



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Factores de riesgo para el fracaso de la ventilación no invasiva en el fracaso respiratorio agudo hipoxémico secundario a la COVID-19

**D<sup>a</sup>. Áurea Higón Cañigral**

**2024**





# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Factores de riesgo para el fracaso de la ventilación no invasiva en el fracaso respiratorio agudo hipoxémico secundario a la COVID-19

**D<sup>a</sup>. Áurea Higón Cañigral**

2024

**Directores:**

Dra. Nuria Alonso Fernández

Dr. Andrés Carrillo Alcaraz





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Aurea Higón Cañigral

doctorando del Programa de Doctorado en

Medicina

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Factores de riesgo para el fracaso de la ventilación no invasiva en el fracaso respiratorio agudo hipoxémico secundario a la COVID-19

y dirigida por,

D./Dña. Andrés Carrillo Alcaraz

D./Dña. Nuria Alonso Fernández

D./Dña.

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluye 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 16 de febrero de 2024

Fdo.:

*Una vez LABORADA EN ALABRAZOS LA ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor*

**Información básica sobre protección de sus datos personales aportados**

Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento: art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevé comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

**A mis padres, por todo**



## **AGRADECIMIENTOS**

A las personas que me han acompañado, para lo bueno y para lo malo.

Gracias a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Morales Meseguer, por ser mi casa durante estos años. Gracias a todas las personas que la conforman, por acoger mis defectos y mis virtudes durante tantos días. Gracias a todos y cada uno de los adjuntos que han dedicado su tiempo a enseñarme y acompañarme. Gracias a mis residentes, tanto grandes como pequeños, que me enseñan la alegría en la pena y a darle la vuelta. Gracias a Andrés Carrillo por este enorme esfuerzo, por empujarme cuando flaqueaba. Y sobre todo gracias a vosotras... gracias, gracias, gracias, porque sin mi reducto seguro no tendría sentido nada de esto, y en especial a mis dos mitades, a las que admiro, adoro y necesito cada día de mi vida.

Gracias a mi familia por estar siempre y quererme aun cuando no lo merezco. Gracias a mi hermano, por ser el único silencio que me agrada en el mundo. Gracias a mis amigos/as por ayudarme a olvidar y a recordar a la vez, tantas veces como sea necesario. Gracias a ti, por quererme y soportarme con paciencia infinita estos años de tesis, con sus largas tardes. Y, por encima de todo, gracias a mis padres, de los que ni siquiera puedo escribir sin que se me caigan las lágrimas por la inmensa suerte que tengo con ellos, ya que son, sin duda alguna, el regalo más enorme que me ha dado esta vida.



---

## **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

---



°C	Grado Celsius
%	Porcentaje
ACV	Accidente cerebrovascular
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
AngioTC	Angiotomografía computerizada
APACHE II	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>
ARA II	Antagonistas del receptor de la angiotensina II
ARN	Ácido ribonucleico
AUC	Área bajo la curva
BiPAP	Ventilación con doble nivel de presión
BNP	Péptido natriurético de tipo B
Co	Estudio de cohortes
CID	Coagulación intravascular diseminada
cmH <sub>2</sub> O	Centímetros de agua
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono o anhídrido carbónico
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
CC	Estudio de casos y controles
dL	Decilitro
DRNI	Dispositivos respiratorios no invasivos
EAP	Edema agudo de pulmón
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECMO	Membrana de oxigenación extracorpórea
EPAP	Presión positiva espiratoria en la vía aérea
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA	Fosfatasa alcalina
FC	Frecuencia cardíaca
FiO <sub>2</sub>	Fracción inspirada de oxígeno
FR	Frecuencia respiratoria
G	Gramos
GN	Gafas nasales
GOT	Aspartato aminotransferasa
GPT	Alanina aminotransferasa

