

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Utilidad de la combinación de terapias respiratorias no  
invasivas como tratamiento de la insuficiencia respiratoria  
hipoxémica aguda grave secundaria a la neumonía por SARS-  
CoV-2**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**José Rafael Terán Tinedo**

**DIRIGIDA POR**

**Luis Puente Maestú  
Pedro Landete Rodríguez  
Daniel Eduardo López Padilla**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

*Utilidad de la combinación de terapias respiratorias no invasivas como tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda grave secundaria a la neumonía por SARS-CoV-2.*

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**José Rafael Terán Tinedo**

DIRECTORES:

**Luis Puente Maestú**  
**Pedro Landete Rodríguez**  
**Daniel Eduardo López Padilla**

Madrid



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**



*Utilidad de la combinación de terapias respiratorias no  
invasivas como tratamiento de la insuficiencia respiratoria  
hipoxémica aguda grave secundaria a la neumonía por  
SARS-CoV-2.*

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

José Rafael Terán Tinedo

DIRECTORES:

Luis Puente Maestú  
Pedro Landete Rodríguez  
Daniel Eduardo López Padilla

Septiembre de 2023





*A Diego y Patricia,  
que me llenaron de energía con sus risas.*

*A Karen,  
que me sirvió de apoyo durante los momentos de debilidad.*

*A los pacientes y sanitarios,  
que lucharon contra el gigante invisible.*



## **AGRADECIMIENTOS**

A Luis, Pedro y Daniel por haberme guiado durante este período, sin su orientación y apoyo este trabajo no hubiera sido posible. Al resto de compañeros que de una u otra forma participaron en este proyecto.

A mis amigos y colegas del servicio de neumología del Hospital Gregorio Marañón con quienes aprendí lo necesario para ayudar a los pacientes.

A los médicos, enfermeras y personal del Hospital de Enfermera Isabel Zendal con quienes nos embarcamos en un proyecto lleno de incertidumbre pero que con esfuerzo y perseverancia llegó a buen puerto.

A los pacientes y familiares por haber confiado en mi durante los momentos más duros de la pandemia y haberme ayudado a sobrellevar las situaciones difíciles con sus muestras de cariño.

A mis padres Lorena y José que me inculcaron la sensibilidad hacia los demás, enseñanza que he intentado extrapolar a mi profesión. A mis hermanas y el resto de mi familia, que me han apoyado en todos los caminos de mi vida.

A Patricia, Diego y Karen quienes representan los pilares de mi vida.



# ÍNDICE



# ÍNDICE

1	RESUMEN	1
2	ABSTRACT	5
3	ABREVIATURAS	9
4	INTRODUCCIÓN	15
4.1	Coronavirus, SARS y MERS	17
4.2	La pandemia de SARS-CoV-2	19
4.3	Fisiopatología y presentación clínica del COVID-19	26
4.4	Soporte respiratorio no invasivo y la evidencia científica en el SDRA secundario al COVID-19 y otras etiologías	33
5	HIPÓTESIS	45
5.1	Hipótesis conceptual	47
5.2	Hipótesis operativa	47
6	OBJETIVOS	49
6.1	Objetivo principal	51
6.2	Objetivos exploratorios	51
7	MATERIAL Y MÉTODOS	53
7.1	Diseño del estudio	55
7.2	Población y tamaño muestral	55
7.2.1	Criterios de inclusión	55
7.2.2	Criterios de exclusión	56

7.3	Protocolo de manejo del paciente ingresado en la UCRI.....	56
7.4	Variables del estudio .....	61
7.5	Análisis estadístico .....	62
7.6	Consideraciones éticas .....	63
8	<b>RESULTADOS</b> .....	65
8.1	Características basales de la población a estudio .....	68
8.2	Soporte respiratorio, evolución y complicaciones. ....	79
8.3	Resultados de las variables principales.....	87
8.3.1	Mortalidad .....	87
8.3.2	Intubación orotraqueal .....	92
8.3.3	Fracaso clínico .....	95
8.4	Análisis multivariado .....	95
9	<b>DISCUSIÓN</b> .....	103
10	<b>CONCLUSIONES</b> .....	121
11	<b>REFERENCIAS</b> .....	125

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del coronavirus .....	17
Figura 2. Brote de SARS en 2003. ....	19
Figura 3. Línea temporal de eventos en el brote de SARS-CoV-2.....	21
Figura 4. Distribución de casos de COVID-19 a nivel mundial 11 de marzo de 2020. .	22
Figura 5. Distribución de casos de COVID-19 en Europa el 11 de marzo de 2020.....	23
Figura 6. Distribución de casos de COVID-19 en España el 14 de marzo de 2020.....	24
Figura 7. Estadios del COVID-19 sugeridos por Siddiqi y col. ....	28
Figura 8. Algoritmo de tratamiento en la UCRI del HEEIZ. ....	60
Figura 9. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio. ....	67
Figura 10. Distribución del origen de los pacientes incluidos en el estudio. ....	68
Figura 11. Diagrama de cajas de edad por grupos.....	70
Figura 12. Comorbilidades de los grupos incluidos en el estudio.....	71
Figura 13. Distribución de candidatos a IOT .....	73
Figura 14. Diagrama de cajas de SAPS II .....	78
Figura 15. Diagrama de cajas de IROX.....	80
Figura 16. Diagrama de cajas de FR al ingreso en UCRI.....	80
Figura 17. Neumomediastino y neumotórax .....	83
Figura 18. Tolerancia a la CPAP.....	85
Figura 19. Duración del tratamiento con TRNI, ingreso en UCRI y HEEIZ.....	87
Figura 20. Mortalidad global y mortalidad en no candidatos a IOT. ....	88
Figura 21. IOT entre grupos. ....	92
Figura 22. Análisis de Kaplan-Meier de la probabilidad de mortalidad a 30 días .....	97
Figura 23. Análisis de Kaplan-Meier de la probabilidad de IOT para VMI .....	99
Figura 24. Probabilidad de fracaso clínico. ....	101



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Fenotipos del COVID-19 propuestos por Gattinoni et al (38). .....	31
Tabla 2. Evidencia científica del uso de la terapia respiratoria no invasiva en SDRA no COVID-19. ....	38
Tabla 3. Evidencia científica del uso de la terapia respiratoria no invasiva en SDRA COVID-19. ....	42
Tabla 4. Características sociodemográficas.....	69
Tabla 5. Comorbilidades de los pacientes del estudio.....	72
Tabla 6. Cronología de la COVID-19 en los pacientes del estudio.....	74
Tabla 7. Síntomas al ingreso en UCRI. ....	75
Tabla 8. Exploración respiratoria al ingreso en UCRI .....	76
Tabla 9. Parámetros analíticos al ingreso en UCRI .....	77
Tabla 10. Escalas de gravedad al ingreso en UCRI.....	78
Tabla 11. Parámetros de TAF e IROX al ingreso y a las 24 horas.....	79
Tabla 12. Parámetros de CPAP y SpO2/FiO2 al inicio, 24 y 48 horas. ....	82
Tabla 13. Complicaciones del tratamiento con TRNI durante el ingreso en UCRI. ....	83
Tabla 14. Mortalidad a 30 días e IOT en pacientes con neumotórax/neumomediastino.	84
Tabla 15. Duración del tratamiento con TRNI, ingreso en UCRI y HEEIZ. ....	86
Tabla 16. Mortalidad a 30 días global y en los pacientes no candidatos a IOT. ....	88
Tabla 17. Características basales y clínicas al ingreso en UCRI de los pacientes fallecidos candidatos a IOT.....	89
Tabla 18. Características basales y clínicas al ingreso en UCRI de los pacientes fallecidos no candidatos a IOT.....	90
Tabla 19. Odds ratio no ajustado para mortalidad a 30 días.....	91

Tabla 20. Características basales y clínicas al ingreso en UCRI de los pacientes intubados para VMI. ....	93
Tabla 21. Odds ratio no ajustado para IOT. ....	94
Tabla 22. Análisis multivariado mediante regresión logística para mortalidad a 30 días del ingreso en UCRI. ....	96
Tabla 23. Análisis multivariado mediante regresión logística para IOT para VMI. ....	98
Tabla 24. Variables incluidas en el modelo de regresión de Cox para fracaso clínico. ....	100

# **1 RESUMEN**



## **Introducción**

La terapia respiratoria no invasiva (TRNI) ha resultado útil en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) secundario a COVID-19, principalmente en estadios leves-moderados. Aunque la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP por sus siglas en inglés) parece superior a otras TRNI, los períodos prolongados de uso y la mala adaptación pueden contribuir a su fracaso. La combinación de sesiones de CPAP con pausas de terapia de alto flujo (TAF) podría mejorar la tolerancia y mantener estable la mecánica respiratoria sin reducir los beneficios de la presión positiva en las vías respiratorias. El objetivo de este estudio es determinar si la CPAP+TAF iniciada precozmente reduce las tasas de mortalidad a 30 días e intubación orotraqueal (IOT) en paciente con SDRA por COVID-19.

## **Métodos**

Se incluyeron de forma consecutiva a todos los pacientes ingresados en la unidad de cuidados respiratorios intermedios (UCRI) de un hospital monográfico de COVID-19 entre enero y septiembre de 2021. Se dividieron en dos grupos en función del momento de inicio de la terapia combinada: CPAP+TAF precoz (primeras 24 horas, grupo PCT) y CPAP+TAF tardía (después de 24 horas, grupo TCT). Se recogieron datos de laboratorio, parámetros de la TRNI y las tasas de IOT y mortalidad a 30 días. Se realizó un análisis multivariante para identificar los factores de riesgo asociados a estas variables.

## **Resultados**

La mediana de edad de los 760 pacientes incluidos en el estudio fue de 57 años (RIC 47-66), siendo la mayoría varones (66,1%). La mediana del índice de comorbilidad de Charlson fue de 2 (RIC 1-3) y el 46,8% eran obesos. La mediana de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso en la UCRI fue 95 (RIC 76-126). La tasa de IOT en el grupo de PCT fue del 34,5% frente

al 41,8% del grupo de TCT ( $p=0,045$ ), mientras que la mortalidad a 30 días fue del 8,2% y el 15,5%, respectivamente ( $p=0,002$ ).

### **Conclusiones**

La combinación de CPAP+TAF, especialmente en las primeras 24 horas tras el ingreso en la UCRI, se asoció a una reducción de las tasas de mortalidad a 30 días e IOT en pacientes con SDRA secundario a COVID-19.

## **2 ABSTRACT**



## **Introduction**

Noninvasive respiratory support (NIRS) is useful for treating acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19, mainly in mild-moderate stages. Although continuous positive airway pressure (CPAP) seems superior to other NIRS, prolonged periods of use and poor adaptation may contribute to its failure. The combination of CPAP sessions and high-flow nasal cannula (HFNC) breaks could improve comfort and keep respiratory mechanics stable without reducing the benefits of positive airway pressure. Our study aimed to determine if HFNC+CPAP initiates early lower mortality and endotracheal intubation (ETI) rates.

## **Methods**

Subjects were admitted to the intermediate respiratory care unit (IRCU) of a COVID-19 monographic hospital between January and September 2021. They were divided according to Early HFNC+CPAP (first 24h, EHC group) and Delayed HFNC+CPAP (after 24h, DHC group). Laboratory data, NIRS parameters, and the ETI and 30-day mortality rates were collected. A multivariate analysis was performed to identify the risk factors associated with these variables.

## **Results**

The median age of the 760 included patients was 57 (IQR 47-66), who were mostly male (66.1%). The median Charlson Comorbidity Index was 2 (IQR 1-3) and 46,8% were obese. The median PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> upon IRCU admission was 95 (IQR 76-126). The ETI rate in the EHC group was 34,5%, with 41,8% for the DHC group (p=0,045), while 30-day mortality was 8,2% and 15,5%, respectively (p=0,002).

## **Conclusions**

Particularly in the first 24h after IRCU admission, the HFNC+CPAP combination was associated with a reduction in the 30-day mortality and ETI rates in patients with ARDS secondary to COVID-19.

### **3 ABREVIATURAS**



**AOS:** Apnea obstructiva del sueño

**ARN:** Ácido ribonucleico

**CoV:** Coronavirus

**CPAP:** *Continuous positive airway pressure* (presión continua en la vía aérea)

**ECA2:** Enzima convertidora de angiotensina 2

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**FiO<sub>2</sub>:** Fracción inspiratoria de oxígeno

**FR:** Frecuencia respiratoria

**HEEIZ:** Hospital de emergencias Enfermera Isabel Zandal

**IFN:** Interferon

**IL:** Interleucina

**IOT:** Intubación orotraqueal

**IRA:** Insuficiencia respiratoria aguda

**IROX:** Índice de ROX

**LDH:** Lactato deshidrogenasa

**OC:** Oxigenoterapia convencional

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PaCO<sub>2</sub>:** Presión arterial de dióxido de carbono

**PaO<sub>2</sub>:** Presión arterial de oxígeno

**PAP:** *Positive airway pressure* (presión positiva en la vía aérea)

**PCR:** Proteína C reactiva

**PCT:** grupo CPAP+TAF precoz

**PEEP:** *Positive end-expiratory pressure* (presión espiratoria al final de la espiración)

**P-SILI:** *Patient self-inflicted lung injury* (daño pulmonar autoinducido)

**Q:** Perfusión

**rpm:** respiraciones por minuto

**SAPS II:** *Simplified Acute Physiology Score II* (Escala pronóstica SAPS II)

**SDRA:** Síndrome de distrés respiratorio agudo

**SEPAR:** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

**SERMAS:** Servicio Madrileño de Salud

**SOFA:** *Sequential organ failure assessment* (Escala pronóstica SOFA)

**SpO<sub>2</sub>:** Saturación periférica de oxígeno

**TAF:** Terapia de alto flujo

**TCT:** grupo CPAP+TAF tardío

**TNF  $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

**TRNI:** Terapia respiratoria no invasiva

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos

**VA:** Ventilación

**VIH:** Virus de inmunodeficiencia humana

**VILI:** *Ventilator-induced lung injury* (daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica)

**VMNI:** Ventilación mecánica no invasiva

**VT:** Volumen *tidal* (corriente)

**VM:** Volumen minuto



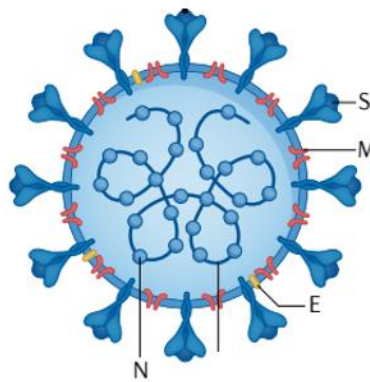
## **4 INTRODUCCIÓN**



#### 4.1 Coronavirus, SARS y MERS

Los coronavirus (CoVs) son una amplia variedad de virus con un genoma de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario, de polaridad positiva. Se caracterizan por la presencia de proteínas espiga o “*spike*” en su superficie que dan a los viriones la apariencia de una corona solar (Figura 1). Afectan a mamíferos y aves, causando principalmente infecciones respiratorias o entéricas (1).

**Figura 1. Estructura del coronavirus**



Proteínas espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N).

Adaptado de Nat Rev Mol Cell Biol. 2022 Jan;23(1):3-20.

Pertenecen a la familia *Coronaviridae* y dentro de ella a la subfamilia *Orthocoronavirinae*. Se dividen en cuatro géneros, de los cuales los *alphacoronavirus* y *betacoronavirus* tienen la capacidad de infectar al humano (2).

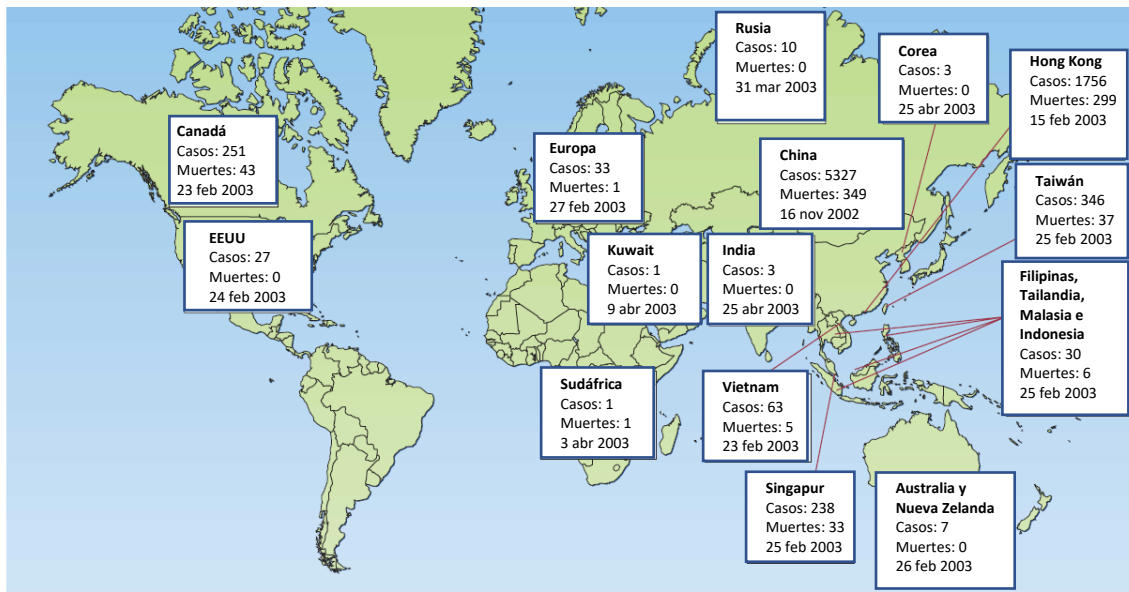
Los murciélagos representan, con diferencia, el mayor reservorio de coronavirus conocido, con más de 60 variantes aisladas (3). A pesar de ello, las infecciones en humanos no son excepcionales. Desde la década de los sesenta se han aislado coronavirus humanos como el HCoV-229E y el HCoV-OC43 en casos de infecciones respiratorias

leves con síntomas de resfriado común, por lo que se considera que circulan en la población de manera estacional y endémica (1).

En noviembre de 2002 se reportaron casos de una neumonía atípica en Guangdong, China. La presentación en grupos o “*clusters*” de familias y profesionales sanitarios hizo suponer la naturaleza infecciosa de estas neumonías. Sin embargo, no fue hasta febrero de 2003, tras la estancia de un médico de Guangdong en un hotel en Hong Kong, donde se reportó el primer brote de casos. Posteriormente se detectaron casos en Toronto, Singapur y Vietnam, declarándose la epidemia mundial (4). En un esfuerzo sin precedentes y en cuestión de semanas, se describió el síndrome, se filió el agente y se secuenció su genoma. La identificación del SARS-CoV, un nuevo coronavirus no endémico en humanos y la presencia de los casos en personas en contacto con mercados de animales vivos, sugirió la posibilidad de un salto interespecie, con el perro mapache (*Nyctereutes procyonoides*) y la civeta de las palmeras (*Paguma larvata*) como huéspedes intermediarios entre el murciélago y el humano (5).

La neumonitis viral producida por el SARS-CoV presentó una gravedad superior a la evidenciada por otros coronavirus, estimándose que alrededor del 20-30% de los individuos requirieron un manejo en unidades de cuidados intensivos (UCI), con una mortalidad que alcanzaba el 52% en mayores de 65 años (5). La rápida respuesta de los sistemas sanitarios, coordinados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), permitió aislar el SARS-CoV y evitar una expansión mayor debido a la propagación del virus por el aire y a la actividad económica globalizada (Figura 2). El último caso se registró en julio de 2003, con más de 8.000 casos probables reportados en 29 países y 774 muertes (6).

**Figura 2. Brote de SARS en 2003.**



Adaptado de Nat Med. Diciembre de 2004;10(S12):S88-97.

En los años siguientes se reportaron casos aislados de coronavirus, en parte por el desarrollo de técnicas más sensibles para detectar el ARN de virus emparentados con el SARS-CoV. Es así como en junio de 2012 se aisló otro CoV en la muestra pulmonar de un paciente fallecido por un fracaso multiorgánico secundario a una neumonía grave en Arabia Saudí. Se denominó MERS-CoV y se identificaron 537 infectados con 145 fallecidos, aunque el virus ha continuado circulando con casos esporádicos desde entonces (7).

#### **4.2 La pandemia de SARS-CoV-2**

En diciembre de 2019, un nuevo brote de una neumonía inusual fue detectado en Wuhan, en la provincia de Hubei, China. El origen sigue investigándose, aunque los primeros casos fueron epidemiológicamente ligados al mercado de Huanan en el centro de Wuhan (8), con un probable mecanismo zoonótico, como ya se reportó en la epidemia de SARS

de 2003 (9). Si bien se ha documentado la fecha del brote el 31 de diciembre de 2019, hay estudios retrospectivos que identificaron el primer caso el 8 de diciembre (10).

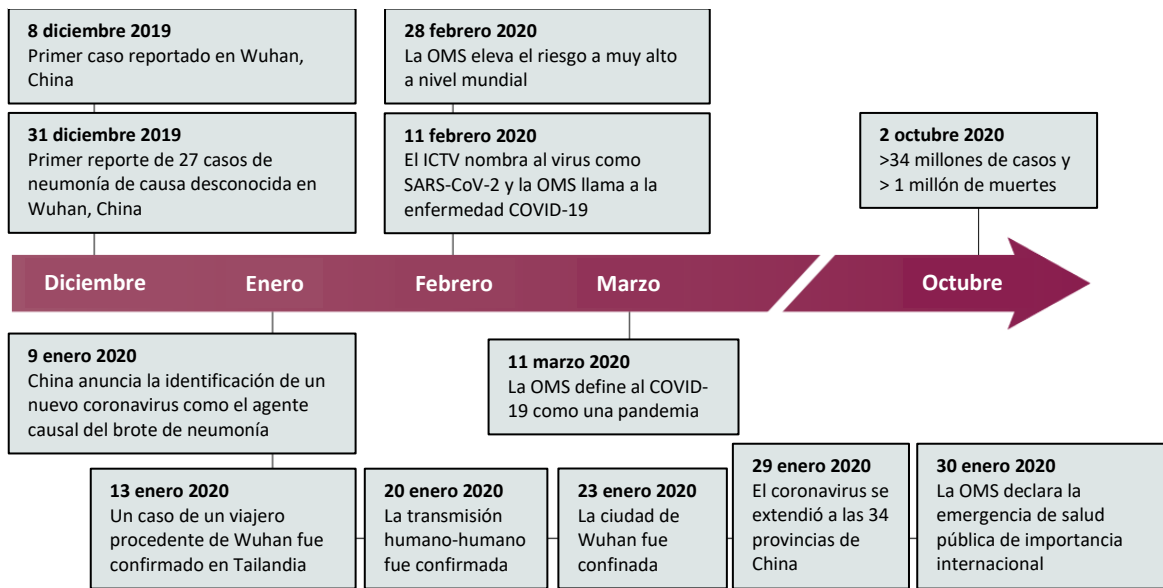
La secuenciación del virus proveniente del lavado broncoalveolar de un paciente con neumonía grave identificó un nuevo CoV humano a principios de enero de 2021, provisionalmente llamado 2019-nCoV. Tras el estudio taxonómico se renombró como SARS-CoV-2 por su parentesco filogenético con el SARS-CoV (11).

En las semanas siguientes, la aparición de casos en pacientes sin contacto con el mercado de alimentos y la detección de infecciones nosocomiales, apoyaron la hipótesis de la transmisión humano-humano (10). El continuo desplazamiento de individuos entre provincias durante las festividades del año nuevo chino promovió la transmisión en distintas ciudades en China, y finalmente los primeros casos fuera de sus fronteras.

A pesar de que a finales de enero de 2021 la OMS declaró el brote del nuevo coronavirus como una emergencia de salud pública mundial y que en China se aplicaron estrictas medidas de contención, la probabilidad de un brote a escala global aumentó ostensiblemente (10), considerando la facilidad de transmisión del virus basado en el número básico de reproducción (el promedio de casos secundarios producidos a partir de un caso), estimado en torno a tres (12) y el tráfico aéreo mundial.

En febrero de 2021 la OMS nombró a la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 como COVID-19 (13) y el 11 de marzo de 2020 declaró la pandemia por COVID-19 con más de 118.000 casos y 100 países afectados. Entre estos destacaban China con alrededor de 80.000 casos y a nivel europeo, Italia con más de 10.000 casos y 631 defunciones (14) (Figura 3, 4 y 5)

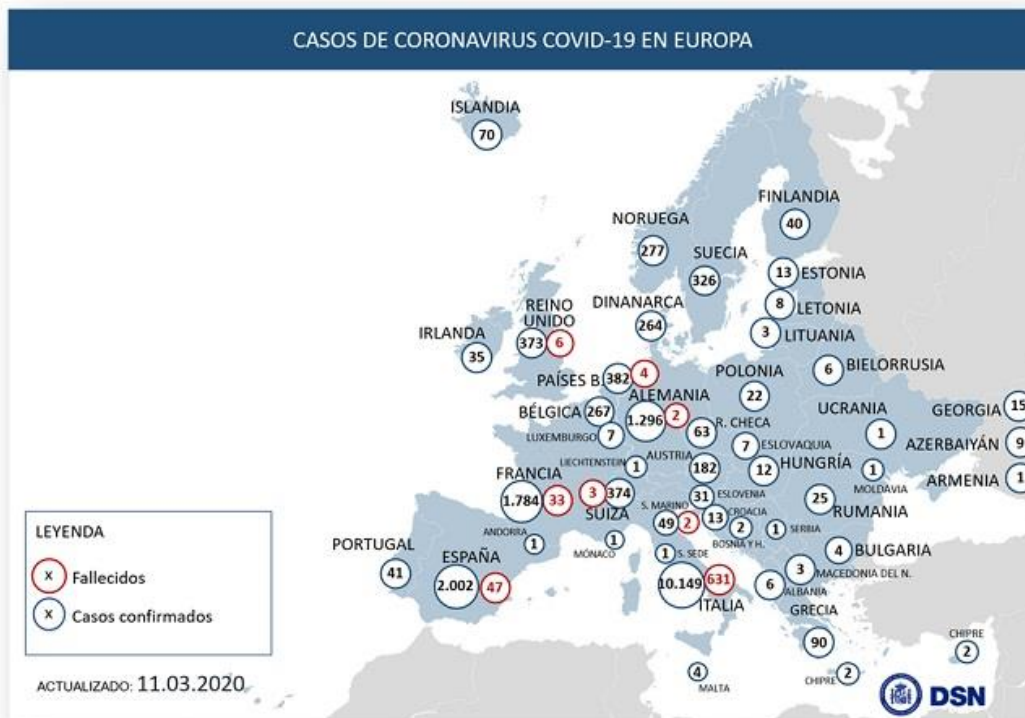
**Figura 3. Línea temporal de eventos en el brote de SARS-CoV-2.**



Adaptado de Nat Rev Microbiol. 6 de octubre de 2020;1-14.



