-Aldea I, Dicastillo A, Zuccarino F, Sorli L, Guerri-Fernández R, et al. Comparison of Hospitalized Coronavirus Disease 2019 and Influenza Patients Requiring Supplemental Oxygen in a Cohort Study: Clinical Impact and Resource Consumption. *Clin Infect Dis.* 2022 Dec 19;75(12):2225-2238.
 214. Labro G, Tubach F, Belin L, Dubost JL, Osman D, Muller G, et al. Nicotine patches in patients on mechanical ventilation for severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Intensive Care Med.* 2022;48:876-87.
 215. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial Coinfection in Influenza. *JAMA.* 2013 Jan 16;309(3):275.
 216. Carteaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, Vignaux L, Jolliet P, Thille AW, et al. Patient-Ventilator Asynchrony During Noninvasive Ventilation. *Chest.* 2012 Aug;142(2):367-76.
 217. Buyers Guide. Respiratory care, ventilators, resuscitators. *Med Electron.* 1988 Feb;19(1):151-9.
 218. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care.* 2020 Jun 29;24(1):383.
 219. Cobb NL, Sathe NA, Duan KI, Seitz KP, Thau MR, Sung CC, et al. Comparison of clinical features and outcomes in critically ill patients hospitalized with COVID-19 versus influenza. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Apr 1;18(4):632-40.
 220. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med.* 2020 Aug 1;8(8):816-21.
 221. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Eng J Med.* 2020 Jul 9;383(2):120-8.

222. Konopka KE, Nguyen T, Jentzen JM, Rayes O, Schmidt CJ, Wilson AM, et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. *Histopathology*. 2020 Oct 1;77(4):570–8.