Gradiente A-a	Gradiente alveolo-arterial
H	Hora
Hb	Hemoglobina
HCO <sub>3</sub>	Bicarbonato
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IL-6	Interleukina-6
IMC	Índice de masa corporal
IOT	Intubación orotraqueal
IPAP	Presión positiva inspiratoria en la vía aérea
IRA	Insuficiencia respiratoria aguda
ITU	Infección del tracto urinario
JAK	Inhibidores de januskinasa
Kg	Kilogramo
kPa	Kilopascal
L	Litro
LDH	Lactato deshidrogenasa
Lpm	Latidos por minuto
m <sup>2</sup>	Metro cuadrado
Mc	Estudio multicéntrico
mEq	Miliequivalentes
MERS	Síndrome respiratorio de Oeste Medio
MERS-CoV	Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio
Mg	Miligramos
MT	Metaanálisis
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercurio
mmol	Milimoles
NAVM	Neumonía asociada a ventilación mecánica invasiva

NE	Nutrición enteral
Ng	Nanogramo
NHS	<i>National health service</i>
NIPPV	<i>Noninvasive positive pressure ventilation</i>
NP-proBNP	N-Terminal-pro-B-tipo de péptido natriurético
NPT	Nutrición parenteral total
O2	Oxígeno
Ob	Estudio observacional
OBF	Oxigenoterapia de bajo flujo
OAF	Oxigenoterapia de alto flujo
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONI	Orden de no intubación
OR	Odds ratio
Pr	Estudio prospectivo
PaCO2	Presión arterial de dióxido de carbono
PaO2	Presión arterial de oxígeno
PAm	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
PC-R	Proteína C Reactiva
PC-Diagnóstica	<i>Polymerase Chain Reaction</i> diagnóstico de SARS-CoV-2
PCR	Parada cardiorrespiratoria
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
PS	Presión de soporte
PvCO2	Presión venosa de dióxido de carbono
PvO2	Presión venosa de oxígeno
Pro-BNP	Péptido natriurético de tipo B N-terminal pro
Re	Estudio retrospectivo
RIQ	Rango intercuartil
Rpm	Respiraciones por minuto
RR	Riesgo relativo
Rx	Radiografía de tórax
SAHS	Síndrome de Apnea-Hipoapnea del Sueño

SaO2	Saturación de oxígeno arterial
SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score II</i>
SAPS III	<i>Simplified Acute Physiology Score III</i>
SARS-CoV	Síndrome Respiratorio Agudo Grave causado por Coronavirus
SC	Estudio tipo serie de casos
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio del agudo
SFTA	Síndrome febril tratado con antibióticos
SOFA	<i>Sepsis related Organ Failure Assessment</i>
SpO2	Saturación periférica de oxígeno
TC	Tomografía axial computerizada
TEP	Tromboembolismo de pulmón
TOS	Tumor de órgano sólido
TTPA	Tiempo parcial de tromboplastina activada
TVP	Trombosis venosa profunda
U	Unidades
UCI	Unidad de cuidados intensivos
V/Q	Relación ventilación/perfusión
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VM	Ventilación mecánica
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VMK	Mascarilla ventimask tipo Venturi
VNI	Ventilación mecánica no invasiva