**Figura 5. Distribución de casos de COVID-19 en Europa el 11 de marzo de 2020.**



Tomado del Departamento de Seguridad Nacional, Gobierno de España.

<https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-covid-19-11-marzo-2020>. 11 de marzo de 2020.

Ese 11 de marzo de 2020 en España, según el informe de situación de COVID-19 del Instituto de Salud Carlos III, se habían identificado 2.128 casos entre sospechosos y confirmados, con Madrid y el País Vasco como las comunidades autónomas más afectadas (15).

Para el 14 de marzo, con 5.753 casos notificados en España, entre ellos 136 fallecidos y 293 ingresados en UCI (16) se decidió decretar el estado de alarma como medida para paliar la propagación del virus (17) (Figura 6). Además, se pretendía disminuir la presión sobre el sistema sanitario, concretamente sobre las UCI, ya que según los primeros estudios epidemiológicos cerca de un 5% de los pacientes con COVID-19 desarrollarían

una enfermedad grave con necesidad de soporte respiratorio en unidades de críticos (18). Según el reporte de estadísticas de centros sanitarios de 2019 del Ministerio de Sanidad, en España el número de camas de intensivos ascendía a 3.569 (19), con lo que era esperable un colapso a corto plazo. Por ejemplo, en la Comunidad de Madrid para el 25 de febrero de 2020 se habían diagnosticado dos casos de COVID-19 que ascendieron a 59.199 para el 21 de abril de 2020, mientras que la ocupación de la UCI por COVID-19 pasó de 53 pacientes el 3 de marzo de 2020 a 1.528 el 1 de abril de 2020, lo que representó un aumento del 282% del número de camas ocupadas (20).

**Figura 6. Distribución de casos de COVID-19 en España el 14 de marzo de 2020.**



Tomado del Departamento de Seguridad Nacional, Gobierno de España. <https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-covid-19-14-marzo-2020>. 14 de marzo 2020.

A pesar de la expansión de las UCI a nivel nacional, la demanda asistencial obligó a buscar otras estrategias de soporte respiratorio en unidades de menor complejidad, pero con la monitorización, equipamiento y capacidad humana para ofrecer asistencia mientras se disponía de una cama en la UCI o hasta superar el período de mayor gravedad (21,22).

Estas unidades, denominadas unidades de cuidados respiratorios intermedios (UCRI), se basan en el uso de terapias respiratorias no invasivas (TRNI) con la finalidad de brindar soporte respiratorio y finalmente disminuir la necesidad de ingreso en UCI para ventilación mecánica invasiva (VMI) (23). Las UCRI, ya presentes en muchos hospitales antes de la pandemia, aunque creadas “*de novo*” en otros, tuvieron que adaptarse a las necesidades con cambios en su infraestructura y organización (24). En una encuesta diseñada desde el área de trastornos respiratorios del sueño, ventilación mecánica y cuidados respiratorios críticos (TRS-VM-CRC) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) con la finalidad de explorar la situación de las UCRI antes y durante la pandemia, se reportó la creación de 11 unidades y el crecimiento de otras 28, que pasaron de una media de 4,07 camas a 14,82 (25), con un aumento global del 241% (24). Se estima que en España estas unidades han evitado un porcentaje importante de ingresos en UCI de pacientes graves (25). Concretamente en la UCRI del hospital de emergencias Enfermera Isabel Zendal (HEEIZ) de la Comunidad de Madrid, un hospital monográfico construido para la atención de pacientes con COVID-19, se reportó una tasa de intubación orotraqueal (IOT) del 22,6% y una mortalidad a 30 días del 8% (26). El auge de las UCRI no fue exclusivo de España, con un incremento similar en países como Italia o Suiza (24).

En los dos años siguientes al inicio de la pandemia se ha generado un gran volumen de evidencia científica en cuanto a la epidemiología, fisiopatología, tratamiento y prevención de la COVID-19, lo que ha permitido mejorar los protocolos asistenciales y de salud

pública y, finalmente, alcanzar un incalculable número de vidas salvadas. Sin embargo, a la fecha, se han reportado más de 770 millones de casos y casi 7 millones de muertes, con Europa y América como las regiones más afectadas (27). En España se han superado los 13 millones de casos confirmados y más de 121.000 fallecidos (28).

A continuación, se procederá a describir la fisiopatología de la enfermedad y los tratamientos disponibles, con especial énfasis en el soporte respiratorio no invasivo.

#### **4.3 Fisiopatología y presentación clínica del COVID-19**

Los pasos iniciales de la infección involucran la unión de la proteína “*spike*” (S) del SARS-CoV-2 a proteínas como el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en la superficie de neumocitos y células del epitelio bronquial y nasal (2). Tras su entrada en la célula, inicia una fase replicativa donde se producen copias de su ARN que serán, junto con otras proteínas virales recientemente producidas, parte de los nuevos viriones que se exocitarán para perpetuar el ciclo.

En estadios precoces, la infección de células alveolares y neumocitos tipo I y II produce una respuesta inmune innata con activación de la cascada de señalización mediante la secreción de interferón (IFN) I/III y la quimioatracción de linfocitos T, monocitos y neutrófilos a través de interleucinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6) (29). Además, el IFN-I induce la producción de proteínas transmembrana que inhiben la entrada del SARS-CoV-2 a la célula, por lo que si el IFN-I se presenta de forma precoz y adecuada, puede limitar efectivamente la infección por CoV (30).

Los pacientes usualmente presentan fiebre, tos seca, malestar general y disnea entre otros. Menos común es la aparición de dolor torácico, tos productiva o hemoptisis (31). Cerca

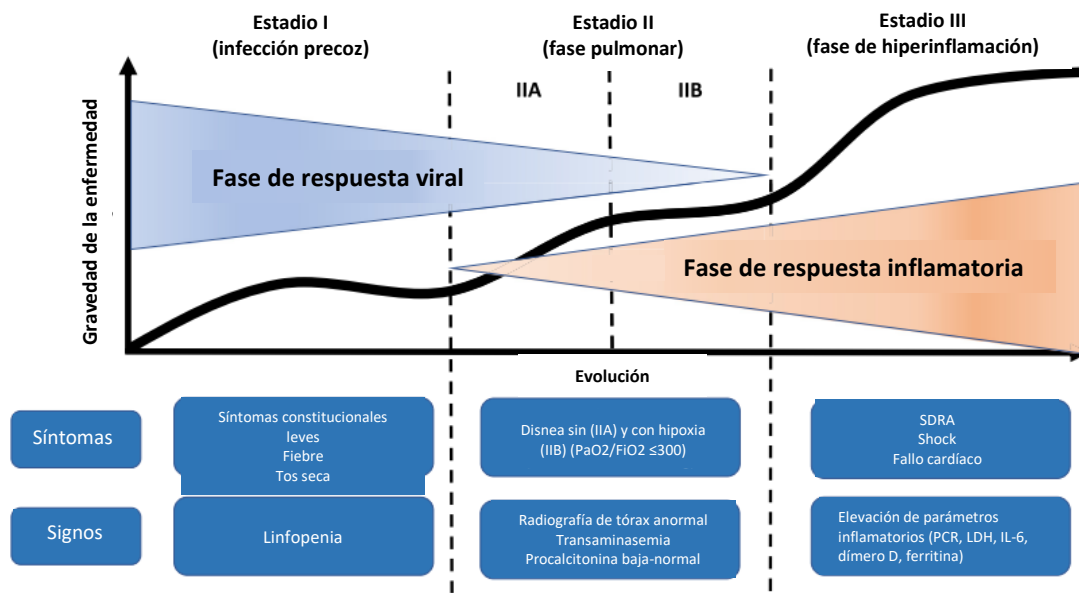
del 81% de los infectados desarrollan una enfermedad leve sin neumonía o una neumonía con escasa repercusión clínica (32).

Sin embargo, en algunos pacientes la rápida e incontrolable replicación viral permite evadir la respuesta inmune innata al reducir la expresión de IFN-I y, en consecuencia, producir una respuesta pro-inflamatoria aberrante. Estudios en ratones con SARS grave han demostrado que una liberación tardía de IFN-I, incluso tras superar el pico de replicación viral, ocasiona una acumulación anormal de monocitos/macrófagos en el parénquima pulmonar y en consecuencia niveles elevados de citoquinas, aumento de la permeabilidad vascular y empeoramiento de la respuesta de linfocitos T específicos (33). Estos modelos han orientado a que el tiempo de secreción de IFN-I es clave, siendo protector de forma precoz pero perjudicial tardíamente (30).

En los pacientes más graves, esta disregulación del IFN-I ocasiona una excesiva secreción de citoquinas pro-inflamatorias, evento conocido como hipercitoquinemia o “tormenta de citoquinas”. Concretamente, la liberación exagerada de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  (34), produce un influjo desproporcionado de macrófagos, neutrófilos y linfocitos T al parénquima pulmonar, con afectación de la interacción entre células endoteliales, destrucción de la barrera vascular, daño capilar y finalmente daño alveolar difuso (35). Con la progresión de la infección viral y el desarrollo de neumonitis, se afecta el intercambio gaseoso y aparecen los infiltrados alveolares característicos en los estudios de imagen torácica (36).

En este sentido, Siddiqi y col (37) desarrollaron un modelo de enfermedad basado en estadios de gravedad, siendo el estadio I el relacionado con los síntomas de la infección inicial descritos previamente, pudiendo progresar al estadio II o moderado, que se acompaña de compromiso pulmonar con disnea sin hipoxia (IIa) o presentar alteración del intercambio gaseoso (IIb), o finalmente alcanzar el estadio III o grave, relacionado con la hiperinflamación sistémica (Figura 7).

**Figura 7. Estadios del COVID-19 sugeridos por Siddiqi y col.**



Esta hiperinflamación sistémica y el continuo daño sobre la barrera capilar pulmonar y el epitelio del alveolo produce la fuga de fluidos ricos en proteínas al espacio intersticial y alveolar que ocasionan la formación de una membrana hialina y eventualmente eventos trombóticos intracapilares. Esta situación compromete la producción de surfactante, favoreciendo un colapso alveolar que empeora una oxigenación ya comprometida (36).

La conjunción de estas alteraciones, disminución de la oxigenación sanguínea a pesar del tratamiento con presión positiva sumado a la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales, en ausencia de una alteración hemodinámica que los justifique, se consideran criterios para el diagnóstico del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), según el consenso de Berlín (38). No es de extrañar que el SDRA en el COVID-19 se considere un punto de inflexión en la evolución de esta enfermedad por el aumento de la mortalidad (39).

Aunque no está clara la etiología del SDRA en el COVID-19, se cree que la tormenta de citoquinas podría jugar un papel importante en su desarrollo al igual que una diana terapéutica (40). Independientemente de la causa, la grave alteración del intercambio gaseoso en muchas ocasiones hace necesario el uso de soporte mecánico respiratorio, ya sea mediante dispositivos invasivos o no invasivos, y en algunos casos, la oxigenación mediante membrana extracorpórea (41).

El desarrollo del SDRA no es un evento estático y dentro del mismo se han identificado fases. El daño alveolar característico del SDRA se inicia con una fase exudativa, como se describió previamente, con la formación de membranas hialinas y el colapso alveolar. Le sigue una proliferativa donde los neumocitos tipo II, la regeneración epitelial y la reacción fibroblástica producen un remodelado del parénquima. Finalmente, el progreso a una fase no reversible o fibrótica favorece el depósito de colágeno a nivel alveolar, vascular e intersticial con la aparición de microquistes (42). Estas alteraciones histológicas además de comprometer el intercambio de gases pueden afectar a la mecánica respiratoria, concretamente a la compliancia pulmonar. Esta se define como el aumento de volumen pulmonar por cada aumento de presión en el sistema, por lo que en la medida que el parénquima pulmonar se hace más rígido es necesario generar un mayor gradiente de presión para alcanzar un mismo volumen pulmonar (43). No está claro si existen diferencias en la compliancia pulmonar entre el SDRA del COVID-19 y el SDRA de otras etiologías, aunque estudios como el de Bain y col. o Fusina y col. parecieran orientar a una presentación similar (44,45).

Gattinoni y col. sugirieron que la afectación pulmonar asociada al COVID-19 se basaba fundamentalmente en tres aspectos: 1) la gravedad de la infección, respuesta del individuo, reserva fisiológica y comorbilidades; 2) la respuesta ventilatoria a la hipoxemia; 3) el tiempo entre el inicio de la enfermedad y el ingreso hospitalario (46).

Según la relación entre estos tres factores desarrollaron el concepto de dos fenotipos (Tabla 1):

- 1) Fenotipo L: al inicio de la enfermedad y caracterizado por una elastancia baja y alta compliancia, que traduce una aireación pulmonar cercana a lo normal (*Low elastance*), baja relación ventilación/perfusión, lo que explicaría la hipoxemia a pesar de la compliancia normal, probablemente por pérdida de la vasoconstricción hipóxica y la regulación de la perfusión (*Low VA/Q ratio*), escaso aumento del peso pulmonar, como se extrapola del hallazgo únicamente de densidades en vidrio deslustrado en la tomografía torácica (*Low lung weight*) y finalmente el bajo potencial de reclutamiento, en relación con la alta compliancia explicada previamente (*Low lung recruitability*).
- 2) Fenotipo H: este fenotipo más parecido al distrés clásico y de etapas tardías de la enfermedad se caracteriza por una alta elastancia, producto del edema pulmonar (*High elastance*), aumento del shunt derecha-izquierda consecuencia de la perfusión de zonas no ventiladas, particularmente en las áreas declives (*High right-to-left shunt*), aumento del peso pulmonar (*High lung weight*) y alto potencial de reclutamiento por el aumento de zonas no aireadas (*High lung recruitability*).

**Tabla 1. Fenotipos del COVID-19 propuestos por Gattinoni et al.**

Fenotipo L	Fenotipo H
<i>Low elastance</i> (baja elastancia)	<i>High elastance</i> (alta elastancia)
<i>Low VA/Q ratio</i> (baja relación ventilación/perfusión)	<i>High right-to-left shunt</i> (aumento del shunt derecha-izquierda)
<i>Low lung weight</i> (bajo peso pulmonar)	<i>High lung weight</i> (aumento del peso pulmonar)
<i>Low lung recruitability</i> (bajo reclutamiento pulmonar)	<i>High lung recruitability</i> (alto reclutamiento pulmonar)

VA/Q: relación ventilación/perfusión

La evolución de un fenotipo L a un fenotipo H podría estar relacionado con un fenómeno de daño pulmonar autoinducido o P-SILI por sus siglas en inglés (*patient self-inflicted lung injury*). El P-SILI se caracteriza por un edema pulmonar intersticial en ventilación espontánea, resultado del aumento de la presión negativa intratorácica por un esfuerzo respiratorio aumentado y el consecuente incremento del volumen corriente o *tidal* (VT), sumado a un incremento de la permeabilidad vascular producto del daño endotelial. El aumento del peso pulmonar secundario al edema finalmente produce un descenso de la presión negativa generada y de los VT, con una disminución del volumen de gas pulmonar y en última instancia de la oxigenación sanguínea (46).

En este momento conviene profundizar en la definición de presión transpulmonar y su influencia en el desarrollo de P-SILI. Se define como la diferencia entre la presión alveolar y pleural, y representa la presión de distensión del parénquima pulmonar o el

estrés al que hay que someter al tejido para producir su deformación. Para su cálculo es necesario la medición de la presión en la vía aérea en situación de flujo cero, que se correlaciona con la presión alveolar, y de la presión esofágica medida mediante la colocación de un balón esofágico, al considerarla equivalente a la presión pleural y de obtención más sencilla (43). La afectación heterogénea del parénquima pulmonar en el SDRA conlleva a una distribución igualmente heterogénea de la presión transpulmonar durante cada ciclo respiratorio, con cambios muchos mayores en las zonas pulmonares dependientes o posteriores que en las no dependientes o anteriores. Estas grandes fuerzas aplicadas a las regiones posteriores se acompañan de un fenómeno de “*pendelluft*” (del alemán, péndulo de aire), que corresponde a un desplazamiento intrapulmonar de gas de las regiones pulmonares no dependientes a las dependientes, con el riesgo de sobredistensión alveolar en inspiración y de atelectasias tras el vaciado en la fase espiratoria. En consecuencia, estos mecanismos serían capaces de agravar las lesiones preexistentes, con un empeoramiento del intercambio gaseoso que condicionaría un esfuerzo respiratorio cada vez mayor, perpetuando el círculo vicioso (47).

El uso de estrategias de soporte respiratorio que disminuyan el esfuerzo respiratorio mejorando el intercambio gaseoso podrían ser útiles en prever el paso del fenotipo L al fenotipo H descrito por Gattinoni (48), particularmente en aquellos con SDRA en fases tempranas, lo que apoyaría el hipotético beneficio del uso de la TRNI de forma precoz.

En los próximos párrafos se desarrollará la evidencia científica relacionada con el soporte respiratorio del SDRA enfocado en las TRNI.

#### **4.4 Soporte respiratorio no invasivo y la evidencia científica en el SDRA secundario al COVID-19 y otras etiologías**

Antes de ahondar en este tema conviene hacer un breve repaso de las TRNI, sus fundamentos y tipos.

Se entiende por TRNI a todo dispositivo usado para otorgar un soporte respiratorio sin necesidad de IOT. El objetivo de esta terapia es mantener unos niveles adecuados de presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) y presión arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) a la vez que se descarga la musculatura respiratoria (49).

Presentan ventajas con respecto a la VMI, como la disminución de las neumonías asociadas a la ventilación, frecuentes en pacientes bajo IOT al derivar la vía aérea superior (50) o la disminución de la atrofia muscular diafragmática (51). Además, se evita el uso de sedantes y miorelajantes que son necesarios durante la VMI pero que pueden ocasionar una miopatía del enfermo crítico en tratamientos prolongados así como delirios hiperactivos (52,53). Sin embargo, las TRNI no están exentas de complicaciones debido a la necesidad de adaptación y tolerancia a los dispositivos, en ocasiones durante períodos prolongados, con aparición de heridas faciales, sequedad de boca (54,55), y quizás la más importante, el aumento de la mortalidad asociado al retraso de la VMI en caso de fracaso de la TRNI (56).

Dentro de las TRNI destacan la presión positiva en la vía aérea bien sea mediante presión continua (CPAP por sus siglas en inglés) o a través de presión positiva bi-nivel y la terapia de alto flujo (TAF). A continuación, se hace un breve repaso de estas terapias:

TAF: el sistema está compuesto por un generador de flujo neumático o por turbina, mezclador de oxígeno, humidificador calefactado y cánula nasal. Se basa en el aporte de un flujo de una mezcla de aire y oxígeno puro superior a los picos inspiratorios del paciente,

lo que garantiza una fracción inspiratoria de oxígeno ( $FiO_2$ ) estable, además de los beneficios a nivel del aclaramiento mucociliar, la disminución del espacio muerto y la generación de una presión al final de la espiración (PEEP por sus siglas en inglés) en torno a 6 cmH<sub>2</sub>O con la boca cerrada. Su simplicidad y buena tolerancia han favorecido su uso en estadios tempranos de la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Sin embargo, al ser un sistema abierto, no mejora el VT aunque puede mejorar la ventilación alveolar por la reducción del espacio muerto (57).

CPAP: se basa en la aplicación de una presión positiva constante durante la respiración espontánea, a través de la nariz y/o boca mediante una interfaz. No es considerado un modo ventilatorio por la ausencia de gradientes de presión generados por el dispositivo, aunque brinda una asistencia al disminuir el trabajo respiratorio y mejorar la oxigenación. Una ventaja con respecto a otros modos ventilatorios más complejos es que no requiere sincronía entre paciente-ventilador. A nivel fisiológico puede mejorar la compliancia pulmonar, disminuir atelectasias y mejorar la oxigenación, así como reducir el esfuerzo respiratorio y contrarrestar la PEEP intrínseca en algunos pacientes (58).

Ventilación mecánica no invasiva (VMNI) mediante presión bi-nivel: el dispositivo genera un gradiente de presión a través de la configuración de presiones espiratorias e inspiratorias, entre otros parámetros. Es capaz de mejorar la ventilación alveolar al aumentar el VT y disminuir la frecuencia respiratoria, lo que reduce el trabajo respiratorio al descargar la musculatura respiratoria. La combinación de la PEEP y la presión inspiratoria o de soporte ayuda a aumentar la oxigenación y reducir la hipercapnia, sobre todo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y pueden, en este perfil de pacientes, mejorar la hiperinsuflación al contrarrestar la PEEP intrínseca. A diferencia del CPAP la sincronía del paciente-ventilador es fundamental en la ventilación

bi-nivel así como el control de las fugas no intencionales, por el papel que puede jugar en la efectividad de la terapia (59).

El uso de las TRNI para el manejo de la hipoxemia en el contexto del SDRA ha sido cuestionado por el aumento de complicaciones y de la mortalidad asociado al retraso de la IOT (60,61). En este sentido Kangelaris y col. (56) en un estudio observacional prospectivo multicéntrico, reportaron los resultados de 457 pacientes con SDRA. Al momento del ingreso en la UCI los sujetos se dividieron en dos grupos principales, los intubados precozmente y los pacientes no intubados tratados con VMNI. Los pacientes no intubados al ingreso fueron a su vez divididos en dos subgrupos, los que nunca fueron intubados y aquellos que fueron intubados, en este caso considerados como intubación tardía. Un total de 106 pacientes (23%) no fueron intubados al momento del ingreso, aunque 36 (34%) requirieron de IOT en los días siguientes. A pesar de que estos pacientes tenían menos comorbilidades y presentaban una gravedad menor al ingreso que el grupo de intubados precozmente, se observó una mortalidad del 36% entre ambos grupos principales. Específicamente, el grupo de intubación tardía presentó un 56% de mortalidad comparado con un 36% en el grupo de intubación precoz ( $p=0,003$ ). La mortalidad en los pacientes nunca intubados fue del 26%. Ante la evidencia de que el retraso de la IOT pudiera asociarse a un incremento de la mortalidad era imprescindible identificar los factores de riesgo para el fracaso de la VMNI.

En esa línea Thille y col. (62) en 2013 describieron los resultados de 82 pacientes con diagnóstico de SDRA tratados con VMNI e intentaron identificar los factores de riesgo para su fracaso. Estratificaron los grupos en función de la  $PaO_2/FiO_2$  en SDRA leve ( $PaO_2/FiO_2 <300$  y  $>200$ ), moderado ( $PaO_2/FiO_2 <200$  y  $>100$ ) y grave ( $PaO_2/FiO_2 <100$ ) de acuerdo a la clasificación del consenso de Berlín (38). Observaron que la tasa de intubación fue del 31% en SDRA leve, 62% en SDRA moderado y 84% en SDRA grave.

Dentro del grupo moderado, se encontró que los pacientes que tenían una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor de 150 tenían un 74% de probabilidad de IOT frente a un 45% en aquellos con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  mayor de 150. En cuanto a la mortalidad reportaron un 32% en los casos moderados y graves, y un 19% en los casos leves. Estos resultados demostraron una influencia determinante de la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  en la probabilidad de éxito de la terapia.

El LUNG SAFE STUDY (*Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure*) un estudio observacional prospectivo, multicéntrico e internacional, se diseñó con el objeto de describir el manejo de pacientes con SDRA a nivel global. Bellani y col. (63) en 2017 llevaron a cabo un subestudio con pacientes ingresados en la UCI, donde se crearon dos grupos en función del tratamiento de soporte respiratorio recibido, VMNI o VMI. Los pacientes fueron incluidos en el grupo de VMNI si mantenían esta terapia durante los días 1 y 2 de calendario (independientemente del modo ventilatorio, interface, etc) y en el grupo de VMI si recibían soporte invasivo en el día 1 o 2 tras el ingreso en UCI. La TAF no fue incluida. Se incluyeron 436 pacientes, 15,5% en el grupo de VMNI. La CPAP fue utilizada en el 28% de pacientes y el 72% restante fue manejado con VMNI con presión bi-nivel. El incremento de la gravedad del SDRA se asoció con un aumento del fracaso de la VMNI, entendido como la necesidad de IOT. Concretamente se reportó un fracaso del 22% en SDRA leve, 42,3% en SDRA moderado y 47,1% en SDRA grave. Se observó una mortalidad del 45,4% en los pacientes con fracaso de la VMNI. Además, la VMNI fue asociada de forma independiente con un incremento de la mortalidad en UCI (HR 1,44; IC 95% 1,15-1,80). Como primeras conclusiones se pueden extraer que el fracaso de la VMNI en el SDRA es inversamente proporcional a la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  y que la mortalidad aumenta en aquellos con una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor de 150 tratados con VMNI en comparación con la VMI. Es importante resaltar que se trataron de estudios observacionales con las limitaciones propias de este tipo de diseño.

Como se puede observar, en los estudios previos no fue considerado el uso de la TAF a pesar de ser una terapia con un importante crecimiento en los últimos años, quizás por la falta de evidencia en el tratamiento del paciente crítico adulto, aunque potencialmente beneficiosa si nos basamos en la experiencia en el ámbito pediátrico. Es por esta razón que Frat y col. (64) en 2015 diseñaron un ensayo clínico aleatorizado, abierto por las características del tratamiento, multicéntrico e internacional, con la finalidad de comparar la TAF con la VMNI y la oxigenoterapia convencional (OC) en pacientes ingresados en la UCI por SDRA. El objetivo primario fue la tasa de intubación a 28 días y los objetivos secundarios la mortalidad en UCI y a 90 días, estancia en UCI entre otros. Los sujetos fueron aleatorizados a OC a través de mascarilla con reservorio con un flujo superior a 10 litros, TAF con un flujo superior a 50 L/m y una  $FiO_2$  de 1, y por último VMNI en modo presión soporte, interfaz facial total, con un VT entre 7-10 ml/Kg y una PEEP entre 2 y 10 cmH<sub>2</sub>O, un mínimo de ocho horas al día. Se incluyeron 310 pacientes con SDRA en su mayoría secundaria a neumonía adquirida en la comunidad (64%). De estos, 106 (34%) fueron asignados al grupo de TAF, 110 (35%) a VMNI y 94 (30%) a OC. Aunque no se reportó una reducción de la tasa de intubación estadísticamente significativa entre los grupos (38% en el grupo de TAF, 47% en la OC y 50% en la VMNI;  $p=0,18$ ), sí se observó en el subgrupo de pacientes con  $PaO_2/FiO_2$  menor de 200, con una IOT del 35% en TAF y 58% en VMNI ( $p=0,009$ ) con una OR de 2,60 (IC 95% 1,36-4,96;  $p=0,01$ ) entre TAF y VMNI, lo que pone nuevamente en relevancia la  $PaO_2/FiO_2$  como predictor de fracaso de la terapia no invasiva con presión positiva. En cuanto a la mortalidad, se reportó un 11% en el grupo de TAF, 18% en el de OC y 25% en el de VMNI, con una OR 2,55 (IC 95% 1,21-5,35;  $p=0,047$ ) entre TAF y VMNI. Además, se evidenció un HR para mortalidad a 90 días de 2,50 (IC 95% 1,31-4,78;  $p=0,006$ ) entre TAF vs VMNI.