---

## ÍNDICE

---



## ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN .....	29
1.1. Insuficiencia respiratoria aguda .....	30
1.1.1. Definición .....	30
1.1.2. Fisiopatología de la insuficiencia respiratoria aguda .....	32
1.1.2.1. Fisiología del intercambio de gases: factores influyentes .....	34
1.1.2.2. Relación ventilación/perfusión (V/Q) .....	36
1.1.2.3. Curva de disociación de la oxihemoglobina .....	38
1.1.3. Clasificación de la insuficiencia respiratoria aguda .....	40
1.1.3.1. Tipo I. Hipoxémica .....	40
1.1.3.2. Tipo II. Hipercápnicia .....	42
1.1.3.3. Tipo III. Perioperatoria .....	43
1.1.3.4. Tipo IV. Shock .....	44
1.1.4. Diagnóstico .....	46
1.1.4.1. Exploración física .....	46
1.1.4.2. Gasometría arterial .....	46
1.1.4.3. Electrocardiograma .....	48
1.1.4.4. Radiografía de tórax .....	49
1.1.4.5. Otras pruebas complementarias .....	49
1.1.5. Tratamiento .....	50
1.2. Ventilación mecánica no invasiva .....	51
1.2.1. Introducción a la VNI .....	52
1.2.2. Funcionamiento de la VNI .....	55
1.2.3. Modalidades de la VNI .....	56
1.2.3.1. Presión positiva continua (CPAP) .....	56
1.2.3.2. Doble nivel de presión (BiPAP) .....	57
1.2.4. Interfaces .....	58
1.2.5. Indicaciones de la VNI .....	62
1.2.6. Contraindicaciones de la VNI .....	66
1.2.7. Complicaciones relacionadas con la VNI .....	67
1.2.8. Factores de riesgo de la VNI .....	72
1.2.8.1. En relación con el momento del fracaso .....	73
a) Fracaso inmediato .....	73
b) Fracaso precoz .....	74
a. IRA hipercápnicia	
b. IRA hipoxémica	
c) Fracaso tardío .....	75
1.2.8.2. Según la etiología del fracaso .....	75
a) IRA hipercápnicia debido a agudización de EPOC .....	76
b) IRA hipercápnicia debido a síndrome de obesidad-hipoventilación .....	76
c) IRA hipercápnicia debido a enfermedad neurológica y/o neuromuscular .....	76
d) IRA hipoxémica .....	77
e) IRA hipoxémica debido a neumonía .....	78
1.3. La pandemia del siglo XXI: la COVID-19 .....	80
1.3.1. Epidemiología e impacto .....	80
1.3.2. Fisiopatología de la COVID-19 .....	82
1.3.3. Transmisión de la COVID-19 .....	86
1.3.4. Signos y síntomas de la infección .....	88

1.3.5.	Opciones de tratamiento para pacientes con COVID-19 grave .....	89
1.3.5.1.	Tratamiento farmacológico .....	90
a)	Fármacos antivirales .....	90
b)	Tratamiento inmunomodulador .....	91
c)	Profilaxis antitrombótica y anticoagulación .....	96
1.3.5.2.	Soporte respiratorio en la IRA por COVID-19 .....	97
1.3.6.	Pronóstico de la COVID-19 .....	151
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	155
3.	MATERIAL Y MÉTODO .....	160
3.1.	Tipo y ámbito del estudio .....	162
3.2.	Selección de pacientes .....	162
3.3.	Tipo de ventilador, modo ventilatorio e interfaces .....	163
3.4.	Protocolo de VNI .....	164
3.5.	Definición de fracaso de VNI .....	166
3.6.	Tratamiento farmacológico utilizado .....	171
3.7.	Variables analizadas .....	172
3.7.1.	Definición de las variables estudiadas .....	173
3.8.	Análisis estadístico .....	199
4.	RESULTADOS .....	202
4.1.	Análisis univariante entre los pacientes con éxito en la VNI y los pacientes con fracaso de la VNI .....	204
4.1.1.	Momento de ingreso .....	205
4.1.2.	Factores sociodemográficos y antecedentes clínicos .....	205
4.1.3.	Enfermedad actual. Clínica y analítica .....	209
4.1.4.	Gravedad .....	213
4.1.5.	Variables neurológicas, hemodinámicas y respiratorias .....	215
4.1.6.	Variables relacionadas con ventilador y parámetros ventilatorios .....	216
4.1.7.	Complicaciones durante la estancia .....	217
4.1.8.	Tratamientos recibidos durante la estancia en UCI .....	220
4.1.9.	Evolución de los pacientes .....	221
4.1.10.	Factores predictores independientes del fracaso de la VNI. Análisis multivariante .....	221
4.2.	Descripción de los pacientes y factores relacionados con el uso inicial de CPAP frente a BiPAP. Análisis univariante .....	222
4.2.1.	Momento de ingreso .....	222
4.2.2.	Factores sociodemográficos y antecedentes clínicos .....	222
4.2.3.	Enfermedad actual. Clínica y analítica .....	225
4.2.4.	Gravedad .....	228
4.2.5.	Variables neurológicas, hemodinámicas y respiratorias .....	229
4.2.6.	Variables relacionadas con ventilador y parámetros ventilatorios .....	230
4.2.7.	Complicaciones durante la estancia .....	231
4.2.8.	Tratamientos recibidos durante la estancia en UCI .....	233
4.2.9.	Evolución de los pacientes .....	234
4.2.10.	Análisis de propensión apareado entre CPAP y BiPAP .....	236
4.3.	Descripción de los pacientes y factores relacionados con los resultados de la VNI en los pacientes postextubados .....	238
4.3.1.	Momento de ingreso .....	238
4.3.2.	Antecedentes .....	238
4.3.3.	Variables relacionadas con el episodio de VNI previa y motivo de la VNI postextubación .....	239
4.3.4.	Gravedad .....	240