La segunda conclusión extraíble es que la TAF pudiera considerarse como el soporte respiratorio no invasivo de elección en el fallo hipoxémico agudo, bajo monitorización estrecha en unidades especializadas. En la Tabla 2 se resumen los estudios descritos previamente.

**Tabla 2. Evidencia científica del uso de la terapia respiratoria no invasiva en SDRA no COVID-19.**

<b>Autor. TRNI</b>	<b>Intubación orotraqueal</b>	<b>Mortalidad</b>
Thille y col (2013). VMNI	SDRA leve 31%, moderado 62%, grave 84%	SDRA leve 19%, moderado 32%, grave 32%
Frat y col (2015). TAF, VMNI y OC	TAF 38%, OC 47%, VMNI 50%	TAF 11%, OC 18%, VMNI 25%
Kangelaris y col (2016). VMNI	-	IOT precoz sin VMNI 36%, IOT previo VMNI 56%
Bellani y col (2017). VMNI/CPAP	SDRA leve 22%, moderado 42,3%, grave 47,1%	45,4%

TRNI: terapia respiratoria no invasiva, SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo, VMNI: ventilación mecánica no invasiva, TAF: oxigenoterapia de alto flujo, OC: oxigenoterapia convencional, IOT: intubación orotraqueal

Es importante destacar que la evidencia científica presentada hasta el momento fue publicada previo a la aparición del COVID-19 en un SDRA de etiología diferente. Teniendo en consideración las diferencias expuestas previamente entre el SDRA del

COVID-19 en comparación con el SDRA “tradicional”, cabría preguntarse si estos resultados de las TRNI son extrapolables a pacientes críticos con COVID-19.

En el apartado de la pandemia por SARS-CoV-2, se expuso la presión asistencial a la que fueron sometidas las UCI en muchos países durante las primeras olas del COVID-19 y la necesidad de aplicar estrategias de soporte respiratorio menos complejas como las TRNI en zonas de cuidados intermedios con el objetivo de “ahorrar” camas para los pacientes críticos con necesidad inminente de IOT. Así lo demuestra la menor probabilidad de ingreso en UCI de pacientes mayores de 70 años en Lombardía, Italia, durante el pico de la pandemia en marzo-abril de 2020 (OR 0,47, IC 95% 0,41-0,54) con un retraso del ingreso en UCI superior a otros grupos etarios (65). Bajo esta situación excepcional donde se intentó hacer todo lo posible con los recursos disponibles, se empezó a generar evidencia de la utilidad de las TRNI en el SDRA secundario al COVID-19 fuera de las UCI. Contrario a lo publicado hasta la fecha, se empezaron a reportar mejores tasas de IOT y mortalidad con los dispositivos de soporte no invasivo, con una clara curva de aprendizaje. Por ejemplo, Franco y col. (66) publicaron un estudio observacional retrospectivo con 670 pacientes con COVID-19 sometidos a soporte respiratorio fuera de la UCI. El estudio recogió datos de nueve centros en Italia, entre marzo y mayo de 2020. Se reportó una tasa de intubación del 28,8% en TAF, 24,8% en CPAP y 27,7% en VMNI, con un OR ajustado para TAF de 1,5 (IC 95% 0,6-4,1; p=0,39), para CPAP 0,9 (IC 95% 0,5-1,7; p=0,76) y VMNI 1,2 (IC 95% 0,5-3,3; p=0,65). Claramente, estos resultados deben ser analizados con cautela teniendo en cuenta el colapso de las UCI propio de la primera ola, que limitó el ingreso de los pacientes para IOT. Sin embargo, la mortalidad de las TRNI fue inferior a lo publicado en los tiempos pre-COVID-19. Concretamente, se reportó una mortalidad del 15,9% en TAF, 30,3% en CPAP y 30,5% en VMNI en contexto de pandemia. Con respecto a la OR ajustada, se evidenció para TAF 0,52 (IC

95% 0,2-1,2; p=0,10), para CPAP 1,7 (IC 95% 0,8-4,3; p=0,11) y VMNI 1,1 (IC 95% 0,3-3,7; p=0,88). Asimismo, se reportó una mortalidad superior en los mayores de 69 años (41,2% vs 12,5%) así como en los pacientes con más de dos comorbilidades (34,4% vs 19,6%). A pesar de no hacer mención del término SDRA en el artículo, la descripción en los pacientes incluidos de infiltrados bilaterales con una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  media de  $152 \pm 79$  hacen estos resultados posiblemente encuadrables en un SDRA por COVID-19.

Resultados similares fueron publicados en estudios observacionales por otros grupos con una mortalidad entre el 25 y 37% (67,68). Con el avance de la pandemia y las distintas olas comenzaron a publicarse estudios con una mayor calidad científica.

El RECOVERY-RS (69), un ensayo clínico aleatorizado y abierto en 48 hospitales de Reino Unido, se diseñó con el objetivo de determinar si la CPAP o la TAF, comparado con la OC, mejoraban los resultados de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (IRA) hipoxémica por COVID-19. Se incluyeron 380 (29%) pacientes en el grupo de CPAP, 418 (32%) en TAF y 475 (37%) en el grupo de OC. Para valorar el fracaso de la terapia se creó una variable compuesta de IOT más la mortalidad. Se reportó un fracaso del 36,3% en el grupo de CPAP versus el 44,4% en la OC (p= 0,03). En cuanto a la TAF se reportó un fracaso del 44,3% en comparación con el 45,1% de la OC (p= 0,83). No se realizó una comparación directa entre la CPAP y la TAF. En relación con los componentes individuales de la variable compuesta, se reportó una tasa de IOT del 41% en TAF vs 41,6% en OC (OR 0,94, IC 95% 0,65-1,46; p=0,72) y del 33,4% en CPAP vs 41,3% en OC (OR 0,67, IC 95% 0,48-0,93; p=0,02). En cuanto a la mortalidad a 30 días no se observaron diferencias entre los grupos (CPAP 16,7%, TAF 18,8%, OC 20%). A pesar de ser un ensayo clínico, el diseño priorizó la extrapolación de los resultados a la “vida real”. Por tal motivo no se establecieron criterios de intubación, así como lineamientos para el manejo de la CPAP u TAF (flujos, presiones,  $\text{FiO}_2$ , etc.) ni objetivos

basados en saturación periférica de oxígeno (SpO<sub>2</sub>), frecuencia o mecánica respiratoria, lo que dificulta la interpretación de los datos, sobre todo teniendo en cuenta el carácter abierto del ensayo. Además, el estudio presentó un importante paso de sujetos una rama de tratamiento a otro o “*crossover*” sin que quede claro las condiciones en que sucedió o los resultados asociados.

En otro ensayo clínico aleatorizado abierto publicado por Ospina et al (70), con criterios de IOT preestablecidos, se comparó la TAF con la OC. A diferencia del RECOVERY-RS, se reportó una tasa de IOT al día 28 del 34% en TAF en comparación con el 51% con OC (HR 0,62, IC 95% 0,39-0,96; p= 0,03) con una mediana hasta recuperación también menor, 11 vs 14 (HR 1,39, IC 95% 1,00-1,92, p= 0,047). No hubo diferencias en mortalidad, a pesar de presentar un 8,1% de mortalidad en TAF vs 16% en OC (p=0,11). Estas diferencias en IOT pudieran deberse a la disminución del sesgo de selección al desarrollar unos criterios de intubación dentro del protocolo del ensayo.

Finalmente, el ensayo clínico aleatorizado HENIVOT llevado a cabo en UCIs de Italia con pacientes con insuficiencia respiratoria moderada-grave, comparó la VMNI a través del sistema Helmet con la TAF en monoterapia. Se describió una tasa de IOT un 21% menor en el grupo Helmet VMNI, presentando en los pacientes sometidos a IOT más días libres de VMI en comparación con la TAF. Como en los ensayos precedentes, no se objetivaron diferencias en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria. A pesar de la mejoría en oxigenación y disnea en el grupo Helmet VMNI, se observó una intolerancia superior a la registrada con la TAF. Concretamente, la intolerancia al dispositivo representó el 20% de las causas de IOT en el grupo Helmet VMNI (71).

En la Tabla 3 se resume parte de la evidencia de la TRNI en SDRA por COVID-19.

**Tabla 3. Evidencia científica del uso de la terapia respiratoria no invasiva en SDRA COVID-19.**

<b>Autor. TRNI</b>	<b>Intubación orotraqueal</b>	<b>Mortalidad</b>
Franco y col. TAF, CPAP, VMNI	TAF 28,8%, CPAP 24,8%, VMNI 27,7%	TAF 15,9%, CPAP 30,3%, VMNI 30,5%
RECOVERY-RS. TAF, CPAP, OC	TAF 41,6%, CPAP 33,4%, OC 41,6%	TAF 18,8%, CPAP 16,7%, OC 20%
Ospina y col. TAF, OC	TAF 34%, OC 51%	TAF 8,1%, OC 16%
HENIVOT. Helmet VMNI, TAF	Helmet VMNI 30%, TAF 51%	Helmet VMNI 24%, TAF 25%

TRNI: terapia respiratoria no invasiva, VMNI: ventilación mecánica no invasiva, TAF: oxigenoterapia de alto flujo, OC: oxigenoterapia convencional

Ante tantos estudios con resultados dispares es entendible que no exista consenso en el tipo de terapia no invasiva más útil en pacientes con SDRA por COVID-19 (72). Conviene resaltar que la mayoría de los estudios obvian o hacen referencias escuetas a las causas del fracaso de la terapia no invasiva, sobre todo en el caso de la presión positiva, por lo que es difícil precisar si hay aspectos modificables que conduzcan a mejores resultados.

En la práctica clínica es frecuente que la intolerancia al dispositivo lleve al fracaso del tratamiento no invasivo. Puede ser debido directamente al rechazo de la terapia, bien sea por los parámetros configurados en el ventilador, la interfaz utilizada o la presencia de

fugas, por citar unos ejemplos (73–75). En otras ocasiones, la mala tolerancia al dispositivo y la ansiedad asociada pueden llevar a un compromiso de la mecánica respiratoria por el aumento de la frecuencia respiratoria y los volúmenes corrientes que conducen finalmente al fracaso de la terapia no invasiva secundario al P-SILI (76).

La intolerancia a la terapia con presión positiva, no comentada con la profundidad suficiente en los estudios clínicos, cobra especial importancia en situaciones como el SDRA del COVID-19, teniendo en cuenta que el soporte respiratorio no invasivo tiende a ser necesario durante horas e incluso días (77). Además, en los estudios publicados no se especifican las horas de uso diario de la terapia y en caso de realizar descansos, qué tipo de soporte respiratorio se aplicaba en estos. Según lo reportado, pareciera que debe garantizarse al menos unas 8 horas diarias de tratamiento con presión positiva en la vía aérea (PAP por sus siglas en inglés), especialmente durante la noche (78). Por tanto, cualquier estrategia diseñada para mejorar el cumplimiento de la terapia puede ser de utilidad a la hora de disminuir la tasa de fracaso, entendida como la necesidad de IOT o la mortalidad.

La combinación de terapias respiratorias no invasivas ha sido utilizada con frecuencia durante la pandemia por COVID-19 con la intención de mejorar la tolerancia a las terapias. El estudio de Colaianni-Alfonso y col. mostró la utilidad de la combinación de CPAP + TAF en pacientes no respondedores a TAF exclusivamente, con una reducción de la mortalidad y necesidad de IOT (79). Sin embargo, no está definido el perfil de paciente que se beneficiaría del tratamiento combinado ni el momento idóneo para el inicio de dicha combinación. Además, no existe evidencia científica sobre la efectividad de esta estrategia en el SDRA por COVID-19.



## **5 HIPÓTESIS**



### **5.1 Hipótesis conceptual**

La combinación de la terapia de alto flujo con sesiones de presión positiva en la vía aérea en las primeras 24 horas del ingreso en la unidad de cuidados respiratorios intermedios disminuye la mortalidad a 30 días del ingreso en la unidad de cuidados respiratorios intermedios en pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 complicado con un síndrome de distrés respiratorio agudo.

### **5.2 Hipótesis operativa**

La combinación de la terapia de alto flujo con sesiones de presión positiva en la vía aérea en las primeras 24 horas del ingreso en la unidad de cuidados respiratorios intermedios es capaz de reducir la mortalidad a 30 días del ingreso en la unidad de cuidados respiratorios intermedios en un 5% en pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 complicado con un síndrome de distrés respiratorio agudo en comparación con el inicio de la terapia de alto flujo con sesiones de presión positiva en la vía aérea después de las 24 horas de ingreso en la unidad de cuidados respiratorios intermedios.



## **6 OBJETIVOS**



## **6.1 Objetivo principal**

1. Determinar si el uso combinado de la TAF con sesiones de presión positiva a través de CPAP de forma precoz se asocia a una menor mortalidad a 30 días del ingreso en UCRI en pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 complicado con un SDRA.

## **6.2 Objetivos exploratorios**

1. Evaluar si el uso combinado de la TAF con sesiones de presión positiva a través de CPAP de forma precoz puede disminuir la tasa de IOT para VMI en pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 complicado con un SDRA.

2. Determinar los factores de riesgo asociados al fracaso de las TRNI, entendido como la necesidad de VMI o mortalidad a 30 días del ingreso en UCRI.

3. Valorar si el momento del inicio de la combinación de TAF con sesiones de CPAP puede mejorar la tolerancia a la presión positiva.

4. Comparar el tiempo de estancia en la UCRI en función del momento de inicio de la combinación de TAF con sesiones de CPAP.

5. Comparar el tiempo de estancia en hospitalización en función del momento de inicio de la combinación de TAF con sesiones de CPAP.

6. Identificar las posibles complicaciones del uso de la combinación de TAF con sesiones de presión positiva en la vía aérea a través de CPAP, y la evolución clínica tras su aparición.



## **7 MATERIAL Y MÉTODOS**



## **7.1 Diseño del estudio**

Estudio de cohortes de inicio, retrospectivo, unicéntrico, de pacientes consecutivos ingresados en la UCRI del HEEIZ de Madrid, España, entre enero y septiembre de 2021 con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 complicada con un SDRA, subsidiarios de tratamiento de soporte respiratorio con TRNI.

Los pacientes que recibieron TAF combinado con sesiones de CPAP se clasificaron en dos grupos en función del momento de inicio de la terapia combinada. Se incluyeron en el grupo precoz a aquellos pacientes que iniciaron la combinación en las primeras 24 horas tras el ingreso en UCRI y en el grupo tardío a aquellos que lo iniciaron en cualquier momento después de las primeras 24 horas del ingreso en UCRI.

## **7.2 Población y tamaño muestral**

Pacientes ingresados en la UCRI por neumonía por SARS-CoV-2 con insuficiencia respiratoria hipoxémica con requerimiento de una  $FiO_2 >0,4$  (mediante una mascarilla con sistema Venturi o mascarilla con reservorio) para mantener una  $SpO_2 >94\%$  y/o una frecuencia respiratoria (FR)  $<24$  respiraciones por minuto (rpm). La oxigenoterapia y el tratamiento médico previo al ingreso en la UCRI se encontraban a cargo de la unidad de hospitalización de medicina interna según los protocolos del HEEIZ.

### **7.2.1 Criterios de inclusión**

- a) Pacientes mayores de 18 años.
- b) Reacción en cadena de la polimerasa o test de antígenos positivo para SARS-CoV-2.
- c) Infiltrado radiológico bilateral compatible con neumonía por SARS-CoV-2.

- d) Cociente de presión arterial de oxígeno/ fracción inspiratoria de oxígeno ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $\leq 300$ .
- e) Haber recibido tratamiento con TAF más sesiones de CPAP durante al menos 24 horas tras el ingreso en UCRI.

### **7.2.2 Criterios de exclusión**

- a) Pacientes con indicación de IOT para VMI en las primeras 24 horas tras su ingreso en UCRI.
- b) Deterioro cognitivo o algún impedimento para la adherencia a las TRNI.
- c) Contraindicación para el uso de las TRNI.
- d) Haber recibido tratamiento exclusivo con TAF o CPAP.

Se propuso el siguiente cálculo de la muestra: nivel de confianza 95%, nivel de precisión 3%, potencia estadística 80%, proporción de eventos resultado en el grupo 30%, porcentaje esperado de pérdidas 5%, total de muestra propuesta: 560 pacientes.

### **7.3 Protocolo de manejo del paciente ingresado en la UCRI**

A su ingreso se procedió a la monitorización no invasiva continua de la  $\text{SpO}_2$  por pulsioximetría, frecuencia cardíaca con registro electrocardiográfico y FR mediante monitorización con impedancia eléctrica. La presión arterial no invasiva, temperatura y diuresis se registró por turnos. Asimismo, se realizó una analítica sanguínea completa, serología para los virus hepatitis C, hepatitis B y virus de inmunodeficiencia humana (VIH), una radiografía de tórax portátil en proyección anteroposterior y un electrocardiograma de 12 derivaciones.

En todos los pacientes se inició el soporte respiratorio con TAF a través de un dispositivo V60 Plus® (Philips Respironics, Murrysville, PA, EEUU) o AIRVO2® (Fisher and Pykel, Auckland, NZ) con un flujo de 60 Lpm y una FiO<sub>2</sub> de 1 (70,80). Transcurrida una hora en tratamiento con TAF se extrajo una gasometría arterial para el cálculo de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y se ajustaron los parámetros con el objetivo de una SpO<sub>2</sub> >94% y una FR <24 rpm.

En los pacientes con una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <100 y/o diagnóstico de obesidad o apnea obstructiva del sueño (AOS), el médico tratante inició de forma precoz (en las primeras 24 horas del ingreso en UCRI) la combinación con sesiones de CPAP mediante un dispositivo V60 Plus® o Trilogy EVO® (Philips Respironics, Murrysville, PA, EE. UU.) (81). Las sesiones de presión positiva se administraron en períodos de dos horas en cada turno de mañana y tarde, y al menos ocho horas en la noche. Se pautó una presión de CPAP entre 8 y 12 cmH<sub>2</sub>O (63,66,67,71) y una FiO<sub>2</sub> ajustada para una SpO<sub>2</sub> >94%, con una tubuladura única con fuga pasiva acoplada a un filtro antiviral, sin humidificación ni calefacción, a través de una interfaz nasobucal o facial total según la preferencia del paciente (82). En aquellos pacientes tratados inicialmente con TAF en monoterapia, pero que mantuvieron una SpO<sub>2</sub> < 94%, FR > 24 y/o uso de musculatura accesoria en las horas o días siguientes al ingreso en UCRI, se indicó combinar la TAF con sesiones de CPAP con el mismo protocolo explicado anteriormente. En ambos casos, los parámetros se ajustaron para utilizar el mínimo soporte respiratorio necesario para alcanzar una SpO<sub>2</sub> objetivo del 94% y una FR < 24 lpm, siguiendo el protocolo de la UCRI (Figura 8).

En todos los pacientes se indicó el tratamiento con bolos de 20 mg de dexametasona intravenosa una vez al día durante 5 días y 10 mg intravenosa durante otros 5 días más (83). Además, se inició trombopprofilaxis con una heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas (40 mg subcutánea una vez al día o ajustada según el peso y función renal)

(84). En los pacientes en los que se reportó una proteína C reactiva (PCR) > 75 mg/L, se valoró la indicación de tocilizumab (8mg/kg dosis única) siguiendo los protocolos hospitalarios vigentes en el momento del estudio (85). Finalmente se indicó gastroprotección con un inhibidor de la bomba de protones y se ajustó el resto del tratamiento según criterio médico.

En todos los pacientes se vigiló la adaptación y tolerancia a la TAF y CPAP mediante el análisis de la FR, VT estimado y la dificultad respiratoria (definida como la presencia de tiraje, disociación toracoabdominal o el uso de musculatura accesoria como el esternocleidomastoideo, musculatura abdominal, entre otros). Además, se valoró la presencia de ansiedad o intolerancia a la interfaz, presión de la CPAP pautaada, etc.

En los pacientes con sensación de disnea o con aumento del impulso o “*drive*” respiratorio determinado por una FR >24 rpm o un VT >6-8 ml/Kg se valoró el tratamiento con bolos de morfina o una perfusión intravenosa de morfina titulada en función de la respuesta clínica, vigilando el nivel de consciencia y la FR (86). Por su parte, en pacientes con mala tolerancia al soporte respiratorio por ansiedad o sensación de incomodidad con la interfaz se valoró iniciar una perfusión intravenosa con dexmedetomidina. La velocidad de infusión se ajustaba en función de la respuesta clínica, vigilando la bradicardia o hipotensión como efectos secundarios (87).

En todos los pacientes se planteó las sesiones de pronación consciente con TAF, siempre que pudieran ser toleradas y que la situación clínica lo permitiera, dos horas en el turno de la mañana y dos horas en el turno de noche (88).

El seguimiento de la evolución clínica se realizaba mediante el control de analítica sanguínea, ecografía torácica o radiografía de tórax según el criterio médico. Asimismo, el tratamiento médico se ajustó en función de las necesidades.

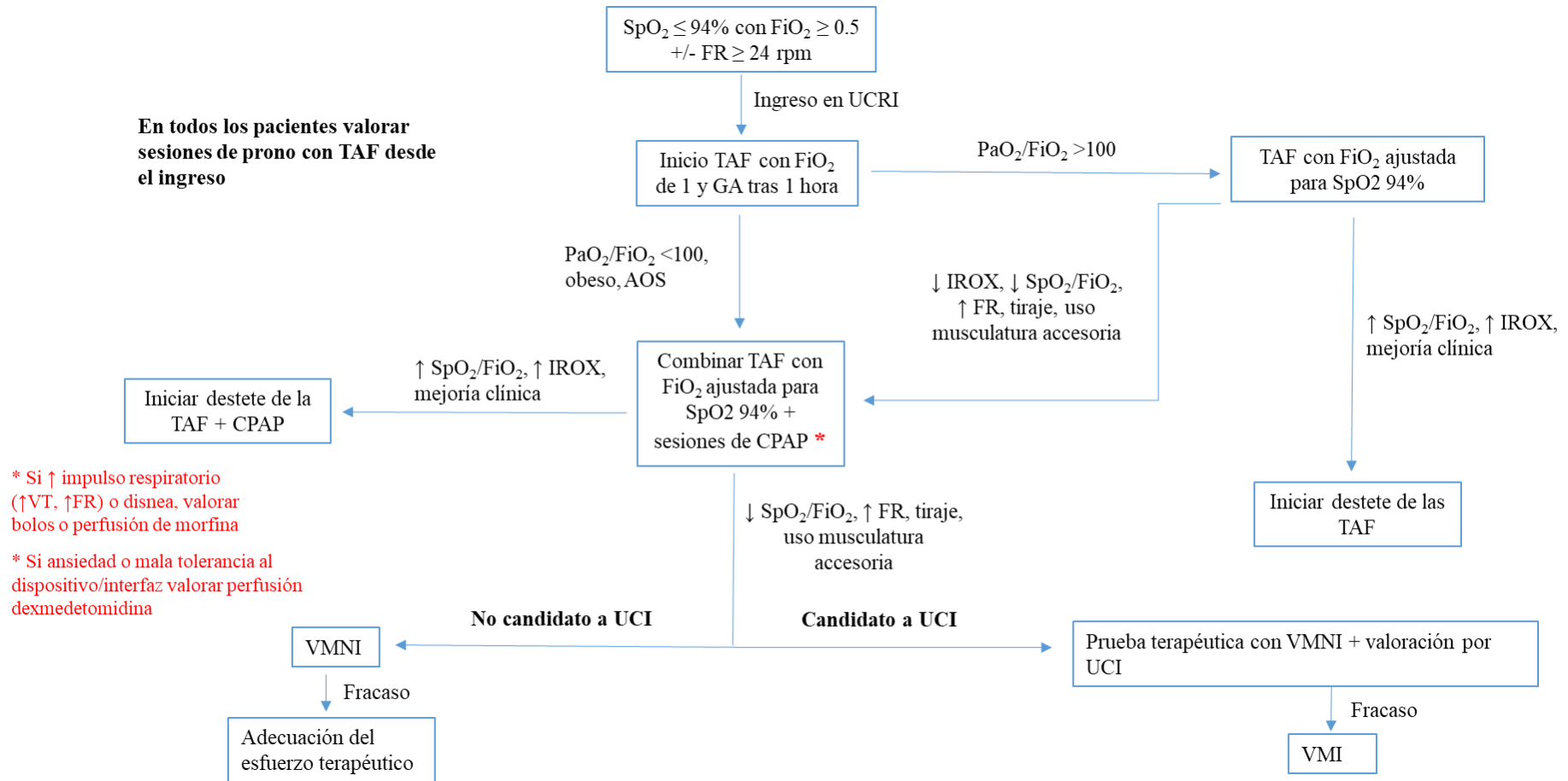
En aquellos pacientes con mejoría clínica se inició la desescalada del soporte respiratorio mediante el descenso de la  $FiO_2$  y el flujo en caso de la TAF o la presión en la CPAP/VMNI. Una vez alcanzada una  $FiO_2 \leq 0,4$ , se procedió a realizar el cambio a una mascarilla con sistema Venturi o a OC, vigilando la  $SpO_2$  y la mecánica respiratoria. En aquellos pacientes con  $SpO_2 < 94\%$  tras el cambio, se reinició la TAF y se intentó la prueba de desescalada en otro momento. Transcurridas 24 horas de estabilidad con OC a un flujo  $\leq 4$  Lpm, se procedió al alta de la UCRI a la planta de hospitalización convencional para la continuidad de tratamientos (26).

Por otro lado, los pacientes con deterioro clínico, entendido como el empeoramiento de la mecánica respiratoria ( $FR > 24$  rpm con uso de musculatura accesoria y/o disociación toracoabdominal),  $SpO_2$  entre 90-94% a pesar de optimización de la terapia no invasiva o en aquellos sin progreso clínico tras 48 horas en la unidad, con miras a evitar retrasar la IOT, se realizó la valoración conjunta con el personal de la UCI para determinar si era subsidiario de ingreso en su unidad para VMI.

En los pacientes en los que se desestimó el ingreso en UCI, se estableció el tratamiento con TAF, CPAP o VMNI como techo terapéutico. Aquellos con mala evolución y sin perspectivas de mejoría, en los que se consideraba la TRNI como fútil, se procedía a la sedación paliativa para asegurar el confort del paciente, según los protocolos de la unidad.

El algoritmo de tratamiento en la UCRI (26) se detalla a continuación (Figura 8).

**Figura 8. Algoritmo de tratamiento en la UCRI del HEEIZ.**



## **Figura 8. Algoritmo de tratamiento en la UCRI del HEEIZ.**

SpO<sub>2</sub>: saturación periférica de oxígeno, FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de oxígeno, FR: frecuencia respiratoria, TAF: terapia de alto flujo, GA: gasometría arterial, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: saturación periférica de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno, IROX: índice de ROX, CPAP: presión continua en la vía aérea, VMNI: ventilación mecánica no invasiva, VMI: ventilación mecánica invasiva

### **7.4 Variables del estudio**

**Variable principal:** mortalidad a 30 días del ingreso en UCRI. El estatus vital a 30 días del ingreso en UCRI se obtuvo mediante la revisión de la historia clínica en el HEEIZ o en caso de alta a domicilio o traslado a otro centro, a través del sistema Horus del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS).

**Variable secundaria:** tasa de IOT para VMI

**Variables explicativas:** mediante la revisión de la historia clínica se registraron variables clínicas, analíticas y terapéuticas, así como las complicaciones asociadas a la terapia y el destino al alta de la UCRI. Por grupos de variables: a) Sociodemográficas, antropométricas: sexo, edad, obesidad (si IMC >30); b) Comorbilidades: escala de comorbilidad de Charlson, candidato a IOT para VMI; c) Enfermedad actual (según registros en la historia clínica): fecha de inicio de síntomas, fecha de ingreso en el hospital y en la UCRI, fecha de inicio de la CPAP+TAF. Además, fecha de alta, fecha de IOT para VMI o fecha del exitus en caso de producirse cualquiera de las anteriores; d) Datos clínicos: FR al ingreso en UCRI (medida por los monitores mediante impedancia eléctrica) y dificultad respiratoria (tiraje, uso del esternocleidomastoideo, músculos abdominales, entre otros) registrada en la historia clínica al ingreso en UCRI, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso en UCRI, escala SOFA (*Sequential organ failure assessment* por sus siglas en

inglés) (89) y SAPS-II (*Simplified Acute Physiology Score II* por sus siglas en inglés) (90) al ingreso en UCRI, índice de Rox (91) al inicio de la TAF y tras 24 horas de tratamiento, presión de CPAP y FiO<sub>2</sub> al inicio y a las 24, 48 y 72 horas, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al inicio y a las 24, 48 y 72 horas con TAF, tolerancia a los dispositivos (según registro en la historia clínica), aparición de neumotórax o neumomediastino; e) Datos analíticos al ingreso: linfocitos, dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH), PCR, ferritina. Además. se creó una variable denominada fracaso clínico donde se agrupó a los pacientes que recibieron IOT con aquellos no candidatos a IOT pero que fallecieron en los 30 días del ingreso en UCRI (IOT en candidatos a IOT + mortalidad en no candidatos a IOT)

### **7.5 Análisis estadístico**

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante SPSS versión 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Las variables cualitativas fueron presentadas como números absolutos y porcentajes, las variables cuantitativas como medianas  $\pm$  rangos intercuartílicos independientemente de la distribución objetivada con la prueba de Kolmogórov-Smirnov salvo en el caso de la edad. La asociación entre las características dicotómicas fue analizada con la prueba de Chi-Cuadrado o con la prueba exacta de Fisher, y las variables cuantitativas mediante la prueba de Wilcoxon. Para determinar la asociación de las variables independientes con la probabilidad de mortalidad a 30 días o IOT, se desarrolló un modelo multivariante de regresión logística para el cálculo del odds ratio (OR), que incluyó las variables que tenían un p-valor inferior a 0,15 en el análisis univariante o aquellas que pudieran influir en los resultados a criterio del investigador. Para la regresión logística se utilizó una modelización de pasos hacia atrás (*backward stepwise modeling*) de forma que en cada paso se fueron eliminando gradualmente los predictores menos contributivos hasta encontrar un modelo reducido que explicara mejor los datos. Se estableció la significancia

estadística en un valor de  $p < 0,05$ . Además, se llevó a cabo una regresión de Cox para determinar la asociación (riesgo) de variables independientes con la supervivencia hasta los 30 días e IOT.

## **7.6 Consideraciones éticas**

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la versión actualizada de la Declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica Clínica, así como la legislación vigente en España relativa a la realización de estudios observacionales que evalúan variables clínicas y efectos de tratamientos (medicamentos y productos sanitarios), como la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre de 2020, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios. Todos los investigadores cumplieron las normas éticas y reglamentarias nacionales e internacionales sobre investigación clínica.

### **a. Evaluación Beneficio-Riesgo**

Debido a su carácter observacional y retrospectivo, no intervencionista se solicitó la exención del consentimiento informado. El presente estudio no generó ningún riesgo sobre los sujetos estudiados ya que se limitó a la recogida de datos de actuaciones realizadas en el contexto de la práctica clínica habitual. En consecuencia, el paciente no percibió ningún riesgo por el análisis de estos datos.

## b. Confidencialidad de los Datos

Los investigadores se comprometieron al cumplimiento de la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal, incluyendo el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo o Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) y con la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tuvieron acceso a los mismos los investigadores y los responsables del análisis de estos. El contenido de las hojas de recogida de datos, así como la base de datos donde se registró la información, fueron codificados y protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, fueron considerados estrictamente confidenciales, no siendo revelados a terceros excepto a los especificados en el párrafo anterior.

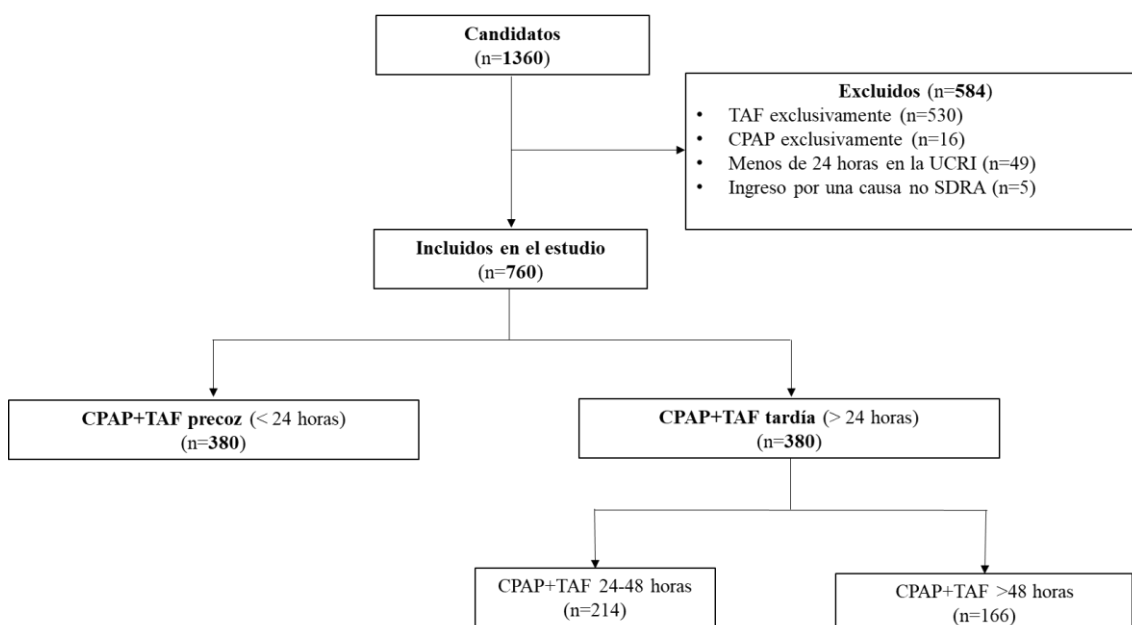
## **8 RESULTADOS**



Entre el 8 de enero de 2021 y el 28 de septiembre de 2021 fueron ingresados 1.360 pacientes en la UCRI del HEEIZ. De estos, 760 cumplían con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, por lo que fueron incluidos de forma consecutiva en el estudio.

Los 760 pacientes fueron divididos en dos grupos en función del momento del inicio de la terapia combinada de CPAP+TAF. 380 pacientes recibieron el tratamiento de CPAP+TAF en las primeras 24 horas de ingreso en UCRI, formando parte del grupo precoz de CPAP+TAF (PCT) mientras que los 380 restantes, que recibieron el tratamiento de CPAP+TAF después de las primeras 24 horas de ingreso en UCRI fueron asignados al grupo tardío de CPAP+TAF (TCT). Específicamente, 214 pacientes recibieron la CPAP+TAF entre 24 y 48 horas tras el ingreso en UCRI mientras que 166 lo recibieron transcurridas más de 48 horas en la UCRI (Figura 9). El mismo número de pacientes en ambos grupos fue completamente coincidental.

**Figura 9. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.**

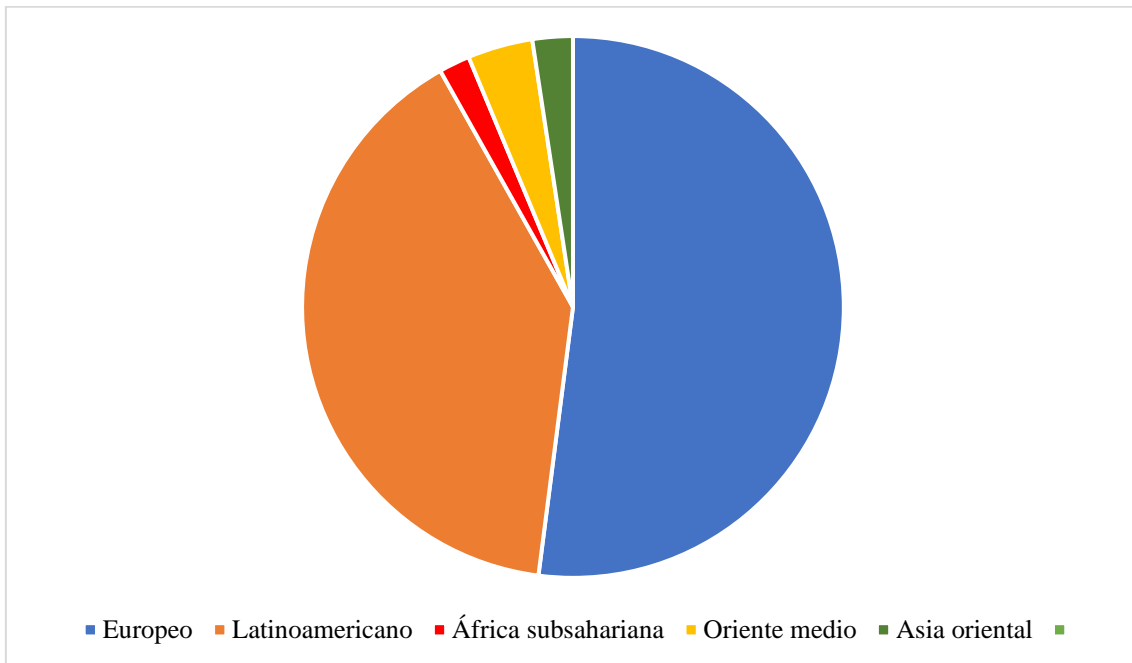


TAF: terapia de alto flujo, CPAP: presión continua en la vía aérea, UCRI: unidad de cuidados respiratorios intermedios, SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

### 8.1 Características basales de la población a estudio

La edad media fue de  $56,5 \pm 12,9$  con un 69,7% de los pacientes con una edad superior a los 50 años. 502 (66,1%) fueron varones, siendo la mayoría de los pacientes, en concreto 481 (63,3%) de origen europeo (Figura 10). Las características sociodemográficas se presentan en la Tabla 4.

**Figura 10. Distribución del origen de los pacientes incluidos en el estudio.**



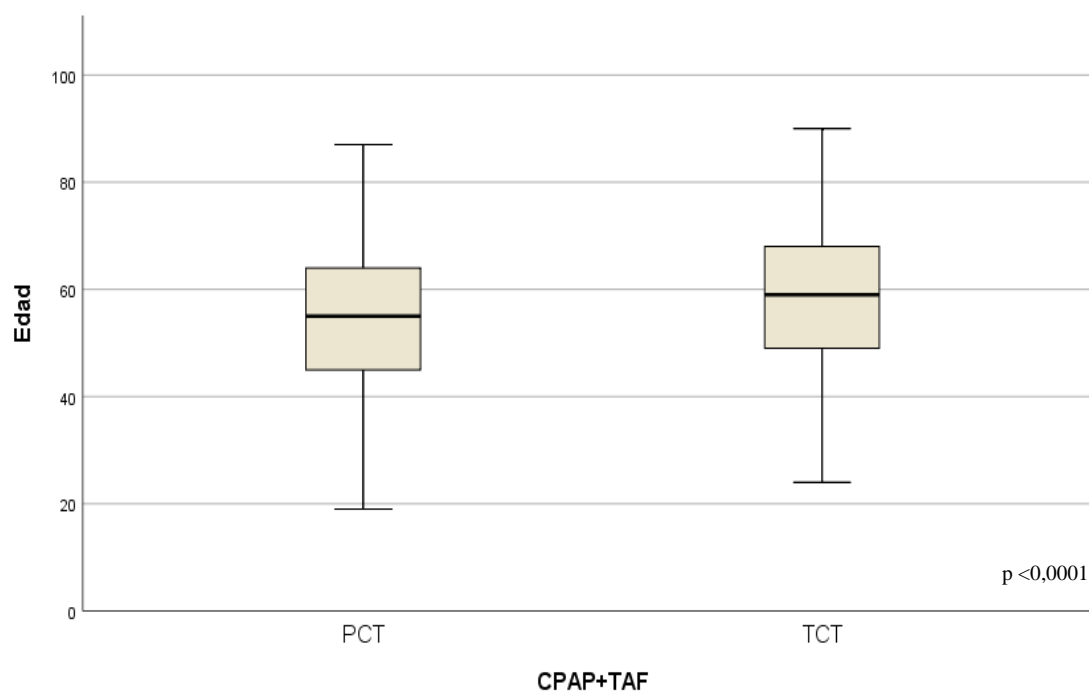
**Tabla 4. Características sociodemográficas.**

Características basales	Todos (n=760)	PCT (n=380)	TCT (n=380)	p-valor
Edad, media (DE)	56,5 (12,9)	54,6 (12,9)	58,4 (12,6)	<0,0001
Edad > 50 años, n (%)	530 (69,7)	246 (64,7)	284 (74,7)	0,002
Sexo, n (%)				0,64
Mujer	258 (33,9)	132 (34,7)	126 (33,2)	
Varón	502 (66,1%)	248 (65,3%)	254 (66,8)	
Origen, n (%)				0,42
Europeo	481 (63,3)	233 (48,4)	248 (51,6)	
Latinoamericano	215 (28,3)	112 (52,1)	103 (47,9)	
África subsahariana	10 (1,3)	5 (50)	5 (50)	
Oriente medio	21 (2,8)	14 (66,7)	7 (33,3)	
Asia oriental	13 (1,7)	5 (38,5)	8 (61,5)	

DE: desviación estándar

En cuanto a los grupos a estudio, se observó que el grupo de tratamiento precoz tuvo una edad media menor en comparación con el grupo tardío ( $54,6 \pm 12,9$  vs  $58,4 \pm 12,6$ ;  $p < 0,0001$ ) (Figura 11), sin diferencias en cuanto al sexo u origen ( $p=0,42$ ).

**Figura 11. Diagrama de cajas de edad por grupos.**

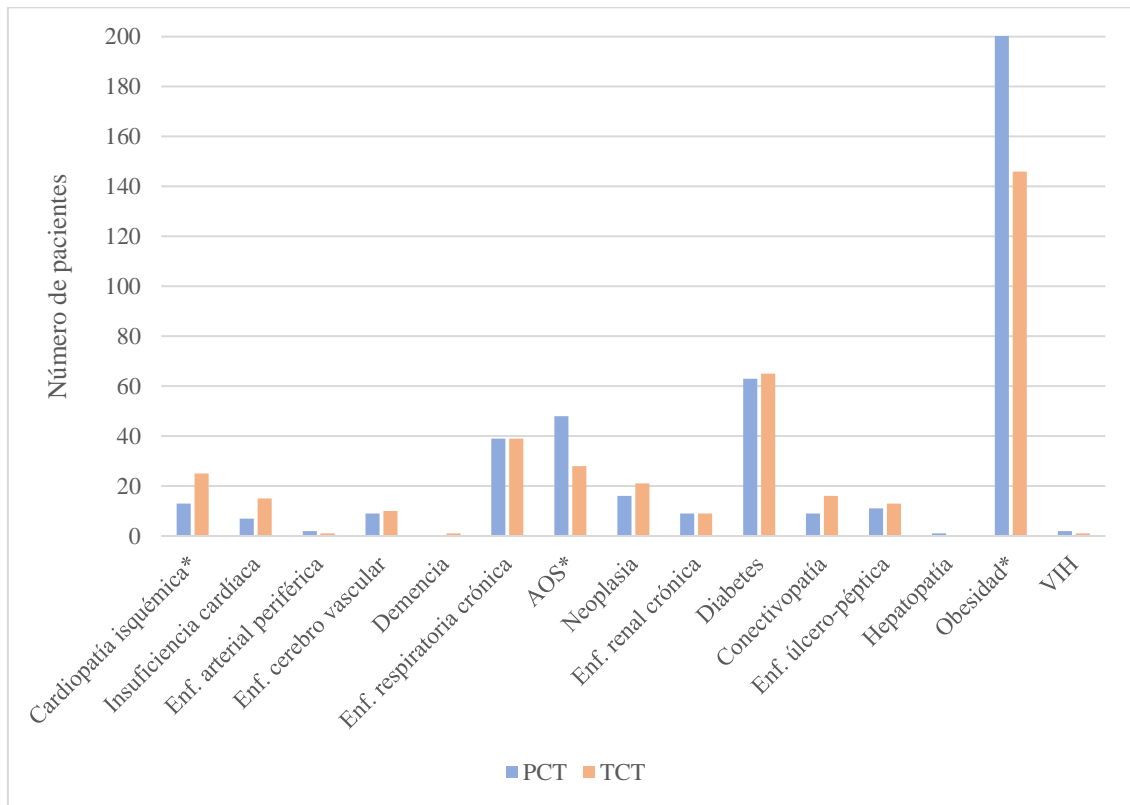


La escala de comorbilidad de Charlson media fue de  $1,99 \pm 1,87$ , siendo las patologías más frecuentes la diabetes (16,8%) y la enfermedad respiratoria crónica (10,3%). Dentro de esta última destaca el asma bronquial con el 13,2% y la EPOC con 10,3%.

Otras comorbilidades documentadas fueron la apnea obstructiva del sueño (AOS) con una prevalencia del 10% y la obesidad con el 46,8%. En la Figura 12 y en la Tabla 5 se desglosan las comorbilidades y la escala de comorbilidad de Charlson de la población y por grupos.

En relación con los grupos de estudio, existen diferencias en la mediana de la escala de Charlson con 1 (RIC 0-3) en el grupo precoz (PCT) y 2 (RIC 1-3) en el grupo tardío (TCT), diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ). Asimismo, se observan diferencias significativas en patologías concretas como la cardiopatía isquémica (PCT 1,8% vs TCT 3,9%;  $p=0,04$ ), AOS (PCT 12,6% vs TCT 7,4%;  $p=0,01$ ) y obesidad (PCT 55,3% vs TCT 38,4%;  $p<0,0001$ ).

**Figura 12. Comorbilidades de los grupos incluidos en el estudio.**



\* diferencia estadísticamente significativa

**Tabla 5. Comorbilidades de los pacientes del estudio.**

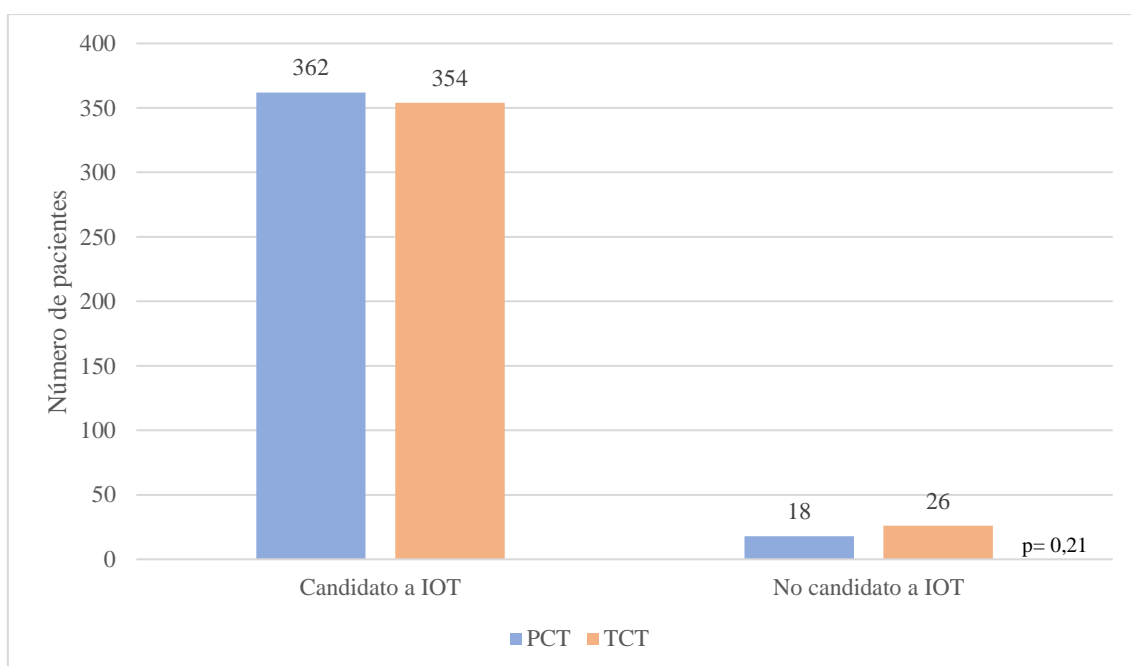
Comorbilidades	Todos (n=760)	PCT (n=380)	TCT (n=380)	p-valor
Cardiopatía isquémica, n (%)	38 (5)	13 (3,4)	25 (6,6)	0,04
Insuficiencia cardíaca, n (%)	22 (2,9)	7 (1,8)	15 (3,9)	0,08
Enf. arterial periférica, n (%)	3 (0,4)	2 (0,5)	1 (0,3)	0,56
Enf. cerebro vascular, n (%)	19 (2,5)	9 (2,4)	10 (2,6)	0,81
Demencia, n (%)	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	0,31
Enf. respiratoria crónica, n (%)	78 (10,3)	39 (10,3)	39 (10,3)	1
AOS, n (%)	76 (10)	48 (12,6)	28 (7,4)	0,01
Neoplasia, n (%)	37 (4,9)	16 (4,2)	21 (5,5)	0,71
Enf. renal crónica, n (%)	18 (2,4)	9 (2,4)	9 (2,4)	1
Diabetes, n (%)	128 (16,8)	63 (16,6)	65 (17,1)	0,22
Conectivopatía, n (%)	25 (3,3)	9 (2,4)	16 (4,2)	0,15
Enf. úlcero-péptica, n (%)	24 (3,2)	11 (2,9)	13 (3,4)	0,67
Hepatopatía, n (%)	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,57
Obesidad, n (%)	356 (46,8)	210 (55,3)	146 (38,4)	<0,0001
VIH, n (%)	3 (0,4)	2 (0,5)	1 (0,3)	0,56
Escala de comorbilidad de Charlson, mediana (RIC)	1,99 (1,8)	1 (0-3)	2 (1-3)	0,003

AOS: apnea obstructiva del sueño, VIH: virus inmunodeficiencia humana, DE: desviación estándar

Como se describió en el protocolo de manejo del paciente en UCRI, al momento del ingreso se valoraba la idoneidad del ingreso en UCI para VMI en caso de deterioro

clínico. En este sentido, 714 pacientes (94,2%) eran candidatos a IOT para VMI, de los cuales 362 (95,3%) pertenecían al grupo PCT y 354 (93,2%) al grupo TCT, sin diferencias significativas ( $p=0,21$ ) (Figura 13). Cuarenta y cuatro pacientes fueron desestimados para IOT en caso de empeoramiento.

**Figura 13. Distribución de candidatos a IOT entre grupos.**



La mediana de días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en el HEEIZ fue 7 (RIC 5 -8), similar entre los grupos de estudio ( $p=0,46$ ). De igual forma no hubo diferencias en la mediana de días hasta el ingreso en UCRI ( $p=0,48$ ) ni en el tiempo desde el requerimiento de una  $FiO_2 >0,5$  hasta el ingreso en UCRI ( $p=0,77$ ). En la Tabla 6 se muestra la cronología de la evolución.

**Tabla 6. Cronología de la COVID-19 en los pacientes del estudio.**

	<b>Todos (n=760)</b>	<b>PCT (n=380)</b>	<b>TCT (n=380)</b>	<b>p-valor</b>
Tiempo entre el inicio de síntomas e ingreso hospitalario (días), mediana (RIC)	7 (5 – 8)	7 (5 – 8)	7 (5 – 8)	0,46
Tiempo entre el inicio de síntomas e ingreso en UCRI (días), mediana (RIC)	9 (7 – 11)	9 (8 – 11)	9 (7 – 11)	0,48
Tiempo entre el inicio de $FiO_2 \geq 0,5$ e ingreso en UCRI (días), mediana (RIC)	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0,77

RIC: rango intercuartílico, UCRI: unidad de cuidados respiratorios intermedios,  $FiO_2$ : fracción inspiratoria de oxígeno

Los síntomas principales fueron la tos (85,8%), fiebre (59,1%) y disnea (58,3%), sin diferencias entre grupos (Tabla 7). A pesar de que el dolor torácico fue un síntoma poco frecuente, si se observaron diferencias entre grupos (PCT 10,5% vs TCT 6%;  $p=0,01$ ).

**Tabla 7. Síntomas al ingreso en UCRI de los pacientes incluidos.**

Síntomas	Todos (n=760)	PCT (n=380)	TCT (n=380)	p-valor
Tos, n (%)	652 (85,8)	329 (86,5)	323 (85)	0,71
Disnea, n (%)	443 (58,3)	229 (60,2)	214 (56,3)	0,46
Fiebre, n (%)	449 (59,1)	233 (61,3)	216 (56,8)	0,45
Anosmia, n (%)	49 (6,9)	31 (8,1)	18 (4,73)	0,06
Dolor torácico, n (%)	63 (8,3)	40 (10,5)	23 (6)	0,01
Cefalea, n (%)	189 (24,9)	98 (25,7)	91 (23,9)	0,6
Gastrointestinal*, n (%)	126 (16,6)	69 (18,1)	57 (15)	0,29

\* Incluye diarrea, dolor abdominal, nauseas.