4.3.5.	Variables neurológicas, hemodinámicas y respiratorias .....	241
4.3.6.	Variables relacionadas con ventilador y parámetros ventilatorios .....	242
4.3.7.	Complicaciones durante la estancia .....	242
4.3.8.	Evolución de los pacientes .....	243
4.4.	Momento de la intubación endotraqueal y pronóstico de los pacientes .....	243
5.	DISCUSIÓN .....	247
5.1.	Generalidades .....	249
5.2.	Efectividad y factores de riesgo para el fracaso de la VNI .....	251
5.2.1.	Factores relacionados con el paciente .....	252
5.2.2.	Factores relacionados con el virus y la situación inmunológica .....	255
5.2.3.	Factores relacionados con clínica y gravedad de la enfermedad .....	255
5.3.	CPAP frente a VNI en el manejo del paciente con IRA debido a COVID-19 .....	264
5.4.	VNI postextubación .....	268
6.	CONCLUSIONES .....	274
7.	ANEXOS .....	278
8.	BIBLIOGRAFÍA .....	286

## **ÍNDICE TABLAS**

### Tablas de la Introducción

Tabla I. Enfoque sistemático de la disnea evaluando los componentes del proceso respiratorio.

Tabla II. Exploración física: signos y diagnósticos más probables.

Tabla III. Resumen de las principales características y resultados de los estudios analizados.

### Tablas de Material y Métodos

Tabla I. Principios generales de las estrategias ventilatorias protectoras.

### Tablas de Resultados

Tabla 1. Periodo de ingreso en UCI

Tabla 2. Pauta de vacunación previa al ingreso en UCI

Tabla 3. Centro hospitalario al que pertenece el paciente según su área sanitaria.

Tabla 4. Lugar de nacimiento.

Tabla 5. Valores sociales de los pacientes ingresados en UCI.

Tabla 6. Datos sociodemográficos.

Tabla 7. Tratamiento crónico previo al ingreso en UCI.

Tabla 8. Pacientes con consulta sanitaria previa al ingreso en UCI.

Tabla 9. Síntomas y signos previos al ingreso en UCI.

Tabla 10. Datos analíticos.

Tabla 11. Soporte respiratorio.

Tabla 12. Grado de gravedad de los pacientes ingresados en UCI.

Tabla 13. Exploraciones radiológicas.

Tabla 14. Constantes neurológicas, hemodinámicas y respiratorias.

Tabla 15. Variables relacionadas con el ventilador utilizado para la VNI.

Tabla 16. Complicaciones asociadas a la VNI.

Tabla 17. Infecciones nosocomiales durante el ingreso en UCI.

Tabla 18. Complicaciones desarrolladas durante el ingreso en UCI.

Tabla 19. Procedimientos y terapias especiales realizados en UCI.

Tabla 20. Tratamiento médico recibido durante la estancia en UCI.

Tabla 21. Estado al alta.

Tabla 22. Factores predictores de fracaso de la VNI en los pacientes con IRA por COVID-19.

Tabla 23. Periodo de ingreso en UCI según el modo ventilatorio.

Tabla 24. Vacunación según modo ventilatorio inicial.

Tabla 25. Relación entre variables sociales y el modo ventilatorio utilizado inicialmente.

Tabla 26. Pacientes con consulta sanitaria previa al ingreso en UCI según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 27. Datos sociodemográficos según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 28. Tratamiento crónico previo al ingreso en UCI según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 29. Síntomas y signos previos al ingreso en UCI según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 30. Comparación de los datos analíticos según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 31. Soporte respiratorio previo al ingreso en UCI y modo ventilatorio inicial.

Tabla 32. Grado de gravedad de los pacientes ingresados en UCI según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 33. Exploraciones radiológicas según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 34. Constantes neurológicas, hemodinámicas y respiratorias durante la VNI según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 35. Variables relacionadas con el respirador para la VNI según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 36. Complicaciones asociadas a la VNI según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 37. Infecciones nosocomiales durante el ingreso en UCI según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 38. Complicaciones desarrolladas durante el ingreso en UCI según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 39. Procedimientos y terapias especializadas realizados en UCI según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 40. Tratamiento médico recibido durante el ingreso en UCI según el modo ventilatorio.

Tabla 41. Evolución del paciente según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 42. Estado al alta según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 43. Análisis de propensión apareado según el modo ventilatorio inicial.

Tabla 44. Éxito de la VNI postextubación según la ola de ingreso.

Tabla 45. Pauta de vacunación en pacientes con VNI postextubación.

Tabla 46. Variables sociodemográficas de los pacientes con VNI postextubación.

Tabla 47. Situación clínica.

Tabla 48. Gravedad y evolución de los pacientes con VNI postextubación.

Tabla 49. Constantes neurológicas, hemodinámicas y respiratorias en los pacientes con VNI postextubación.

Tabla 50. Ventilador y modos ventilatorios en los pacientes con VNI postextubación.

Tabla 51. Complicaciones asociadas a la VNI en los pacientes con VNI postextubación.

Tabla 52. Estado al alta de los pacientes con VNI postextubación.

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

### Figuras de Introducción

Figura 1. Curva de disociación de la OxiHemoglobina.

### Figuras de Resultados

Figura 1. Flujograma de los pacientes ingresados en UCI con PCR positiva para SARS-CoV-2.

Figura 2. Días entre inicio de soporte no invasivo e IOT y evolución de los pacientes tratados inicialmente con BiPAP.

Figura 3. Días entre inicio de soporte no invasivo e IOT y evolución de los pacientes tratados inicialmente con BiPAP.

Figura 4. Días entre inicio de soporte no invasivo e IOT y evolución de los pacientes tratados inicialmente con CPAP.



---

## **1. INTRODUCCIÓN**

---



## 1.1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

### 1.1.1. Definición

La disnea es un síntoma subjetivo y se traduce como la sensación de falta de aire, dificultad para respirar o “respiración fuera de lo normal”<sup>1</sup>. Puede presentarse de manera aguda (súbita), crónica o como empeoramiento en un paciente que la sufre de manera crónica (agudización). Según la *American Thoracic Society*<sup>2</sup>, la disnea es “un desequilibrio entre el centro respiratorio y la información recibida por los receptores de las vías aéreas, de los pulmones o de las estructuras que conforman la pared torácica”. Este desequilibrio puede deberse a múltiples causas, como al aumento del metabolismo, a la disminución de la *compliance* o al aumento del espacio muerto, entre otras. Schwartzstein y Lewis crearon la analogía de una máquina que identificase las probables causas de disnea a partir de una base de datos basada en su fisiopatología (Tabla I)<sup>3</sup>.

Tabla I. Enfoque sistemático de la disnea evaluando los componentes del proceso respiratorio.