No se objetivaron diferencias a la exploración respiratoria al ingreso en UCRI, así como en medidas como la relación entre saturación periférica de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ( $SpO_2/FiO_2$ ) ni en la relación entre la presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ ) (Tabla 8).

**Tabla 8. Exploración respiratoria al ingreso en UCRI de los pacientes incluidos.**

	<b>Todos (n=760)</b>	<b>PCT (n=380)</b>	<b>TCT (n=380)</b>	<b>p-valor</b>
Frecuencia respiratoria (rpm), mediana (RIC)	23 (20 – 26)	23 (20 – 27)	22 (20 – 26)	0,12
Dificultad respiratoria, n (%)	392 (52,6)	204 (54,5)	188 (50,7)	0,29
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mediana (RIC)	97 (95 – 108)	97 (95 – 106)	97 (95 – 115)	0,12
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mediana (RIC)	95 (76 – 126)	94 (75 – 124)	95 (76 – 128)	0,78

rpm: respiraciones por minuto, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: saturación periférica de oxígeno/ fracción inspiratoria de oxígeno, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno, RIC: rango intercuartílico

En la analítica sanguínea al ingreso de la población total se observó una tendencia a la linfopenia (650 cel/ $\mu$ L, RIC 480 – 893), elevación de la LDH (407 U/L, RIC 338 – 501) y la PCR (79,7 mg/L, RIC 37,7 – 140). No se observaron diferencias entre grupos (Tabla 9).

**Tabla 9. Parámetros analíticos al ingreso en UCRI de los pacientes incluidos.**

	<b>Todos (n=760)</b>	<b>PCT (n=380)</b>	<b>TCT (n=380)</b>	<b>p-valor</b>
Linfocitos (cel/ $\mu$ L), mediana (RIC)	650 (480 - 893)	660 (490 - 900)	640 (460 - 870)	0,17
Dímero D ( $\mu$ g/mL), mediana (RIC)	620 (410 - 1015)	620 (410 - 1000)	620 (410 - 1047)	0,95
LDH (U/L), mediana (RIC)	407,5 (338,25- 501)	398,5 (341,3- 481,5)	417 (337,3- 520,8)	0,26
PCR (mg/L), mediana (RIC)	79,7 (37,7 - 140,1)	78,8 (39,9 - 139,8)	80,9 (36,1 - 142)	0,80
Ferritina (ng/mL), mediana (RIC)	933,5 (530,2- 1408,2)	890 (460,5 - 1348)	972 (578,8 - 1490)	0,052

RIC: rango intercuartílico, LDH: lactato deshidrogenasa, PCR: proteína c reactiva

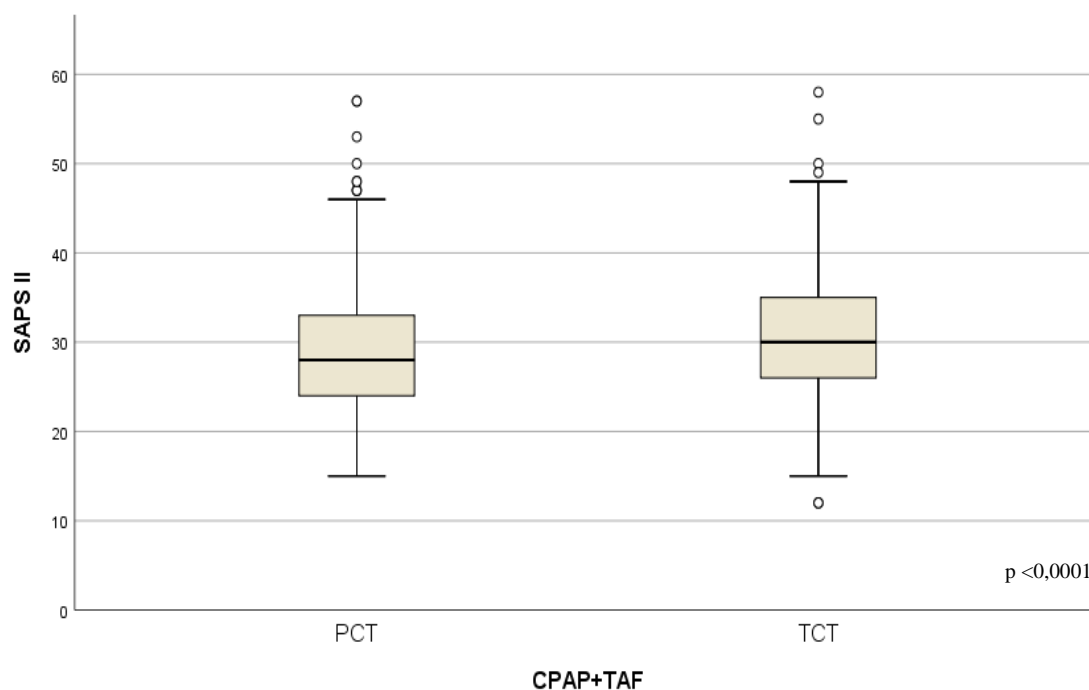
Al ingreso en UCRI se realizaron escalas para estratificar la gravedad clínica. Se utilizó el SOFA (89) y el SAPS-II (90). Se registró un SOFA medio en la población total de 4, con una mortalidad estimada del 8% según estudios de validación (92), así como un SAPS II medio de la población total de 29 con una mortalidad estimada del 10% según estudios de validación (93,94). Entre grupos se evidenció un SAPS II mayor en el grupo TCT (30, RIC 26-35) en comparación con PCT (28, RIC 24-33), diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ), (Tabla 10 y Figura 14).

**Tabla 10. Escalas de gravedad al ingreso en UCRI de los pacientes incluidos en el estudio.**

	Todos (n=760)	PCT (n=380)	TCT (n=380)	p-valor
SOFA, mediana (RIC)	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-4)	0,30
SAPS II, mediana (RIC)	29 (24-34)	28,0 (24-33)	30,0 (26-35)	<0,0001

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score II, RIC: rango intercuartílico.

**Figura 14. Diagrama de cajas de SAPS II por grupos.**



## 8.2 Soporte respiratorio, evolución y complicaciones.

La TAF al ingreso en UCRI fue similar entre ambos grupos (Tabla 11). La mediana del índice de ROX a la hora de ingreso en el grupo PCT fue 4,5 (RIC 3,8-5,4) en comparación con 4,7 (RIC 4-5,6) en el grupo TCT, diferencia no estadísticamente significativa ( $p=0,15$ ) (Figura 15). En ambos grupos se objetivó un incremento del índice de ROX a las 24 horas, 5,5 (RIC 4,2-7,3) en el grupo PCT y 5,5 (RIC 4,5-6,9) en el grupo TCT, nuevamente sin diferencias significativas ( $p=0,61$ ).

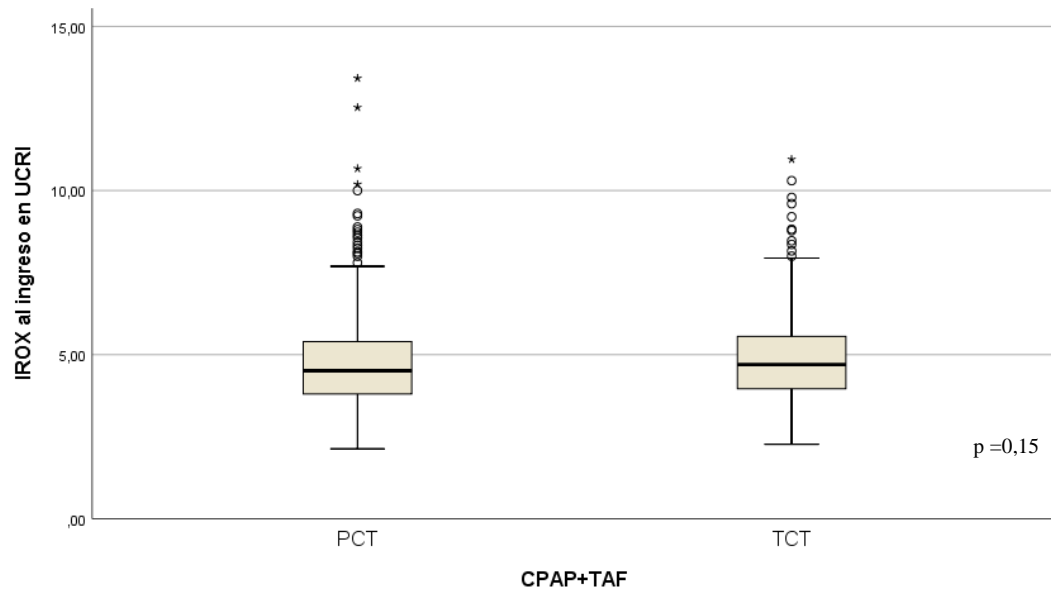
La FR al ingreso en UCRI fue similar en ambos grupos (Figura 16). En el grupo PCT la mediana de FR al ingreso en UCRI fue de 23 (RIC 20-27) con un descenso a las 24 horas a 20 (RIC 18 -24), una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ). En el grupo TCT la mediana de FR al ingreso en UCRI fue de 22 (RIC 20-26) mientras que a las 24 horas fue de 20 (RIC 18 -24), igualmente una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,0001$ ).

**Tabla 11. Parámetros de TAF e IROX al ingreso y a las 24 horas.**

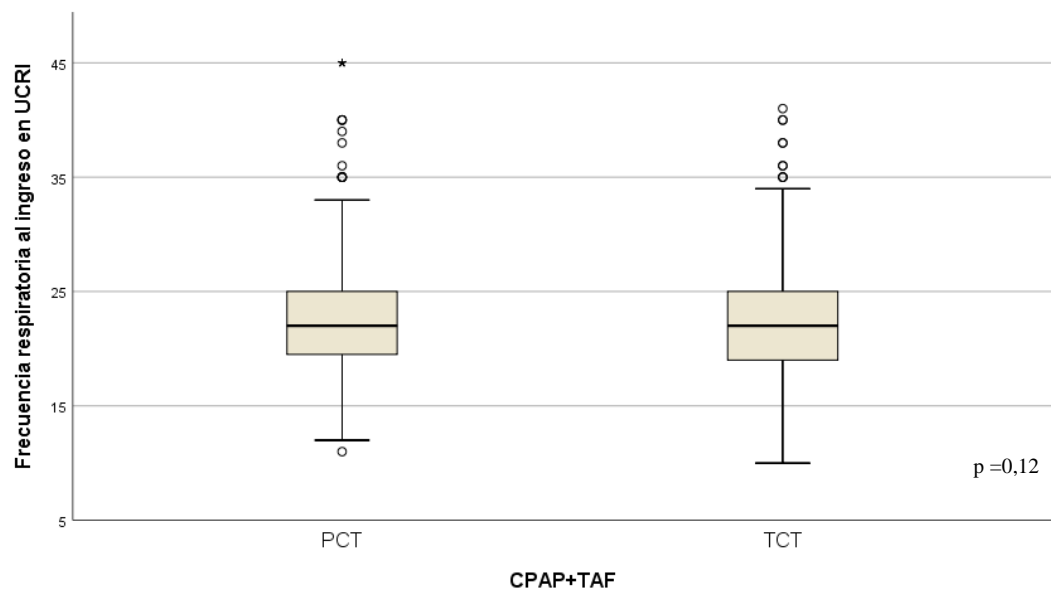
	Todos (n=760)	PCT (n=380)	TCT (n=380)	p-valor
Flujo ingreso (l/min), mediana (RIC)	60 (60 - 60)	60 (60 - 60)	60 (60 - 60)	0,43
FiO <sub>2</sub> , mediana (RIC)	1 (0,9 - 1)	1 (0,9 - 1)	1 (0,8 - 1)	0,06
IROX ingreso, mediana (RIC)	4,6 (3,9 - 5,5)	4,5 (3,8 - 5,4)	4,7 (4 - 5,6)	0,15
IROX a las 24 horas, mediana (RIC)	5,5 (4,3-7,1)	5,5 (4,2-7,3)	5,5 (4,5-6,9)	0,61

IROX: índice de ROX, FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de oxígeno, RIC: rango intercuartílico.

**Figura 15. Diagrama de cajas de IROX por grupos.**



**Figura 16. Diagrama de cajas de FR al ingreso en UCRI por grupos.**



El tratamiento con CPAP se inició con una presión media de 10 cmH<sub>2</sub>O (RIC 8 – 10) en el grupo PCT y de 9 cmH<sub>2</sub>O (RIC 8 – 10) en el grupo TCT (p=0,04). La mediana de FiO<sub>2</sub> global fue 0,9 (RIC 0,8 – 1) sin diferencias entre grupos (p=0,7).

La SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> media al ingreso fue de 98 (RIC 95 – 121) con un incremento a las 24 y 48 horas en ambos grupos, sin diferencias significativas, (p=0,23 y p=0,42, respectivamente) (Tabla 12).

**Tabla 12. Parámetros de CPAP y SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al inicio, 24 y 48 horas.**

	<b>Todos (n=760)</b>	<b>PCT (n=380)</b>	<b>TCT (n=380)</b>	<b>p-valor</b>
Presión inicial de CPAP (cmsH <sub>2</sub> O), mediana (RIC)	10 (8 - 10)	10 (8 - 10)	9 (8 - 10)	0,04
FiO <sub>2</sub> , mediana (RIC)	0,9 (0,8 - 1)	0,9 (0,8 - 1)	0,9 (0,8 - 1)	0,7
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> con CPAP al ingreso, mediana (RIC)	98 (95 - 121)	98 (95 - 121)	98 (95 - 121)	0,38
Presión de CPAP a las 24 horas (cmsH <sub>2</sub> O), mediana (RIC)	10 (8 - 10)	10 (8 - 10)	10 (8 - 10)	0,26
FiO <sub>2</sub> a las 24 horas, mediana (RIC)	0,8 (0,7 - 1)	0,8 (0,7 - 1)	0,8 (0,7 - 1)	0,1
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> con CPAP a las 24 horas, mediana (RIC)	111,5 (95 - 137)	116 (95 - 137)	107 (95 - 136)	0,23
Presión de CPAP a las 48 horas (cmsH <sub>2</sub> O), mediana (RIC)	10 (8 - 10)	10 (8 - 10)	9 (8 - 10)	0,12
FiO <sub>2</sub> a las 48 horas, mediana (RIC)	0,8 (0,6 - 1)	0,8 (0,6 - 1)	0,8 (0,6 - 1)	0,37
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> con CPAP a las 48 horas, mediana (RIC)	121 (96 - 158)	121 (96 - 160)	119 (95 - 158)	0,42

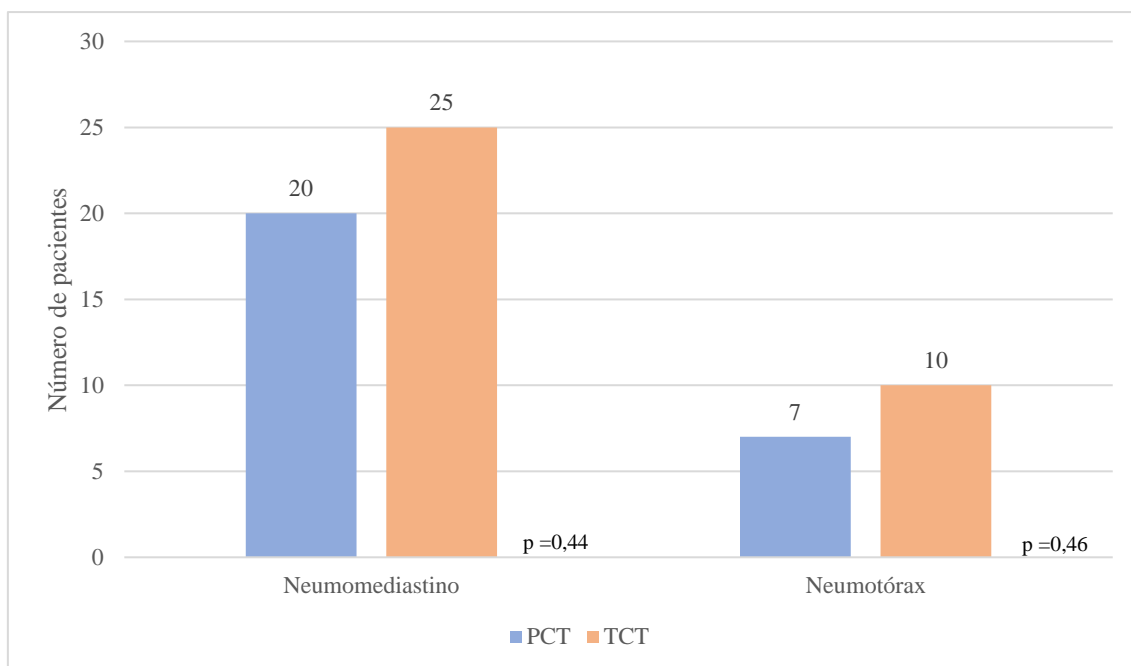
CPAP: presión continua en la vía aérea, FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de oxígeno, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: saturación periférica de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno, RIC: rango intercuartílico.

Dentro de las complicaciones durante el ingreso en UCRI, se objetivaron 45 casos (5,9%) de neumomediastino y 17 (2,2%) de neumotórax, sin diferencias entre grupos (Tabla 13, Figura 17). A pesar de una mayor mortalidad e IOT de los pacientes del grupo TCT en comparación con el grupo PCT, no se encontraron diferencias significativas (Tabla 14).

**Tabla 13. Complicaciones del tratamiento con TRNI durante el ingreso en UCRI.**

	Todos (n=760)	PCT (n=380)	TCT (n=380)	p-valor
Neumomediastino, n (%)	45 (5,9)	20 (5,3)	25 (6,6)	0,44
Neumotórax, n (%)	17 (2,2)	7 (1,8)	10 (2,6)	0,46

**Figura 17. Neumomediastino y neumotórax por grupos.**

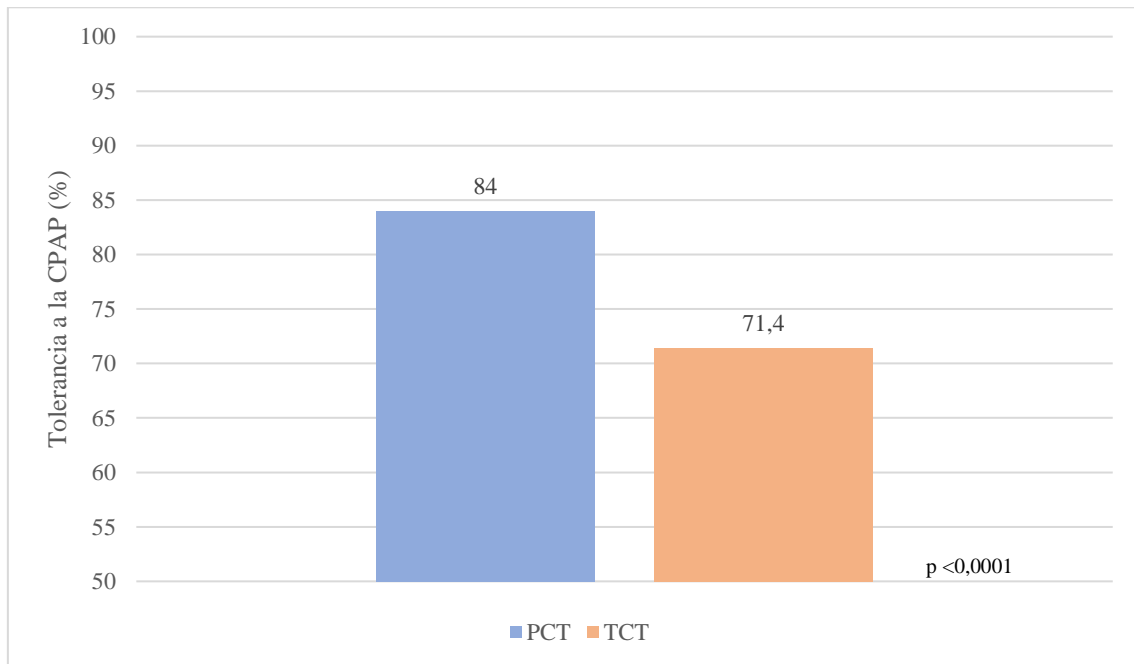


**Tabla 14. Mortalidad a 30 días e IOT en pacientes con neumotórax o neumomediastino.**

<b>Neumomediastino</b>	<b>Todos (n=45)</b>	<b>PCT (n=20)</b>	<b>TCT (n=380)</b>	<b>p-valor</b>
Mortalidad, n (%)	9 (20)	3 (15)	6 (24)	0,35
IOT, n (%)	34 (75,6)	13 (65)	21 (84)	0,13
<b>Neumotórax</b>	<b>Todos (n=17)</b>	<b>PCT (n=7)</b>	<b>TCT (n=10)</b>	<b>p-valor</b>
Mortalidad, n (%)	3 (17,6)	1 (14,3)	2 (20)	0,64
IOT, n (%)	13 (76,5)	6 (85,7)	7 (70)	0,44

La tolerancia a la CPAP, medida por la falta de necesidad de suspender la terapia o agregar medicación para mejorar el cumplimiento, fue superior en el grupo de PCT (84%) en comparación con el grupo TCT (71,4%), diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) (Figura 18).

**Figura 18. Tolerancia a la CPAP entre grupos.**



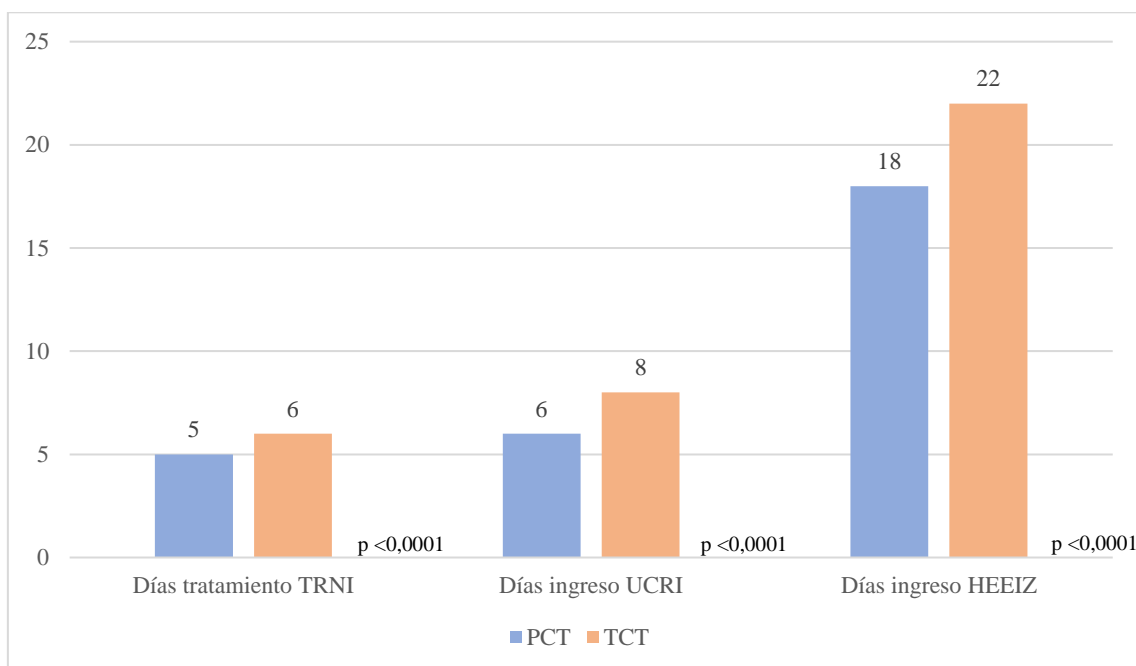
Finalmente, se registró una duración de la TRNI menor en el grupo PCT (5 días, RIC 3 – 7) en comparación con el grupo TCT (6 días, RIC 4 – 9) así como en los días de ingreso en UCRI y en HEEIZ (Tabla 15 y Figura 19).

**Tabla 15. Duración del tratamiento con TRNI, ingreso en UCRI y HEEIZ.**

	<b>Todos (n=760)</b>	<b>PCT (n=380)</b>	<b>TCT (n=380)</b>	<b>p-valor</b>
Duración del tratamiento con TRNI (días), mediana (RIC)	6 (3 – 8)	5 (3 – 7)	6 (4 – 9)	<0,0001
Duración ingreso en UCRI (días), mediana (RIC)	7 (4 – 10)	6 (4 – 9)	8 (5 – 11)	<0,0001
Duración ingreso en HEEIZ (días), mediana (RIC)	20 (14 – 32)	18 (13 – 29)	22 (15 – 36)	<0,0001

TRNI: terapia respiratoria no invasiva, UCRI: unidad de cuidados respiratorios intermedios, HEEIZ: hospital de emergencias Enfermera Isabel Zandal, RIC: rango intercuartílico.