	Descripción	Manifestaciones	Ejemplos
Centro respiratorio	Se representa como una alteración de la frecuencia respiratoria o de la profundidad de la respiración. Normalmente se debe a un incorrecto intercambio de información entre el cerebro y otros órganos.	“Hambre” de aire, sensación de imposibilidad para respirar	Ansiedad, acidosis metabólica
Centro ventilatorio	Compuesto por músculos, nervios, pared torácica y pleura. Se encarga de crear una presión intratorácica negativa que permita la expansión de las vías aéreas y los alvéolos, permitiendo el paso del flujo del aire de la atmósfera.	Aumento del trabajo respiratorio, volumen tidal disminuido	Enfermedades neuromusculares (Guillain-Barré), neumotórax, neumonía, broncoespasmo (EPOC, asma)
Intercambio gaseoso	El oxígeno y el anhídrido carbónico atraviesan la membrana capilar y penetra en el alvéolo.	Aumento del impulso respiratorio, hipoxia, hipercapnia	Enfisema, neumonía, edema agudo de pulmón, hemotórax

Ante un paciente con disnea es imprescindible realizar una historia clínica completa, seguida de una anamnesis minuciosa, ya que los síntomas acompañantes pueden orientarnos hacia la causa de la dificultad respiratoria (Tabla II)<sup>3</sup>. La importancia de este síntoma viene determinada por su elevada prevalencia, el 25% de las consultas que se realizan en atención médica son por disnea<sup>4</sup>.

Tabla II. Exploración física: signos y diagnósticos más probables.

Síntoma	Diagnóstico diferencial
Jadeo	EPOC/enfisema, asma, reacción alérgica, insuficiencia cardíaca
Tos	Neumonía, asma, EPOC/enfisema
Dolor torácico pleurítico	Neumonía, embolismo pulmonar, neumotórax, EPOC, asma
Ortopnea	Insuficiencia cardíaca
Fiebre	Neumonía, bronquitis, tuberculosis, neoplasia
Hemoptisis	Neumonía, tuberculosis, embolismo pulmonar, neoplasia
Edema	Insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar (unilateral)
Edema pulmonar	Insuficiencia cardíaca, estadio final de enfermedad renal/hepática, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA)
Taquipnea	Embolismo pulmonar, acidosis metabólica, ansiedad

En el marco del estudio del paciente con disnea, si existe la opción, es preciso completar la anamnesis con pruebas complementarias que nos confirmen el diagnóstico, como son la radiografía de tórax, el dímero-D, la gasometría arterial, el electrocardiograma, la ecocardiografía transtorácica, los marcadores de daño miocárdico (troponina), el BNP/pro-BNP, o la tomografía computarizada, entre otras. Aunque esta última siga considerándose la prueba *gold standard*, la ecografía torácica está empezando a ganarle terreno, y se encuentra actualmente en auge debido a que es mínimamente invasiva y a que puede ofrecer un diagnóstico inmediato si el profesional que la realiza ha sido previamente formado<sup>5</sup>.

La disnea y la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) no son sinónimos, aunque sean conceptos íntimamente relacionados. Por ejemplo, podemos presentar IRA sin disnea en casos como la hipoventilación por opiáceos o fármacos, o disnea sin IRA, como en los ataques de pánico. Sin embargo, en el supuesto de la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía sí que se podrían considerar como un mismo concepto, ya que la disnea es el síntoma de la IRA en un porcentaje muy elevado de pacientes, aunque este supuesto previamente plenamente aceptado ha sido puesto en duda en los pacientes con bronconeumonía por infección por el coronavirus SARS-CoV-2<sup>6</sup>.

La IRA se define como la presenta de una alteración del intercambio gaseoso que condiciona un aporte insuficiente de oxígeno (O<sub>2</sub>) a los tejidos o bien una eliminación inadecuada de anhídrido carbónico (CO<sub>2</sub>) de los mismos<sup>4</sup>. A nivel pulmonar, se traduce como la incapacidad del sistema respiratorio para aportar el oxígeno necesario al organismo para ejecutar las necesidades metabólicas necesarias para mantener la vida y eliminar el CO<sub>2</sub> generado.