**Figura 19. Duración del tratamiento con TRNI, ingreso en UCRI y HEEIZ.**

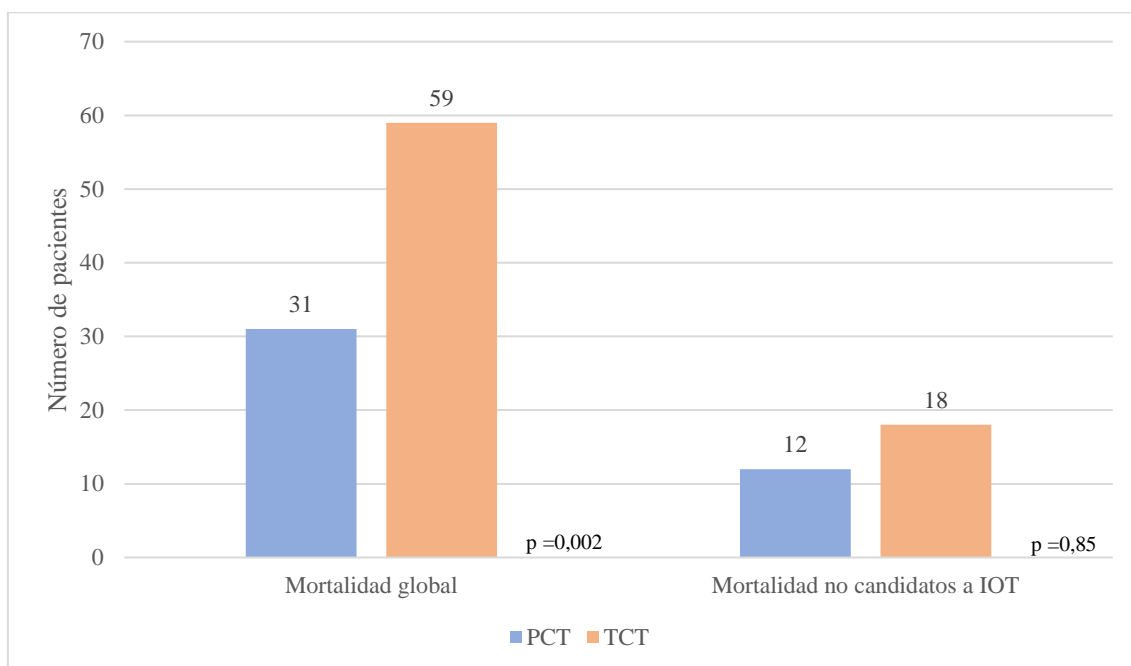


### 8.3 Resultados de las variables principales

#### 8.3.1 Mortalidad

Un total de 90 pacientes (11,8%) fallecieron dentro de los 30 días posteriores al ingreso en UCRI, de los cuales 31 (8,2%) pertenecían al grupo PCT mientras que 59 (15,5%) fueron del grupo TCT, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,002$ ). En el subgrupo de 44 pacientes no candidatos a IOT para VMI, se registró una mortalidad del 68,2% (30 pacientes). No se objetivaron diferencias entre los grupos PCT y TCT ( $p=0,85$ ) (Tabla 16). En la Figura 20 se muestra la mortalidad global y en el subgrupo de no candidatos a IOT.

**Figura 20. Mortalidad global y mortalidad en no candidatos a IOT.**



**Tabla 16. Mortalidad a 30 días global y en los pacientes no candidatos a IOT.**

	Todos (n=760)	PCT (n=380)	TCT (n=380)	p-valor
Mortalidad a 30 días, n (%)	90 (11,8)	31 (8,2)	59 (15,5)	0,002
	No candidatos a IOT (n=44)	PCT (n=18)	TCT (n=26)	p-valor
Mortalidad a 30 días no candidatos a IOT, n (%)	30 (68,2)	12 (66,7)	18 (69,2)	0,85

IOT: intubación orotraqueal

En la Tabla 17 se muestran las características basales y clínicas de los fallecidos candidatos a IOT y en la Tabla 18 las características basales y clínicas de los fallecidos

los no candidatos a IOT. En la Tabla 19 el OR no ajustado de las variables con una  $p < 0,15$  en el análisis univariante entre grupos o que a criterio del investigador pudieran influir en la mortalidad a 30 días.

**Tabla 17. Características basales y clínicas al ingreso en UCRI de los pacientes fallecidos candidatos a IOT.**

	<b>Todos (n=60)</b>	<b>PCT (n=19)</b>	<b>TCT (n=41)</b>	<b>p-valor</b>
Edad, media (DE)	62,7 (10,5)	59,5 (12,6)	64,2 (9,1)	0,1
Varón, n (%)	43 (71,7)	15 (78,9)	28 (68,3)	0,29
Escala comorbilidad de Charlson, media (DE)	2,6 (1,52)	2,11 (1,41)	2,83 (1,53)	0,08
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> al ingreso en UCRI, mediana (RIC)	76 (66,7 – 105)	77 (65 – 103)	75 (67 – 122)	0,88
SAPS II, mediana (RIC)	32 (29 – 39)	29 (25 – 36)	33 (29 – 39,5)	0,14

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno, SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score II, DE: desviación estándar, RIC: rango intercuartílico

**Tabla 18. Características basales y clínicas al ingreso en UCRI de los pacientes fallecidos no candidatos a IOT.**

	<b>Todos (n=30)</b>	<b>PCT (n=12)</b>	<b>TCT (n=18)</b>	<b>p-valor</b>
Edad, media (DE)	78,6 (6,2)	77,5 (7)	79,3 (5,6)	0,44
Varón, n (%)	19 (63,3)	8 (66,7)	11 (61,1)	0,53
Escala comorbilidad de Charlson, media (DE)	5,83 (2,18)	5,83 (2,75)	5,83 (1,79)	1
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> al ingreso en UCRI, mediana (RIC)	89 (71 – 105)	97 (71 -171)	85 (71 – 104,5)	0,64
SAPS II al ingreso en UCRI, mediana (RIC)	41 (37 – 44)	41 (38 – 47)	41,5 (35,7 – 43,2)	0,49

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno, SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score II, DE: desviación estándar, RIC: rango intercuartílico

**Tabla 19. Odds ratio no ajustado para mortalidad a 30 días.**

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p-valor</b>
Edad	1,10	1,07	1,12	<0,0001
Escala de comorbilidad de Charlson	1,56	1,39	1,74	<0,0001
AOS	0,68	0,35	1,32	0,26
Obesidad	1,30	0,83	2,03	0,24
SAPS II al ingreso en UCRI	1,11	1,08	1,15	<0,0001
IROX al ingreso en UCRI	0,88	0,75	1,05	0,16
Presión de CPAP al ingreso en UCRI (cmsH <sub>2</sub> O)	1,25	1,05	1,49	0,01
Duración de la TRNI (días)	0,99	0,95	1,03	0,68
Tolerancia a la CPAP	0,62	0,38	1,02	0,06
Ferritina (ng/mL)	0,691	0,41	1,15	0,15
No candidato a IOT	23,4	11,7	46,58	<0,0001
PCT	0,48	0,30	0,76	0,002
TCT	2,06	1,30	3,27	0,002

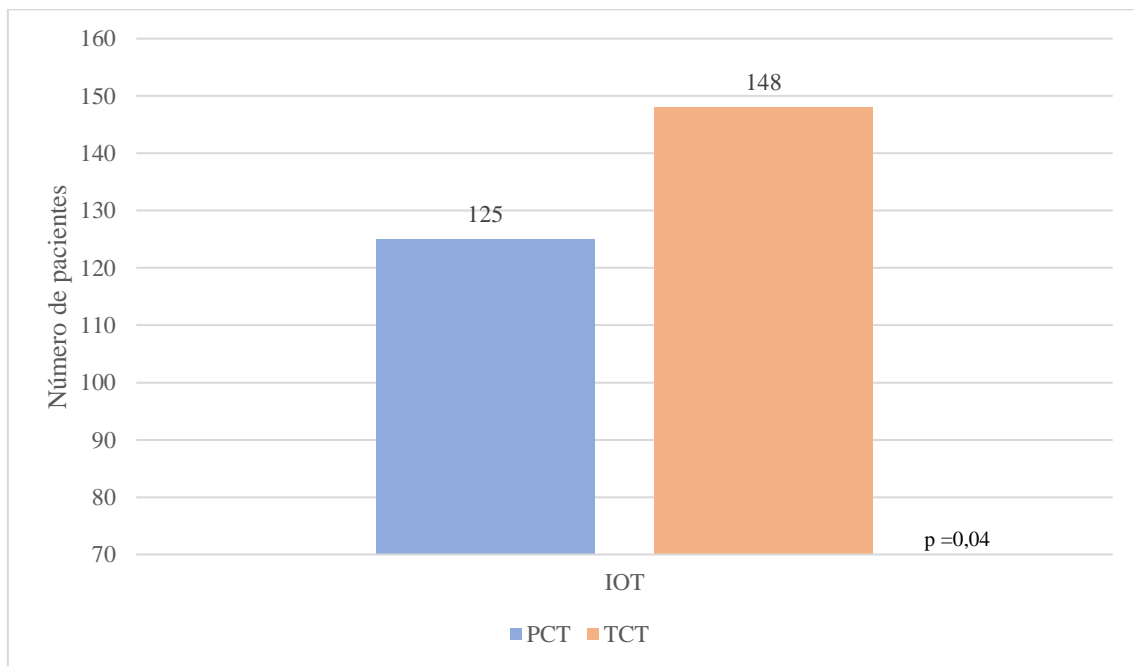
AOS: apnea obstructiva del sueño, SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score II, UCRI: unidad de cuidados intermedios respiratorios, IROX: índice de ROX, CPAP: presión continua en la vía aérea, TRNI: terapia respiratoria no invasiva, IOT: intubación orotraqueal, PCT: CPAP+TAF precoz, TCT: CPAP+TAF tardío

### 8.3.2 Intubación orotraqueal

En el subgrupo de pacientes candidatos a intubación, la tasa global de IOT para VMI fue del 38,1% (273 de 716 pacientes), con diferencias significativas entre PCT y TCT (34,5% vs 41,8%,  $p=0,04$ ) (Figura 21). En la Tabla 20 se describen las características basales y clínicas de los pacientes intubados en ambos grupos.

En la Tabla 21 se muestra el OR no ajustado de las variables con una  $p<0,15$  en el análisis univariante entre grupos o que a criterio del investigador pudieran influir en la IOT.

**Figura 21. IOT entre grupos.**



**Tabla 20. Características basales y clínicas al ingreso en UCRI de los pacientes intubados para VMI.**

	<b>Todos (n=273)</b>	<b>PCT (n=125)</b>	<b>TCT (n=148)</b>	<b>p-valor</b>
Edad, media (DE)	57,2 (11,5)	55,1 (11,5)	59 (11,3)	0,06
Varón, n (%)	193 (70,7)	86 (68,8)	107 (72,3)	0,52
Escala comorbilidad de Charlson, media (DE)	2 (1,69)	2 (1,64)	2,2 (1,71)	0,04
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> al ingreso en UCRI, mediana (RIC)	90 (73 – 124)	88 (75 – 116)	94,5 (72 – 133)	0,54
SAPS II al ingreso en UCRI, mediana (RIC)	30 (24 – 35)	28 (24 – 33)	32 (27 – 35)	0,008

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno, SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score II, DE: desviación estándar, RIC: rango intercuartílico

**Tabla 21. Odds ratio no ajustado para IOT.**

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p-valor</b>
Edad	1,02	1,01	1,03	<0,0001
Escala de comorbilidad de Charlson	1,16	1,05	1,27	0,002
AOS	1,29	0,75	2,20	0,35
Obesidad	0,90	0,66	1,22	0,51
SAPS II al ingreso en UCRI	1,04	1,01	1,06	<0,0001
IROX al ingreso en UCRI	0,82	0,73	0,92	0,001
Presión de CPAP al ingreso en UCRI (cmsH <sub>2</sub> O)	1,24	1,09	1,41	0,001
Duración de la TRNI (días)	0,93	0,89	0,96	<0,0001
Tolerancia a la CPAP	0,60	0,42	0,87	0,007
Ferritina (ng/mL)	1,20	0,864	1,68	0,27
Linfocitos (cel/ $\mu$ L)	0,63	0,46	0,86	0,004
Tiempo entre el inicio de síntomas y el ingreso en UCRI (días)	0,90	0,86	0,95	0,001
PCT	0,73	0,54	0,99	0,04
TCT	1,36	1,007	1,84	0,04

AOS: apnea obstructiva del sueño, SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score II, UCRI: unidad de cuidados intermedios respiratorios, IROX: índice de ROX, CPAP: presión continua en la vía aérea, TRNI: terapia respiratoria no invasiva, PCT: CPAP+TAF precoz, TCT: CPAP+TAF tardío

### 8.3.3 Fracaso clínico

Como se expuso previamente, se creó una variable que englobara el fracaso de la TRNI tanto en pacientes candidatos a IOT como en aquellos con desestimación de la intubación. En el primero de los casos el fracaso de la TRNI estuvo determinado por la IOT para VMI, y en el segundo, por la mortalidad.

Se observó un fracaso clínico del 36,1% en el grupo PCT y 43,7% en el grupo TCT, diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,03$ ).

### 8.4 Análisis multivariado

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística binaria con un “*backward stepwise model*” (modelo paso a paso hacia atrás) con las variables clínicamente relevantes a criterio del investigador y aquellas con una  $p<0,15$ , tanto para la mortalidad a 30 días como para la IOT para VMI.

Las variables de partida en el modelo de mortalidad a 30 días fueron la edad, índice de comorbilidad de Charlson, AOS, obesidad, SAPS II al ingreso en la UCRI, IROX al ingreso en la UCRI, presión de CPAP al ingreso en la UCRI, duración de la TRNI, tolerancia a la CPAP, ferritina, CPAP+TAF precoz o tardía (PCT y TCT). Tras el *backward stepwise modeling*, sólo se consideraron variables predictivas la edad, no ser candidato a IOT, el índice de comorbilidad de Charlson, la presión de la CPAP al ingreso en la UCRI, la duración de la TRNI y la CPAP+TAF tardía (Tabla 22).

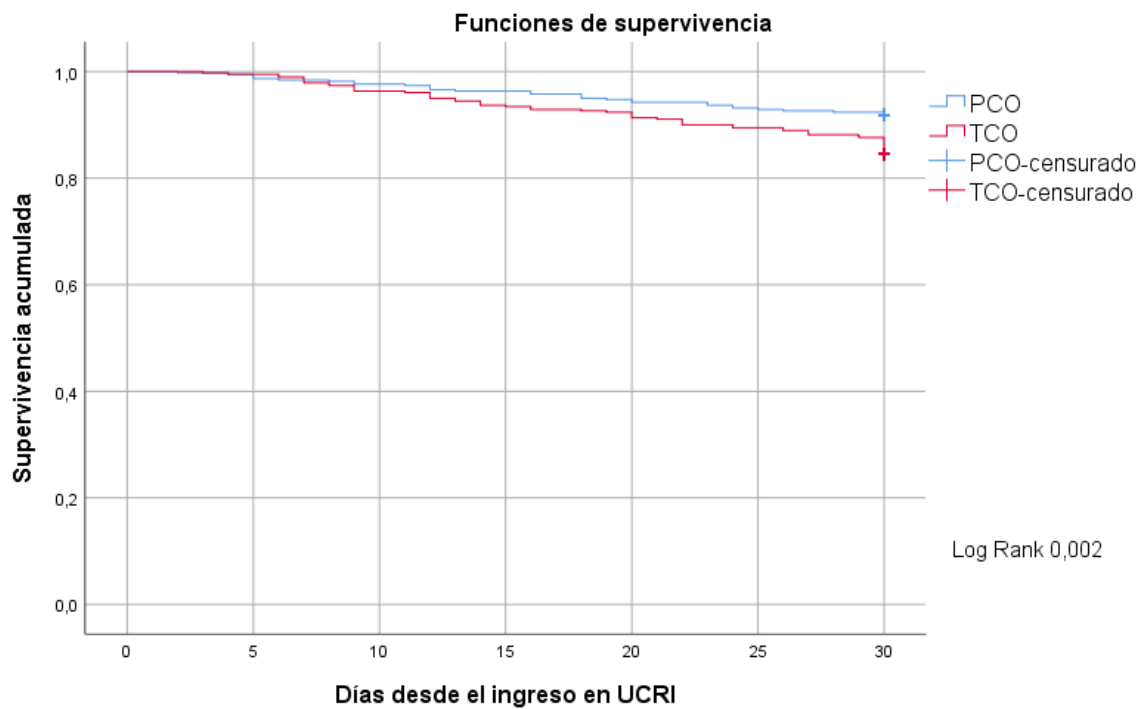
**Tabla 22. Análisis multivariado mediante regresión logística para mortalidad a 30 días del ingreso en UCRI.**

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p-valor</b>
Edad	1,04	1,00	1,07	0,01
SAPS II al ingreso en UCRI	1,04	0,99	1,09	0,06
No candidato a IOT	8,44	3,49	20,4	<0,0001
Presión inicial de CPAP (cmsH <sub>2</sub> O)	1,29	1,04	1,59	0,01
TCT	1,96	1,13	3,37	0,01
Duración de la TRNI (días)	0,95	0,9	1,02	0,05

SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score II, UCRI: unidad de cuidados respiratorios intermedios, CPAP: presión continua en la vía aérea, TCT: grupo tardío CPAP+TAF, TRNI: terapia respiratoria no invasiva, IOT: intubación orotraqueal.

Cabe destacar que la desestimación para la IOT se asoció con 8,4 veces más probabilidad de fallecer durante los 30 días posteriores al ingreso en UCRI (OR 8,44, IC95% [3,49 - 20,4],  $p < 0,0001$ ). De igual forma, el inicio tardío de la CPAP+TAF se presentó con 1,96 veces más probabilidad de mortalidad durante el citado período de tiempo (OR 1,96, IC95% [1,13 – 3,37],  $p = 0,01$ ). En la Figura 22 se muestra el análisis de Kaplan-Meier.

**Figura 22. Análisis de Kaplan-Meier de la probabilidad de mortalidad a 30 días de los grupos.**



PCO: grupo precoz CPAP+TAF, TCO: grupo tardío CPAP+TAF, UCRI: unidad de cuidados intermedios respiratorios.

Las variables de partida en el modelo de IOT fueron la edad, el índice de comorbilidad de Charlson, la AOS, la obesidad, el SAPS II al ingreso en la UCIR, el IROX al ingreso en la UCRI, la presión de la CPAP al ingreso en la UCRI, la duración de la TRNI, la tolerancia a la CPAP, la ferritina, los linfocitos, la CPAP+TAF precoz o tardía (PCT y TCT) y el tiempo de inicio de los síntomas hasta el ingreso en la UCRI. Tras el *backward stepwise modeling*, sólo se consideraron variables predictivas la edad, el índice de comorbilidad de Charlson, la presión de la CPAP al ingreso en la UCRI, la duración de la TRNI, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en la UCRI y la CPAP+TAF tardía (Tabla 23).

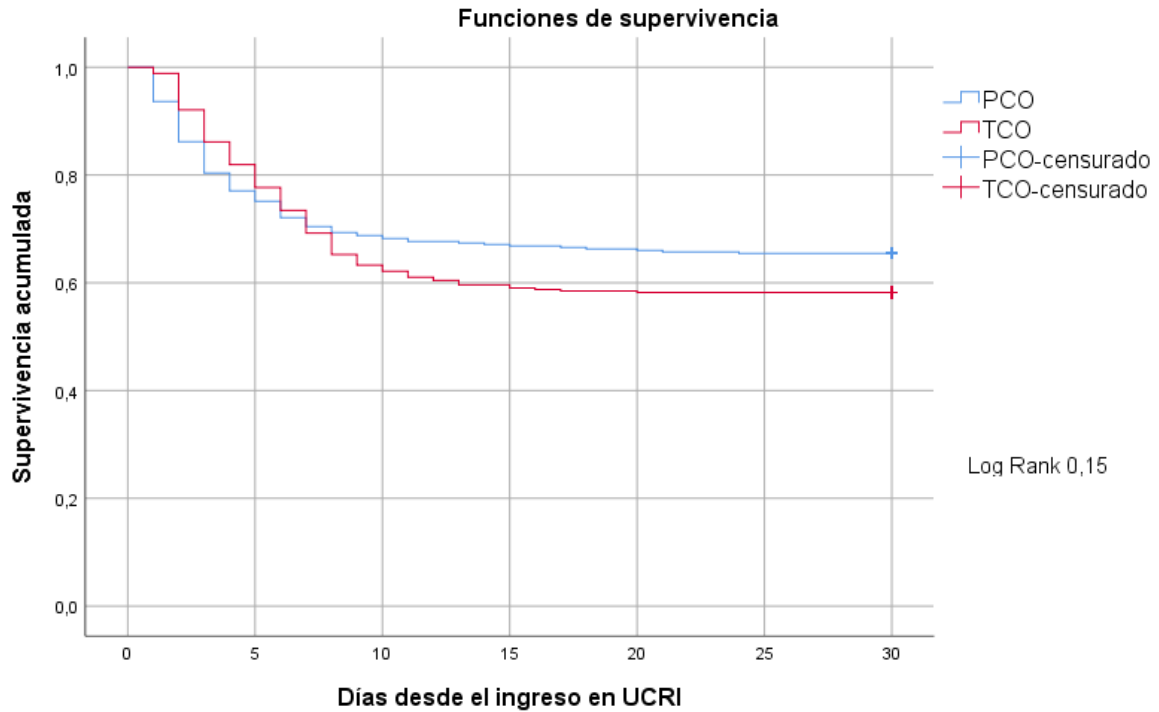
**Tabla 23. Análisis multivariado mediante regresión logística para IOT para VMI.**

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p-valor</b>
IROX al ingreso en UCRI	0,82	0,72	0,86	0,06
SAPS II al ingreso en UCRI	1,02	0,99	1,04	0,09
Presión inicial de CPAP	1,26	1,08	1,48	0,003
TCT	1,48	1,02	2,16	0,03
Duración de la TRNI	0,93	0,89	0,97	0,002

IROX: índice de ROX, SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score II, UCRI: unidad de cuidados respiratorios intermedios, CPAP: presión continua en la vía aérea, TCT: grupo tardío CPAP+TAF, TRNI: terapia respiratoria no invasiva.

Se observó que el inicio tardío de la CPAP+TAF se asoció con 1,48 veces más de probabilidad de ser intubado para ventilación invasiva (OR 1,48, IC95% [1,02 – 2,16],  $p=0,01$ ), mientras que una menor cantidad de días bajo TRNI se asoció con 0,93 veces menos posibilidades de ser intubado (OR 0,93, IC95% [0,89 – 0,97],  $p=0,002$ ). En la figura 23 se muestra el análisis de Kaplan-Meier.

**Figura 23. Análisis de Kaplan-Meier de la probabilidad de IOT para VMI de los grupos.**



PCO: grupo precoz CPAP+TAF, TCO: grupo tardío CPAP+TAF, UCRI: unidad de cuidados intermedios respiratorios.

Finalmente, se creó una variable compuesta donde se incluyó la mortalidad a 30 días en pacientes no candidatos a intubación más IOT para VMI en los pacientes candidatos a intubación denominada fracaso clínico, con la finalidad de valorar la asociación de variables independientes con la probabilidad de fracaso de la TRNI mediante una regresión de Cox.

Se incluyeron las siguientes variables: edad, AOS, obesidad, SAPS II, escala de comorbilidad de Charlson, IROX al ingreso en UCRI, presión inicial de CPAP, tolerancia a la CPAP, días de tratamiento con TRNI e inicio tardío de la CPAP+TAF (TCT).

Los pacientes que recibieron de forma tardía la CPAP+TAF (TCT) obtuvieron un HR superior que los pacientes que recibieron el tratamiento con CPAP+TAF de forma precoz (PCT) (HR 1,29, IC 95% [1,01-1,69], p=0,03). Durante el seguimiento los pacientes tratados de forma precoz redujeron su fracaso un 23% comparados con el tratamiento tardío. Además, se observó que una duración menor de la TRNI, así como una mayor tolerancia al tratamiento actuaron como factores protectores frente al fracaso clínico. La presión inicial del CPAP y la escala de comorbilidad de Charlson se presentaron como factores de riesgo para el fracaso (Tabla 24).

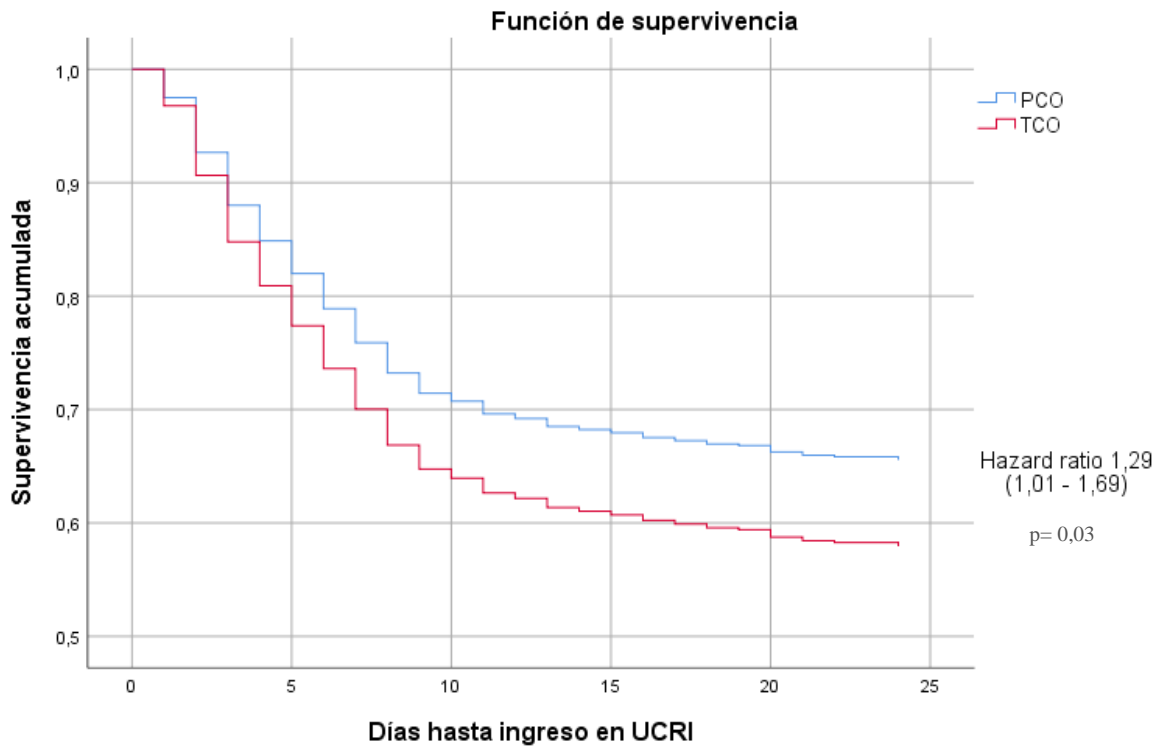
**Tabla 24. Variables incluidas en el modelo de regresión de Cox para el fracaso clínico.**

	HR	IC 95%		p-valor
Escala de comorbilidad de Charlson	1,16	1,10	1,23	<0,0001
IROX al ingreso en UCRI	0,83	0,76	0,91	<0,0001
Presión inicial de CPAP (cmsH <sub>2</sub> O)	1,17	1,06	1,28	0,001
TCT	1,29	1,01	1,64	0,03
Duración de la TRNI (días)	0,89	0,87	0,92	<0,0001
Tolerancia a la CPAP	0,73	0,56	0,95	0,02

IROX: índice de ROX, UCRI: unidad de cuidados respiratorios intermedios, CPAP: presión continua en la vía aérea, TCT: grupo tardío CPAP+TAF, TRNI: terapia respiratoria no invasiva.

En la figura 24 se representa la probabilidad de fracaso clínico de los dos grupos en estudio.

**Figura 24. Probabilidad de fracaso clínico de los grupos a estudio.**



PCO: grupo precoz CPAP+TAF, TCO: grupo tardío CPAP+TAF, UCRI: unidad de cuidados intermedios respiratorios.



## **9 DISCUSIÓN**



En este estudio de cohortes de pacientes con SDRA secundario a COVID-19, la combinación de la CPAP+TAF en las primeras 24 horas del inicio de la TRNI se asoció de forma significativa con una reducción en la tasa de intubación orotraqueal y mortalidad a 30 días en comparación con el inicio tardío.

Al analizar la tasa de mortalidad reportada en los estudios de pacientes con COVID-19 tratados con TRNI se encontró una gran variabilidad, con valores que oscilan entre el 4 y el 75% (95). Esto pudiera explicarse en parte por el diseño de los estudios, en su mayoría retrospectivos, con poblaciones en muchos casos no comparables, con protocolos de atención diferentes y, por supuesto, influida por el nivel de presión asistencial al que fueron sometidos los sistemas sanitarios durante las distintas olas (96,97). No menos importante fue el desarrollo de evidencia científica que permitió mejorar los protocolos de tratamiento, tanto farmacológico como de soporte respiratorio, lo que claramente influyó en la curva de aprendizaje. En la misma línea, la implementación de la vacunación universal contra el COVID-19 tuvo sin lugar a duda una influencia capital en mejorar la evolución de la enfermedad en estos pacientes (98).

A pesar de estas consideraciones, la mortalidad del 8,2% en el grupo PCT del presente estudio es llamativamente baja comparada con publicaciones con un tamaño muestral similar en pacientes tratados con TRNI. En este sentido, estudios como el de Kurtz y col. (99), Wang y col. (100), Bellani y col. (67) o Franco y col. (66) describieron una mortalidad del 22%, 63%, 38% y 30%, respectivamente. Es cierto que el tratamiento con TRNI se basó en el uso en monoterapia con TAF, CPAP o VMNI y nunca en una combinación de terapias.

Aunque numerosas publicaciones han hecho referencia al uso de la CPAP+TAF como alternativa en pacientes con COVID-19 e IRA hipoxémica, no existen datos de su

efectividad sobre todo en cuanto a mortalidad (72,101). A la fecha, el único estudio que ha hecho referencia a mortalidad en pacientes tratados con CPAP+TAF ha sido el de Colaianni-Alfonso y col. que reportó una mortalidad del 20,8% (79). En ese estudio se incluyeron pacientes con una FR >30 rpm, requerimiento de oxígeno superior a 10 L/min y una  $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ . La combinación de la CPAP+TAF se dejaba para aquellos pacientes que persistían con una FR >30 rpm y  $SpO_2 < 94\%$  con una  $FiO_2 > 0,6$  a pesar de un ensayo con TAF en monoterapia. La CPAP se ajustaba a una presión  $10 \pm 2$  cmsH<sub>2</sub>O, con una duración que dependía de la tolerancia a la terapia y del criterio del médico tratante. En comparación con la cohorte de este estudio, no se encontraron grandes diferencias en cuanto a la edad, obesidad y otras comorbilidades, escala SOFA o  $PaO_2/FiO_2$ . Quizás donde si es más notoria la diferencia es en la FR antes de iniciar el soporte respiratorio. En la presente cohorte la mediana de FR fue de 23 rpm (RIC 20-26) frente a la FR de 30 rpm utilizada como punto de corte para iniciar la TRNI en el estudio de Colaianni-Alfonso. Atendiendo a esta variable, que se incrementa conforme empeora la enfermedad, se podría suponer que en el presente estudio se inició el soporte respiratorio en un estadio precoz o quizás menos grave.

Una posible explicación para la menor mortalidad en la cohorte del presente trabajo podría atribuirse a un menor desarrollo de P-SILI. El inicio precoz del soporte respiratorio conseguiría disminuir el tiempo de exposición del pulmón enfermo al impulso respiratorio aumentado, si se interpreta el descenso de la FR en los días siguientes al inicio de la TRNI como una variable subrogada de la disminución del impulso respiratorio. Como se explicó previamente, el incremento de la FR y el VT se encuentran íntimamente relacionados con el desarrollo de P-SILI, conocido también como lesión pulmonar inducida por el esfuerzo (*effort-induced lung injury*). En pulmones lesionados, la heterogeneidad en la aireación pulmonar secundario al proceso inflamatorio produce un

aumento de la tensión y deformación (*stress* y *strain* en la literatura anglosajona) del parénquima pulmonar de la zona de transición entre el tejido sano y enfermo. Sobre este sustrato, la contracción vigorosa y frecuente del diafragma debido a un impulso respiratorio aumentado ocasiona un incremento de la presión transpulmonar, atelectasias y fenómenos de reclutamiento – desreclutamiento (102). Estos cambios, perpetuados en el tiempo, conllevan a la progresión del distrés respiratorio.

En el presente estudio el grupo PCT presentó un mayor descenso de la FR y un incremento superior de la  $SpO_2/FiO_2$  en los días siguientes al inicio de la TRNI en comparación con el grupo TCT. Específicamente, la reducción de la FR en el grupo PCT fue del 13% a las 24 horas en comparación con el descenso del 8% en el grupo TCT. Este descenso de la FR se acompañó de un aumento del 14% de la  $SpO_2/FiO_2$  en el grupo PCT en comparación con el 9% en el grupo TCT en el mismo período de tiempo. Teniendo en cuenta que no hubo grandes diferencias en el tratamiento médico y en los parámetros de la TRNI entre grupos, se entiende que el momento de inicio del soporte pudo haber influido en la disminución de la progresión del P-SILI, como parece intuirse de la mejoría del intercambio gaseoso con un menor esfuerzo respiratorio.

Aunque la hipótesis de la disminución del P-SILI es difícilmente demostrable, debido a que no se contaba con la posibilidad de hacer procedimientos invasivos para la medición de variables como la presión esofágica, que a su vez permite estimar la presión transpulmonar, existen publicaciones que han correlacionado variables no invasivas como la FR con otras como la presión transpulmonar o el *driving pressure*. En este sentido, Weaver y col. desarrollaron un modelo de simulación cardiopulmonar con alteraciones pulmonares compatibles con el COVID-19 para evaluar la mecánica respiratoria a diferentes VT y FR (76). En la Tabla 1 de dicho artículo, se demuestra que a un mismo VT, el incremento de la FR se asoció a un aumento de la presión transpulmonar y del

*driving pressure*, así como un aumento de la SatO<sub>2</sub>. Del mismo modo, se observó una disminución de la distensibilidad. En el presente estudio, la disminución de la FR en los días siguientes al inicio de la TRNI sin un descenso de la SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> como se esperaría por los resultados del estudio de Weaver, podría representar la manifestación clínica de una disminución del impulso respiratorio consecuencia de una mejoría clínica. El inicio precoz del soporte respiratorio combinado podría finalmente traducirse en mejores resultados clínicos, como se observa al comparar el 8,2% de mortalidad en el grupo PCT con el 15,5% en el grupo TCT. Evidentemente, una deficiencia de esta hipótesis es la dificultad para estimar el VT, lo que dificulta saber si la reducción de la FR se acompañó de un descenso del VT. No menos cierto es que con el uso de terapias no invasivas, en el caso del CPAP con sistemas de fuga incorporados, la estimación del VT es difícil y errática.

A pesar de las limitaciones descritas, la FR se presenta como una herramienta útil a la hora de aproximarse a la situación respiratoria, y sobre todo su relación con el impulso respiratorio. Apigo y col. publicaron en el *Critical Care Journal* una escala de dificultad respiratoria basada en la FR, el aleteo nasal, el uso del músculo esternocleidomastoideo y la musculatura abdominal en pacientes con COVID-19 tratados con TRNI en la UCI, siendo la FR la de mayor peso (103). Se observó una relación directamente proporcional entre la FR y la activación de la musculatura accesoria, de modo que a priori una reducción de la FR se traduciría en un menor uso de musculatura accesoria y, por tanto, en un descenso del impulso respiratorio. En la misma línea, Tonelli y col. demostraron que la disminución del impulso respiratorio disminuye la probabilidad de desarrollar un P-SILI, prediciendo el éxito de la TRNI (104). Por último, en pacientes con COVID-19 con insuficiencia respiratoria, Schifino y col. observaron una reducción de la FR y de las

oscilaciones de la presión transesofágica con TAF en comparación con el oxígeno convencional, lo que apoyaría el uso de la TAF en las pausas de CPAP (105).

En los pacientes con fracaso de la TRNI que finalmente fueron sometidos a IOT para VMI, el grupo PCT presentó una mortalidad significativamente menor que el grupo TCT (31,6% frente a 68,4%;  $p=0,01$ ). Quizás esto pueda atribuirse nuevamente al menor desarrollo de P-SILI antes de la IOT y probablemente a una mejor respuesta al tratamiento durante la VMI. Aunque la duración de la TRNI fue diferente entre grupos, concretamente 5 días (RIC 3-7) en el PCT vs 6 días (RIC 4-9) en el TCT,  $p<0,0001$ , lo que podría considerarse un factor de confusión para la mortalidad al traducir un mayor retraso en la IOT como lo demostró Kangelaris y col (56), no se identificó como factor de riesgo de mortalidad en el análisis multivariante, a diferencia del retraso en el inicio de la combinación CPAP+TAF.

Estudios preCOVID como el LUNG SAFE (63) objetivaron una mortalidad del 45,4% en los pacientes sometidos a IOT tras un ensayo con TRNI, describiendo esta terapia como un factor de riesgo para mortalidad con un HR de 1,44 (IC 95% 1.15-1.80). Esta mortalidad es superior al 31,6% registrado en los pacientes sometidos a IOT en el grupo PCT de este trabajo. A priori no son estudios comparables por las diferencias en el SDRA entre COVID-19 y neumonías de otra etiología, pero llama la atención ciertas cuestiones que pudieran explicar estas diferencias. En el LUNG SAFE los pacientes con SDRA grave tratado con TRNI tuvieron una menor PEEP (7  $\text{cmH}_2\text{O} \pm 2$  vs 10  $\text{cmH}_2\text{O} \pm 4$ ,  $p=0,001$ ) y una FR (27  $\pm 6$  vs 23  $\pm 13$ ,  $p=0,001$ ), VT (7,9  $\pm 2,6$  vs 7,4  $\pm 1,9$ ,  $p=0,001$ ) y un volumen minuto (VM) (13,2  $\pm 4,9$  vs 9,9  $\pm 3,1$ ,  $p=0,001$ ) más altos en comparación con VMI, lo que podría orientar a los peores resultados de la TRNI. En el presente estudio el grupo PCT presentó una presión de CPAP (equiparable con la PEEP) de 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  (RIC 8-10) y una FR 23 rpm (RIC 20-27). A la vista de estos resultados, habría que preguntarse

si el uso de presiones superiores a 8 cmsH<sub>2</sub>O y la estabilidad de la mecánica respiratoria durante los descansos de la terapia con presión positiva con la TAF, podrían disminuir el riesgo de mala evolución en caso de producirse el fracaso de la TRNI y finalmente ser necesario la VMI. Estudios futuros podrían ir encaminados a dilucidar estas cuestiones.

Por otro lado, en el subgrupo de pacientes no candidatos a IOT se reportó una mortalidad del 68,2% que se corresponde con lo reportado en otras series, donde oscila entre el 59% y el 81% (106,107). Resulta interesante resaltar que la desestimación para la IOT representa una variable multidimensional, donde influyen la situación basal del paciente, comorbilidades y la reserva funcional ante posibles secuelas tras la IOT. No es de extrañar que los pacientes no candidatos a IOT tengan mayor probabilidad de fallecer en caso de mala evolución de la TRNI por una situación global más precaria.

Como se muestra en la Tabla 19, la desestimación para la IOT y el inicio tardío de la CPAP+TAF fueron las dos variables que más se asociaron con la probabilidad de fallecer en los 30 días de ingreso en la UCRI. Concretamente, los pacientes no candidatos a IOT presentaron 23,4 veces más probabilidad de fallecer en ese período de tiempo (IC 95% 11,7- 46,58). Sin embargo, al hacer ajuste del OR mediante el “*backward stepwise model*” (Tabla 22), se observó una pérdida de la fuerza de asociación de la desestimación de IOT, pasando de un OR de 23,4 a 8,4 (IC 95% 3,49 – 20,4). Probablemente este hallazgo puede atribuirse a la influencia de la edad y comorbilidades sobre la desestimación de IOT al ajustar por estas variables. Al contrario, no se objetivó una caída tan llamativa del OR para mortalidad de la combinación tardía de CPAP+TAF, que pasó de un OR no ajustado de 2,06 (IC 95% 1,30 – 3,27) a un OR ajustado de 1,96 (IC 95% 1,13 – 3,37), por lo que podría interpretarse como una variable menos dependiente de otras como la edad o comorbilidades.

En este momento es importante destacar otros elementos que han podido influir en los resultados de mortalidad pero que difícilmente son ponderables. El tratamiento en un centro monográfico de COVID-19 con recursos y protocolos de actuación específicamente diseñados para la atención de estos pacientes, además de contar con personal en continuo recambio, lo que permitía reducir el impacto del *burnout síndrome* (síndrome del trabajador quemado) (108), pueden haber influido en los resultados y por tanto dificultar su extrapolación.

Por otro lado, no existen estudios que hayan demostrado la utilidad de la CPAP+TAF en la reducción de la tasa de IOT en pacientes con SDRA por COVID-19. Aunque en el estudio de Colaianni-Alfonso y col. (79) se reportó una IOT del 41,6%, el hecho de que la CPAP+TAF se administrara a los pacientes que no respondían a la TAF en monoterapia condiciona un sesgo de selección que limita la interpretación de los resultados. Como se explicó previamente en el análisis de mortalidad de ese estudio, el inicio tardío de la terapia combinada podría reducir el éxito de la TRNI.

Si se evalúa la información publicada fuera del COVID-19, se encuentran algunos estudios interesantes en relación con la IOT en terapias combinadas. Frat y col. llevaron a cabo un estudio en pacientes con IRA de novo donde se aplicaba una estrategia secuencial de sesiones de dos horas de TAF seguido de una hora de VMNI, con la finalidad de alcanzar unas 16 horas de TAF y unas 8 horas de VMNI por día. (109). Dentro de los pacientes incluidos el 82% cumplía criterios de SDRA con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  promedio de 169. Se reportó una tasa de IOT del 35% con una media de 30 horas entre la admisión y la IOT. A pesar de que el confort fue superior durante las sesiones de TAF, ninguno de los pacientes fue intubado por intolerancia a la VMNI. Este dato es llamativo, ya que en la literatura se reporta que hasta el 25% de las IOT por fracaso de la VMNI se deben a intolerancia al dispositivo (110). Esto permite intuir que cualquier estrategia destinada a

mejorar la tolerancia a la TRNI podría jugar un papel importante en los resultados clínicos. En este sentido, Spoletini y col. publicaron un ensayo clínico donde se aleatorizó el soporte respiratorio durante las pausas de VMNI a TAF u OC. Si bien la tasa de IOT no se encontraba entre las variables resultado, se reportó un mayor confort en el grupo tratado con TAF, así como una menor FR y disnea durante los descansos (111).

A pesar de la mejor tolerancia a la TAF, el tratamiento con presión positiva se presenta como la piedra angular en la reducción de la IOT. El estudio de Thille y col. parece apoyar esta aseveración (112). Aunque este ensayo clínico se diseñó para una situación clínica diferente a la que se analiza en la presente tesis, concretamente comparó el efecto de la TAF en monoterapia versus la VMNI+TAF en la tasa de reintubación de pacientes con alto riesgo de fracaso tras la extubación, se pudo observar como la VMNI+TAF redujo la tasa de reintubación un 7,4% en comparación con la TAF en monoterapia, manteniéndose la tendencia tanto en pacientes con IRA hipoxémica como hipercápnica.

Aunque algunos resultados parecieran apoyar el ensayo con terapias de presión positiva en pacientes con SDRA por COVID-19, todavía existe la tendencia a extrapolar resultados de otros grandes estudios previos a la pandemia a la práctica clínica actual. Como se mencionó en la introducción, estudios como el de Thille y col. (62) y el ensayo clínico de Frat y col. (64) presentaron resultados que relegaron el uso de la VMNI en pacientes con SDRA por la mayor tasa de IOT y mortalidad. Cabe destacar que en estos estudios existen consideraciones que podrían explicar los peores resultados de estas terapias. Concretamente, en el estudio de Thille y col. aunque la VMNI fue aplicada en sesiones intermitentes un mínimo de seis horas al día, los pacientes en los que falló la VMNI tenían una menor PEEP ( $4,4 \text{ cmsH}_2\text{O} \pm 1.3$  vs  $4,8 \text{ cmsH}_2\text{O} \pm 1.0$ ,  $p=0.01$ ) y peor tolerancia (19% vs 7%,  $p=0,049$ ). En el estudio de Frat y col. es llamativa la mayor mortalidad de la VMNI en comparación con el OC. Aunque no hacen referencia a una

posible explicación para estos datos, sí que intuyen que la aplicación de la VMNI pudiera haber aumentado la incidencia de daño pulmonar inducido por la ventilación (VILI por sus siglas en inglés). En el protocolo del estudio se establece una PEEP en VMNI que oscilaría entre 2-10 cmsH<sub>2</sub>O y un VT entre 7-10 ml/Kg, sin embargo, en el artículo no se hace referencia a la PEEP media, VT o FR como para justificar el VILI como causante de estos hallazgos. Además, aunque existían unos criterios de IOT preestablecidos, al ser un ensayo abierto el grupo control en tratamiento con OC pudiera haber tenido criterios más laxos a la hora de proceder a la IOT evitando un retraso de la VMI, como lo demuestra la media de horas entre la aleatorización y la IOT (15 horas en OC vs 27 horas en VMNI). Nuevamente ensayos clínicos pragmáticos diseñados para clarificar estas cuestiones son bienvenidos.

Retomando el presente estudio, se encontró una menor tasa de IOT en el grupo PCT en comparación con el grupo TCT (34,5% vs 41,8%;  $p=0,045$ ), sin que se objetivaran diferencias en herramientas predictoras de fracaso de la TAF como el índice de ROX (91) o en los parámetros de la presión de CPAP o FR (Tabla 8 y 10). Sin embargo, si se encontraron diferencias en la tolerancia a la TRNI, presentando una tolerancia del 84% en el grupo PCT en comparación con el 71,4% del grupo TCT, diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,0001$ ).

Spoletini y col. (111) demostraron una mayor comodidad y tolerabilidad de la combinación de VMNI con pausas de TAF en comparación con las pausas de OC. Se observó un número significativamente menor de acontecimientos adversos, como sequedad de nariz y boca, irritación ocular y dificultad para comer en el grupo de TAF. La intolerancia a la CPAP en la presente cohorte, entendida como la necesidad de interrumpir la CPAP debido a efectos adversos (el flujo o presión mal tolerados, disnea, tos, etc.), fue casi el doble en el grupo TCT a pesar de la mediana de uso de más de 5 días

en ambos grupos. Probablemente el uso precoz de la presión positiva en una situación estable podría ayudar al paciente a acostumbrarse de forma menos traumática a la interfaz y a los parámetros configurados que al iniciarla en respuesta a un deterioro clínico. Además, la pausa de CPAP con TAF no sólo puede disminuir el número de acontecimientos adversos relacionados con la presión positiva, sino que también puede aplicarse para la alimentación y la hidratación, las sesiones de fisioterapia, la comunicación con los familiares, etc.

Al evaluar el OR no ajustado se observó como el inicio tardío de la CPAP+TAF presentó 1,36 veces mayor probabilidad de IOT (IC 95% 1,007 – 1,84) mientras que la tolerancia al dispositivo se presentó como un factor protector. Al ajustar el OR por otras variables se observó un discreto incremento de la probabilidad de IOT (OR 1,48 IC 95% 1,02 – 2,16)

Estudios como el publicado por Liu y col. (113) diseñados con la finalidad de identificar las variables asociadas con una mayor probabilidad de fracaso de la TRNI, reportaron que una mayor edad, un mayor número de comorbilidades y otras variables como una frecuencia cardíaca aumentada, el uso de drogas vasopresoras o una menor puntuación en la escala de Glasgow se asociaban con el fracaso de la TRNI tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Otra cohorte de pacientes con COVID-19 tratados con TRNI demostró como el SOFA, usado como predictor de gravedad al ingreso, y las comorbilidades según la escala de Charlson se asociaban con un mayor riesgo de mortalidad (114). En este sentido, el número de comorbilidades destaca como uno de los principales factores de riesgo a la hora de predecir el fallo de la TRNI (115,116). En los pacientes subsidiarios de IOT del presente estudio, se encontró que una mayor edad, la presencia de múltiples comorbilidades medida por la escala de Charlson, una mayor gravedad según la escala de SAPS II, una presión al inicio de la CPAP más alta y el inicio

tardío de la combinación de la CPAP+TAF se asociaron con una mayor probabilidad de IOT en el análisis univariante. Tras el análisis multivariado solo la presión de la CPAP al inicio del tratamiento y el comienzo tardío de la CPAP+TAF se asociaron con una mayor probabilidad de IOT. Previamente se han esgrimido las hipótesis que podrían relacionar el inicio tardío de la CPAP+TAF con la mayor probabilidad de IOT y mortalidad. En el caso de la presión de la CPAP al inicio de la TRNI se observó como una mayor presión se asociaba con peores resultados. Se considera que esto podría estar relacionado con un sesgo de selección debido a que los pacientes más graves probablemente recibieron mayores presiones de CPAP al ingreso en UCRI sin que fuera suficiente para prevenir el fracaso de la TRNI y finalmente la IOT y/o mortalidad.

Por otro lado, es interesante la ausencia de las comorbilidades como factor de riesgo para el fracaso de la TRNI en la presente cohorte. Esto podría deberse a que la mediana del índice de Charlson obtenida en este estudio fue inferior a la publicada en otros de los citados previamente, lo que podría suponer una menor gravedad basal y por tanto una menor influencia en los resultados. Además, es llamativa la ausencia de enfermedades como la obesidad o el AOS como factores de riesgo para el fallo de la TRNI, a pesar de la relevancia objetivada en otras publicaciones (117–120). Esto podría deberse a que tanto la obesidad como el AOS fueron considerados en este estudio como criterios para el inicio precoz de la CPAP+TAF, por lo que estos pacientes podrían haberse beneficiado de la presión positiva prácticamente desde el ingreso en la UCRI y por tanto haber reducido su influencia sobre el fracaso de la TRNI.

Por último, como se comentó previamente, la desestimación para la IOT se presentó como la variable asociada con un mayor riesgo de fracaso de la TRNI en este subgrupo de pacientes. Ramirez y col. (121) reportaron en pacientes tratados con VMNI como techo terapéutico, como la mayor edad, la presencia de más comorbilidades, la peor tolerancia

al soporte respiratorio y el aumento de la PEEP se asociaban con un mayor riesgo de fracaso de la VMNI y mortalidad. Aunque la fragilidad no fue una variable registrada en el presente estudio, su posible asociación con la desestimación de la IOT podría haber influido en la peor tasa de éxito en estos pacientes. Estudios que han utilizado índices para cuantificar el nivel de fragilidad, apuntan a la importancia de su valoración en pacientes en tratamiento con TRNI (122).

El tiempo de estancia tanto en la UCRI como en hospitalización fue inferior en el grupo PCT en comparación con el grupo TCT (Tabla 15), en parte atribuible a la menor tasa de intubación y mejor tolerancia a la TRNI. Si se analiza la estancia hospitalaria en el grupo PCT en comparación con otros estudios, se observa que la mediana de 18 días (RIC 13-29) fue similar a lo publicado por Perkins y col. (69) con una media de 16,4 días (DE 15,5), o el grupo COVID-ICU (123) con una mediana de 23 días (RIC 12-39) o el estudio de Grieco y col. (71) con una mediana en el grupo de VMNI de 21 días (RIC 14-30) y 22 en el grupo de TAF (RIC 13-44). Al contrario, los días de hospitalización son superiores a los presentados por Ospina y col. (70) con una mediana de 12 días (RIC 9-20). Por otro lado, comparar la estancia en UCRI con otros estudios se presenta más complicado debido a que la mayoría de los trabajos fueron desarrollados en UCI, unidades que por su complejidad y procedimientos inherentes no son equiparables con unidades de intermedios.

Se han descrito múltiples complicaciones asociadas al uso de las TRNI en pacientes agudos, sobre todo en aquellos tratados con CPAP o VMNI, destacando las relacionadas con el fracaso de la terapia (inadecuado intercambio gaseoso, dificultades en la retirada de la TRNI, IOT), alteraciones hemodinámicas, mal manejo de secreciones e infecciones, complicaciones relacionadas con la interfaz o presiones y/o flujos (124). Algunas de estas

ya han sido consideradas en apartados de este estudio como la intolerancia al dispositivo, IOT, etc.

Dentro del COVID-19 llama la atención la incidencia superior del neumomediastino y/o neumotórax en comparación con la población general. Concretamente, se han reportado incidencias en pacientes tratados con TRNI que varían entre el 4,74% de Rajdev y col (125) hasta el 10,5% reportado por Simioli y col. (126), en todo caso inferiores a las objetivadas en pacientes bajo VMI que oscilan entre el 14,7% y el 33,3% (127,128). En este sentido, Muhammad y col. (129) describieron un OR de 6,4 (IC 95% 2,5-16,6) en pacientes que recibieron CPAP en comparación con el OR de 9,8 (IC 95% 3,7-27,8) en aquellos tratados con VMI. Sobre el sustrato de un parénquima pulmonar afectado por el COVID-19, con eventos de trombosis microvascular, inflamación intersticial y daño endotelial, se ha planteado el efecto Macklin como una posible etiología (130). Se basa en la ruptura alveolar por un aumento del gradiente alveolo-intersticial, con disección aérea a través del tejido broncoalveolar y finalmente la extensión de este al intersticio y mediastino (131). Este fenómeno, descrito incluso en pacientes en ventilación espontánea, podría potenciarse por el uso de terapias de presión positiva, tanto invasiva como no invasiva (132).

En el presente estudio, la incidencia de neumomediastino fue 5,3% en el grupo PCT vs 6,6% en el TCT, sin diferencias entre grupos ( $p=0,44$ ), mientras que el neumotórax se identificó en el 1,8% del grupo PCT vs el 2,6% del grupo TCT, nuevamente sin diferencias ( $p=0,46$ ). Aunque no se observaron diferencias entre grupos, quizás por el tamaño muestral, pareciera identificarse una menor incidencia de barotrauma en el grupo PCT. Lo mismo sucede al analizar la mortalidad e IOT en este grupo de pacientes con barotrauma, donde se encontraron diferencias en valores absolutos a favor del grupo PCT pero no significativas (Tabla 14). Esta aparente ventaja del grupo PCT sobre el TCT

podría deberse a que el inicio precoz del soporte combinado disminuye el riesgo de desarrollo de un P-SILI en ventilación espontánea bajo soporte respiratorio (133).

### **Limitaciones y fortalezas**

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, debido a su carácter observacional, sólo se pueden mostrar asociaciones y no causalidad. Además, no se pudo contar con un grupo control debido al colapso sanitario, sobre todo durante las primeras olas de la pandemia. Debido a esto, es imposible descartar que algunos pacientes no hubieran precisado de IOT o fallecido aun sin ser tratados con TRNI o el desenlace del tratamiento en monoterapia con CPAP o TAF. Por otro lado, el sesgo de selección claramente limita la interpretación de los datos. A pesar de las consideraciones previas, cabe destacar que los dos grupos a estudio eran homogéneos en cuanto a los principales predictores de gravedad con una evolución de la enfermedad similar, recibiendo el mismo tratamiento y soporte respiratorio, con la única diferencia radicada en el distinto momento de inicio de CPAP+TAF. De todas formas, para reducir la influencia de los factores de confusión, se desarrolló un modelo multivariante para mitigar el efecto de estos sesgos sobre los resultados. En segundo lugar, su naturaleza unicéntrica limita la extrapolación de los resultados. Además, la disponibilidad de dispositivos puede ser una limitación para realizar esta estrategia de TRNI en otros centros. En tercer lugar, como no se recogió información sobre el estado de vacunación durante el periodo de estudio, es imposible evaluar su influencia en los resultados (98). Por último, el protocolo de tratamiento en la UCRI no permitió realizar comparaciones con la CPAP o la TAF en monoterapia, por lo que es imposible llegar a conclusiones sobre la superioridad de las terapias. Sin embargo, este estudio también tiene algunas fortalezas. En primer lugar, tras la revisión bibliográfica, se trata del mayor estudio de cohortes realizado hasta la fecha de pacientes con SDRA por COVID-19 tratados con una combinación de terapias respiratorias. En

segundo lugar, a pesar del uso generalizado de la CPAP+TAF en la práctica clínica y de que es mencionado en muchas publicaciones, aún no se han comunicado resultados para variables relevantes como la mortalidad o la IOT. En tercer lugar, estos resultados pueden ayudar a desarrollar estudios de mayor solidez científica para demostrar la utilidad potencial de esta estrategia en el SDRA no COVID-19.



## **10 CONCLUSIONES**



1. El inicio de la CPAP+TAF en las primeras 24 horas de ingreso en la UCRI se asoció con una disminución de la mortalidad a 30 días en pacientes con SDRA secundario al COVID-19.
2. No hubo diferencias en la mortalidad a 30 días de pacientes con SDRA secundario al COVID-19 no candidatos a IOT entre el inicio de la CPAP+TAF en las primeras 24 horas de ingreso en la UCRI o posterior a este período.
3. Los factores de riesgo asociados con la mortalidad a 30 días de pacientes con SDRA secundario al COVID-19 fueron la desestimación para IOT, el inicio de la CPAP+TAF después de 24 horas del ingreso en UCRI, una mayor edad y la pauta de mayores presiones al inicio de la CPAP.
4. El inicio de la CPAP+TAF en las primeras 24 horas de ingreso en la UCRI se asoció con una disminución en la tasa de IOT en pacientes con SDRA secundario al COVID-19.
5. Los factores de riesgo asociados con IOT de pacientes con SDRA secundario al COVID-19 fueron el inicio de la CPAP+TAF después de 24 horas del ingreso en UCRI y la pauta de mayores presiones al inicio de la CPAP. La menor duración de la TRNI se asoció con un menor riesgo de IOT.
6. El inicio de la CPAP+TAF en las primeras 24 horas de ingreso en la UCRI se asoció con una mejor tolerancia a la CPAP en pacientes con SDRA secundario al COVID-19.
7. El inicio de la CPAP+TAF en las primeras 24 horas de ingreso en la UCRI se asoció con menos días de ingreso en UCRI y en hospitalización en pacientes con SDRA secundario al COVID-19.
8. No hubo diferencias en la tasa de neumotórax o neumomediastino en pacientes con SDRA secundario al COVID-19 entre el inicio de la CPAP+TAF en las primeras 24 horas de ingreso en la UCRI o posterior a este período.



## **11 REFERENCIAS**



1. McIntosh K, Perlman S. Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015;1928-1936.e2.
2. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155-70.
3. Payne S. Family Coronaviridae. *Viruses.* 2017;149-58.
4. Stadler K, Massignani V, Eickmann M, Becker S, Abrignani S, Klenk HD, et al. SARS — beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol.* 2003;1(3):209-18.
5. Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med.* diciembre de 2004;10(S12):S88-97.
6. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. *Clin Microbiol Rev.* octubre de 2007;20(4):660-94.
7. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2020;395(10229):1063-77.
8. Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Transmisión de SARS-CoV-2 [Internet]. [citado 12 de mayo de 2022]. Disponible en:  
[https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210507\\_TRANSMISION.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210507_TRANSMISION.pdf)

9. Zhang YZ, Holmes EC. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell*. abril de 2020;181(2):223-7.
10. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 6 de octubre de 2020;1-14.
11. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. abril de 2020;5(4):536-44.
12. He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. *J Med Virol*. 9 de junio de 2020;10.1002/jmv.26041.
13. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation report – 22 [Internet]. [citado 13 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2)
14. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report – 51 [Internet]. [citado 12 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)
15. Informe COVID-19. N° 8\_11marzo2020\_ISCIII.pdf [Internet]. [citado 13 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/En>

fermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20N%C2%BA%208\_11marzo2020\_ISCIII.pdf

16. Coronavirus (COVID-19) - 14 de marzo 2020 | DSN [Internet]. [citado 13 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-covid-19-14-marzo-2020>
17. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. BOE numero 67 de 14 de marzo de 2020 [Internet]. [citado 13 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2020/03/14/463/dof/spa/pdf>
18. 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 Engl J Med. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
19. Ministerio de Sanidad. Estadística de Centros Sanitarios de Atención Especializada. Hospitales y Centros sin Internamiento. Año 2019 [Internet]. [citado 13 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/TablasSIAE2019/Tablas\\_Nacionales.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/TablasSIAE2019/Tablas_Nacionales.pdf)
20. Ritter M, Ott DVM, Paul F, Haynes JD, Ritter K. COVID-19: a simple statistical model for predicting intensive care unit load in exponential phases of the disease. Sci Rep. diciembre de 2021;11(1):5018.
21. Carrillo Hernandez-Rubio J, Sanchez-Carpintero Abad M, Yordi Leon A, Doblare Higuera G, Garcia Rodriguez L, Garcia Torrejon C, et al. Outcomes of an intermediate respiratory care unit in the COVID-19 pandemic. PLoS One. 16 de diciembre de 2020;15(12):e0243968.

22. Suarez-Cuartin G, Gasas M, Bermudo G, Ruiz Y, Hernandez-Argudo M, Marin A, et al. Clinical Outcomes of Severe COVID-19 Patients Admitted to an Intermediate Respiratory Care Unit. *Front Med (Lausanne)*. 1 de julio de 2021;8:711027.
23. Scala R. Respiratory High-Dependency Care Units for the burden of acute respiratory failure. *European Journal of Internal Medicine*. junio de 2012;23(4):302-8.
24. Masa JF, Patout M, Scala R, Winck JC. Reorganizing the respiratory high dependency unit for pandemics. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2 de diciembre de 2021;15(12):1505-15.
25. 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. *Archivos de Bronconeumología*. marzo de 2022;58(3):284-6.
26. Laorden D, Gholamian-Ovejero S, Terán-Tinedo JR, Lorente-González M, Cano-Sanz E, Ortega-Fraile MÁ, et al. Clinical Findings and Outcomes From Subjects With COVID-19 Pneumonia in an Intermediate Respiratory Care Unit. *Respiratory Care*. 1 de enero de 2023;68(1):67-76.
27. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 11 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
28. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Situación actual Coronavirus [Internet]. [citado 14 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>

29. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 25 de agosto de 2020;324(8):782.
30. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 16 de junio de 2020;52(6):910-41.
31. 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. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
32. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239.
33. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 10 de febrero de 2016;19(2):181-93.
34. Qin R, He L, Yang Z, Jia N, Chen R, Xie J, et al. Identification of Parameters Representative of Immune Dysfunction in Patients with Severe and Fatal COVID-19 Infection: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 18 de enero de 2022;1-33.
35. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 16 de junio de 2020;11:1446.

36. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med.* enero de 2021;176:106239.
37. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* mayo de 2020;39(5):405-7.
38. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* [Internet]. 20 de junio de 2012 [citado 23 de mayo de 2022];307(23). Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669>
39. Burki TK. Coronavirus in China. *Lancet Respir Med.* marzo de 2020;8(3):238.
40. 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;395(10223):507-13.
41. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care.* 6 de mayo de 2020;24:198.
42. Tomaszefski JF. PULMONARY PATHOLOGY OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. *Clinics in Chest Medicine.* septiembre de 2000;21(3):435-66.
43. García-Prieto E, Amado-Rodríguez L, Albaiceta GM. Monitorización de la mecánica respiratoria en el paciente ventilado. *Medicina Intensiva.* enero de 2014;38(1):49-55.
44. Bain W, Yang H, Shah FA, Suber T, Drohan C, Al-Yousif N, et al. COVID-19 versus Non–COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: Comparison of

- Demographics, Physiologic Parameters, Inflammatory Biomarkers, and Clinical Outcomes. *Annals ATS*. julio de 2021;18(7):1202-10.
45. Fusina F, Albani F, Crisci S, Morandi A, Tansini F, Beschi R, et al. Respiratory system compliance at the same PEEP level is similar in COVID and non-COVID ARDS. *Respir Res*. 2022;23:7.
  46. 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*. junio de 2020;46(6):1099-102.
  47. Carteaux G, Parfait M, Combet M, Haudebourg AF, Tuffet S, Mekontso Dessap A. Patient-Self Inflicted Lung Injury: A Practical Review. *J Clin Med*. 21 de junio de 2021;10(12):2738.
  48. 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*. junio de 2020;46(6):1099-102.
  49. Munshi L, Mancebo J, Brochard LJ. Noninvasive Respiratory Support for Adults with Acute Respiratory Failure. Hardin CC, editor. *N Engl J Med*. 3 de noviembre de 2022;387(18):1688-98.
  50. Hess DR. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation and Ventilator-Associated Pneumonia. *RESPIRATORY CARE*. 2005;50(7).
  51. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, Spinelli E, Patel BK, Thille AW, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med*. agosto de 2021;47(8):851-66.

52. Khan W, Safi A, Muneeb M, Mooghal M, Aftab A, Ahmed J. Complications of invasive mechanical ventilation in critically ill Covid-19 patients - A narrative review. *Annals of Medicine & Surgery* [Internet]. agosto de 2022 [citado 29 de mayo de 2023];80. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1016/j.amsu.2022.104201>
53. Loss SH, de Oliveira RP, Maccari JG, Savi A, Boniatti MM, Hetzel MP, et al. The reality of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(1):26-35.
54. Liu J, Duan J, Bai L, Zhou L. Noninvasive Ventilation Intolerance: Characteristics, Predictors, and Outcomes. *Respiratory Care*. 1 de marzo de 2016;61(3):277-84.
55. Cammarota G, Simonte R, De Robertis E. Comfort During Non-invasive Ventilation. *Front Med (Lausanne)*. 24 de marzo de 2022;9:874250.
56. Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, Janz DR, Hanjing Z, Matthay MA, et al. Timing of Intubation and Clinical outcomes in Adults with ARDS. *Crit Care Med*. enero de 2016;44(1):120-9.
57. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Devices. *Respir Care*. junio de 2019;64(6):735-42.
58. Brochard L, Adler D, Luiz Cordioli R, Evangelia A. Noninvasive ventilation. En: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine 2 / Ed-in-chief: V Courtney Broaddus. 6. ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2016. p. 1778-93.
59. Ambrosino N. Rationale of Noninvasive Ventilation. En: Noninvasive Mechanical Ventilation: Theory, Equipment, and Clinical Applications. 2nd ed. 2016. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2016. p. 3-6.

60. Mosier JM, Sakles JC, Whitmore SP, Hypes CD, Hallett DK, Hawbaker KE, et al. Failed noninvasive positive-pressure ventilation is associated with an increased risk of intubation-related complications. *Ann Intensive Care*. diciembre de 2015;5(1):4.
61. Hraiech S, Alingrin J, Dizier S, Brunet J, Forel JM, La Scola B, et al. Time to Intubation Is Associated with Outcome in Patients with Community-Acquired Pneumonia. Tang JW, editor. *PLoS ONE*. 19 de septiembre de 2013;8(9):e74937.
62. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit Care*. 2013;17(6):R269.
63. 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*. enero de 2017;195(1):67-77.
64. 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*. 4 de junio de 2015;372(23):2185-96.
65. Trentini F, Marziano V, Guzzetta G, Tirani M, Cereda D, Poletti P, et al. The pressure on healthcare system and intensive care utilization during the COVID-19 outbreak in the Lombardy region: a retrospective observational study on 43,538 hospitalized patients. *Am J Epidemiol*. 15 de octubre de 2021;kwab252.
66. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J*. noviembre de 2020;56(5):2002130.

67. Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, Antolini L, Borelli M, De Giacomo F, et al. Noninvasive Ventilatory Support of Patients with COVID-19 outside the Intensive Care Units (WARd-COVID). *Annals ATS*. junio de 2021;18(6):1020-6.
68. Vaschetto R, Barone-Adesi F, Racca F, Pissaia C, Maestroni C, Colombo D, et al. Outcomes of COVID-19 patients treated with continuous positive airway pressure outside the intensive care unit. *ERJ Open Res*. enero de 2021;7(1):00541-2020.
69. 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*. 8 de febrero de 2022;327(6):546.
70. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Álvarez F, Álvarez-Saa T, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 7 de diciembre de 2021;326(21):2161.
71. 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*. 4 de mayo de 2021;325(17):1731.
72. Raouf S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Prone in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *Chest*. noviembre de 2020;158(5):1992-2002.

73. Hess DR. Patient-Ventilator Interaction During Noninvasive Ventilation. *Respiratory Care*. 1 de febrero de 2011;56(2):153-67.
74. Roy B, Cordova FC, Travaline JM, D'Alonzo GE, Criner GJ. Full Face Mask for Noninvasive Positive-Pressure Ventilation in Patients With Acute Respiratory Failure. :9.
75. Liu J, Duan J, Bai L, Zhou L. Noninvasive Ventilation Intolerance: Characteristics, Predictors, and Outcomes. *Respiratory Care*. 1 de marzo de 2016;61(3):277-84.
76. Weaver L, Das A, Saffaran S, Yehya N, Scott TE, Chikhani M, et al. High risk of patient self-inflicted lung injury in COVID-19 with frequently encountered spontaneous breathing patterns: a computational modelling study. *Ann Intensive Care*. 13 de julio de 2021;11:109.
77. Jones L, Nightingale R, Burhan H, Jones G, Barber K, Bond H, et al. Is continuous positive airway pressure therapy in COVID-19 associated with an increased rate of pulmonary barotrauma? *ERJ Open Res*. 25 de octubre de 2021;7(4):00886-2020.
78. Marti S, Carsin AE, Sampol J, Pallero M, Aldas I, Marin T, et al. Higher mortality and intubation rate in COVID-19 patients treated with noninvasive ventilation compared with high-flow oxygen or CPAP. *Sci Rep*. 20 de abril de 2022;12:6527.
79. Colaianni-Alfonso N, Montiel G, Castro-Sayat M, Siroti C, Laura Vega M, Toledo A, et al. Combined Noninvasive Respiratory Support Therapies to Treat COVID-19. *Respir Care*. diciembre de 2021;66(12):1831-9.
80. Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramírez MT, Acosta Gutiérrez CM, Calderón-Alcalá M, López-Riolobos C, et al. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidis Res Med [Internet]*. 16 de

septiembre de 2020 [citado 21 de mayo de 2023];15. Disponible en:  
<https://mrmjournal.org/mrm/article/view/693>

81. 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*. 14 de octubre de 2020;15(10):e0240645.
82. Gómez CC, Rodríguez ÓP, Jiménez JFM, Fernández JG, Perales JMC, Heili-Frades SB, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2♦,♦♦.
83. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. marzo de 2020;8(3):267-76.
84. McBane RD, Torres Roldan VD, Niven AS, Pruthi RK, Franco PM, Linderbaum JA, et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. noviembre de 2020;95(11):2467-86.
85. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 21 de octubre de 2020;NEJMoa2028836.

86. Cismaru CA, Cismaru GL, Nabavi SF, Ghanei M, Burz CC, Nabavi SM, et al. Multiple potential targets of opioids in the treatment of acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *J Cell Mol Med.* enero de 2021;25(1):591-5.
87. Lewis K, Piticar J, Chaudhuri D, Basmaji J, Fan E, Møller MH, et al. Safety and Efficacy of Dexmedetomidine in Acutely Ill Adults Requiring Noninvasive Ventilation. *Chest.* junio de 2021;159(6):2274-88.
88. Kaur R, Vines DL, Mirza S, Elshafei A, Jackson JA, Harnois LJ, et al. Early versus late awake prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. *Crit Care.* 17 de septiembre de 2021;25:340.
89. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* julio de 1996;22(7):707-10.
90. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 22 de diciembre de 1993;270(24):2957-63.
91. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard JD, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *Journal of Critical Care.* octubre de 2016;35:200-5.
92. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 10 de octubre de 2001;286(14):1754.

93. Beck DH, Smith GB, Pappachan JV, Millar B. External validation of the SAPS II, APACHE II and APACHE III prognostic models in South England: a multicentre study. *Intensive Care Med.* febrero de 2003;29(2):249-56.
94. Lucena JF, Alegre F, Martinez-Urbistondo D, Landecho MF, Huerta A, García-Mouriz A, et al. Performance of SAPS II and SAPS 3 in Intermediate Care. Androulakis IP, editor. *PLoS ONE.* 9 de octubre de 2013;8(10):e77229.
95. Weerakkody S, Arina P, Glenister J, Cottrell S, Boscaini-Gilroy G, Singer M, et al. Non-invasive respiratory support in the management of acute COVID-19 pneumonia: considerations for clinical practice and priorities for research. *The Lancet Respiratory Medicine.* febrero de 2022;10(2):199-213.
96. Alqahtani JS, Mendes RG, Aldhahir A, Rowley D, AlAhmari MD, Ntoumenopoulos G, et al. Global Current Practices of Ventilatory Support Management in COVID-19 Patients: An International Survey. *J Multidiscip Healthc.* 18 de noviembre de 2020;13:1635-48.
97. Haldane V, De Foo C, Abdalla SM, Jung AS, Tan M, Wu S, et al. Health systems resilience in managing the COVID-19 pandemic: lessons from 28 countries. *Nat Med.* junio de 2021;27(6):964-80.
98. Teran-Tinedo JR, Gonzalez-Rubio J, Najera A, Castany-Faro A, Contreras M de las N, Garcia IM, et al. Clinical characteristics and respiratory care in hospitalized vaccinated SARS-CoV-2 patients. *eClinicalMedicine.* junio de 2022;48:101453.
99. Kurtz P, Bastos LSL, Dantas LF, Zampieri FG, Soares M, Hamacher S, et al. Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months. *Intensive Care Med.* 2021;47(5):538-48.

100. Wang JG, Liu B, Percha B, Pan S, Goel N, Mathews KS, et al. Cardiovascular Disease and Severe Hypoxemia Are Associated With Higher Rates of Noninvasive Respiratory Support Failure in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. *Crit Care Explor.* 24 de febrero de 2021;3(3):e0355.
101. Winck JC, Ambrosino N. COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: Every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. *Pulmonology.* julio de 2020;26(4):213-20.
102. Cruces P, Retamal J, Hurtado DE, Erranz B, Iturrieta P, González C, et al. A physiological approach to understand the role of respiratory effort in the progression of lung injury in SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 10 de agosto de 2020;24:494.
103. 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.* diciembre de 2020;24(1):477.
104. 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.* 15 de agosto de 2020;202(4):558-67.
105. Schifino G, Vega ML, Pisani L, Prediletto I, Catalanotti V, Comellini V, et al. Effects of non-invasive respiratory supports on inspiratory effort in moderate-severe COVID-19 patients. A randomized physiological study. *Eur J Intern Med.* junio de 2022;100:110-8.
106. Holm N, Israelsen SB, Lund TT, Kristiansen KT, Krogh-Madsen R, Benfield T, et al. High mortality among patients with severe COVID-19 and Do Not Intubate orders.

107. Medrinal C, Gillet A, Boujibar F, Dugernier J, Zwahlen M, Lamia B, et al. Role of Non-Invasive Respiratory Supports in COVID-19 Acute Respiratory Failure Patients with Do Not Intubate Orders. *JCM*. 24 de junio de 2021;10(13):2783.
108. Ruiz-Fernández MD, Ramos-Pichardo JD, Ibáñez-Masero O, Cabrera-Troya J, Carmona-Rega MI, Ortega-Galán ÁM. Compassion fatigue, burnout, compassion satisfaction and perceived stress in healthcare professionals during the COVID-19 health crisis in Spain. *Journal of Clinical Nursing*. noviembre de 2020;29(21-22):4321-30.
109. Frat JP, Brugiere B, Ragot S, Chatellier D, Veinstein A, Goudet V, et al. Sequential Application of Oxygen Therapy Via High-Flow Nasal Cannula and Noninvasive Ventilation in Acute Respiratory Failure: An Observational Pilot Study. *Respir Care*. febrero de 2015;60(2):170-8.
110. Antonelli 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\*: *Critical Care Medicine*. enero de 2007;35(1):18-25.
111. Spoletini G, Mega C, Pisani L, Alotaibi M, Khoja A, Price LL, et al. High-flow nasal therapy vs standard oxygen during breaks off noninvasive ventilation for acute respiratory failure: A pilot randomized controlled trial. *Journal of Critical Care*. diciembre de 2018;48:418-25.
112. Thille AW, Muller G, Gacouin A, Coudroy R, Decavèle M, Sonnevile R, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Oxygen With Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen Alone on Reintubation Among Patients at High Risk

- of Extubation Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 15 de octubre de 2019;322(15):1465.
113. 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*. marzo de 2021;3(3):e166-74.
114. López-Padilla D, Terán Tinedo JR, López-Martín S, Caballero Segura FJ, Gallo González V, Recio Moreno B, et al. Todos los caminos llevan a Roma: resultados de las terapias respiratorias no invasivas aplicadas en un centro terciario sin Unidad de Cuidados Intermedios durante la pandemia de COVID-19. *Open Respiratory Archives*. enero de 2021;3(1):100081.
115. 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*. noviembre de 2001;27(11):1718-28.
116. Raboni SM, Neves VC, Silva RM, Breda GL, Ceregato AC, Broza TP, et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in Patients With COVID-19: Predictive Response Factors. *Respir Care*. noviembre de 2022;67(11):1443-51.
117. Kasarabada A, Barker K, Ganoë T, Clevenger L, Visco C, Gibson J, et al. How long is too long: A retrospective study evaluating the impact of the duration of noninvasive oxygenation support strategies (high flow nasal cannula & BiPAP) on mortality in invasive mechanically ventilated patients with COVID-19. *PLoS One*. 16 de febrero de 2023;18(2):e0281859.
118. Lemyze M, Courageux N, Maladobry T, Arumadura C, Pauquet P, Orfi A, et al. Implications of Obesity for the Management of Severe Coronavirus Disease 2019

Pneumonia. Crit Care Med. 26 de mayo de 2020;10.1097/CCM.0000000000004455.

119. Rögnvaldsson KG, Eyþórsson ES, Emilsson ÖI, Eysteinsdóttir B, Pálsson R, Gottfreðsson M, et al. Obstructive sleep apnea is an independent risk factor for severe COVID-19: a population-based study. *Sleep*. 17 de noviembre de 2021;zsab272.
120. Huang Y, Chen D, Fietze I, Penzel T. Obstructive Sleep Apnea with COVID-19. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1384:281-93.
121. Ramirez GA, Bozzolo EP, Gobbi A, Castelli E, Centurioni C, DI Meo M, et al. Outcomes of noninvasive ventilation as the ceiling of treatment in patients with COVID-19. *Panminerva Med*. diciembre de 2022;64(4):506-16.
122. Damanti S, Ramirez GA, Bozzolo EP, Da Prat V, Di Lucca G, Di Terlizzi G, et al. Frailty as a predictor of mortality in COVID-19 patients receiving CPAP for respiratory insufficiency. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(4):945-9.
123. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):60-73.
124. Gay PC. Complications of Noninvasive Ventilation in Acute Care. *RESPIRATORY CARE*. 2009;54(2).
125. Rajdev K, Spanel AJ, McMillan S, Lahan S, Boer B, Birge J, et al. Pulmonary Barotrauma in COVID-19 Patients With ARDS on Invasive and Non-Invasive Positive Pressure Ventilation. *J Intensive Care Med*. septiembre de 2021;36(9):1013-7.

126. Simioli F, Annunziata A, Polistina GE, Coppola A, Di Spirito V, Fiorentino G. The Role of High Flow Nasal Cannula in COVID-19 Associated Pneumomediastinum and Pneumothorax. *Healthcare (Basel)*. 22 de mayo de 2021;9(6):620.
127. Belletti A, Todaro G, Valsecchi G, Losiggio R, Palumbo D, Landoni G, et al. Barotrauma in Coronavirus Disease 2019 Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation: A Systematic Literature Review\*. *Crit Care Med*. marzo de 2022;50(3):491-500.
128. Kahn MR, Watson RL, Thetford JT, Wong JI, Kamangar N. High Incidence of Barotrauma in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019. *J Intensive Care Med*. junio de 2021;36(6):646-54.
129. Muhammad AI, Mehta M, Shaw M, Hussain N, Joseph S, Vancheeswaran R. Incidence and Clinical Features of Pneumomediastinum and Pneumothorax in COVID-19 Pneumonia. *J Intensive Care Med*. agosto de 2022;37(8):1015-8.
130. Maccarrone V, Liou C, D'souza B, Salvatore MM, Leb J, Belletti A, et al. The Macklin effect closely correlates with pneumomediastinum in acutely ill intubated patients with COVID-19 infection. *Clin Imaging*. mayo de 2023;97:50-4.
131. Wintermark M, Schnyder P. The Macklin Effect. *Chest*. agosto de 2001;120(2):543-7.
132. Shrestha DB, Sedhai YR, Budhathoki P, Adhikari A, Pokharel N, Dhakal R, et al. Pulmonary barotrauma in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 3 de enero de 2022;73:103221.

133. Elabbadi A, Urbina T, Berti E, Contou D, Plantefève G, Soulier Q, et al. Spontaneous pneumomediastinum: a surrogate of P-SILI in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 12 de noviembre de 2022;26:350.