El concepto de insuficiencia respiratoria hipoxémica, que se basa en una gasometría arterial, está claramente definido como aquellos casos en los que la PaO<sub>2</sub> es inferior a 60 mmHg, en reposo,

a nivel del mar y respirando aire ambiente, con o sin hipercapnia ( $\text{PaCO}_2$  superior a 45 mmHg). En aquellos pacientes que por cualquier circunstancia reciben tratamiento con oxígeno suplementario, hay que tener en consideración la cantidad de oxígeno recibido, por lo que algunos autores prefieren denominar como IRA hipoxémica a la presencia de una relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor de 300mmHg<sup>7</sup>.

Sin embargo, son muchos los factores que pueden acompañar a estos parámetros y que dificultan el diagnóstico de la IRA en la práctica diaria, lo que la convierte en un concepto complicado de estudiar y comparar entre los diversos grupos de pacientes.

### **1.1.2. Fisiopatología de la Insuficiencia Respiratoria Aguda**

Describir la insuficiencia respiratoria como hipoxémica o hipercápica a partir de una gasometría arterial provee alguna información acerca del déficit fisiológico que la produce, pero este proceso es un concepto mucho más amplio y comprende un conjunto de alteraciones que involucran a diversos órganos del cuerpo humano, ya que el sistema respiratorio se compone de múltiples mecanismos, cuya alteración puede llevar al paciente a un fracaso respiratorio debido a múltiples causas<sup>8</sup>. Estos componentes son:

- Sistema Nervioso: El sistema nervioso es un conjunto de células cuya misión consiste en dirigir y controlar todas las funciones que lleva a cabo el organismo. La parte relacionada con la respiración incluye los núcleos ventral y dorsal del grupo de control medular respiratorio, así como los nervios aferentes y eferentes correspondientes. La corteza cerebral envía un impulso a través de éstos y condiciona la frecuencia respiratoria del paciente.
- Musculatura: El músculo inspiratorio por excelencia en el cuerpo humano es el diafragma, aunque no es el único músculo encargado de la inspiración. Recibe ayuda de los “músculos accesorios”, que incluyen al esternocleidomastoideo, supraesternal y a los músculos intercostales internos. El mecanismo de acción de la musculatura accesoria consiste en disminuir la presión que existe en el espacio pleural (espacio que se genera entre la caja torácica y el pulmón) mediante un gradiente de presión que permite la apertura de la vía aérea.

Existen enfermedades neuromusculares que producen la debilidad progresiva de este y otros grupos musculares, provocando el fracaso de los mismos, como puede ser la esclerosis lateral amiotrófica, el síndrome de Guillain-Barré o la *miastenia gravis*. En estas patologías, el 70% de los pacientes fallecen por alguna complicación de origen

neumológico<sup>9</sup>. En este tipo de pacientes no solo son importantes los músculos inspiratorios, sino también fracasan los músculos espiratorios, cuyo fracaso contribuye a una afectación del mecanismo de la tos, así como de la musculatura bulbar, que se encarga de proteger la vía aérea, ocasionando muy frecuentemente broncoaspiraciones. Otro grupo de patologías que provocan IRA secundaria al fracaso muscular con las neuropatías frénicas, aunque en estos casos el fracaso respiratorio es de tipo hipercápnico<sup>10</sup>. Algunas son patologías inmunomediadas, catalogadas en muchas ocasiones como idiopáticas, que pueden ser unilaterales, las cuales pueden no asociar síntomas respiratorios evidentes, o bilaterales y de las que se desconoce la prevalencia real, ya que se cree que están infradiagnosticadas. También pueden aparecer tras una intervención quirúrgica, como consecuencia de la inflamación local o generalizada de la microvasculatura del nervio o debido a isquemia, o bien secundariamente a un bloqueo interescalénico, que puede ocasionar una parálisis diafragmática y, como consecuencia, parada respiratoria. Por otro lado, existen neuropatías frénicas secundarias a infecciones, incluidas algunas como herpes zoster, borrelia, VIH, difteria o Dengue, o debidas a fármacos como la amiodarona, o diversos agentes quimioterápicos, teniendo en cuenta siempre como posible causa la iatrogenia (traqueostomía, cirugía cardíaca, catéter yugular).

Tanto en la insuficiencia respiratoria secundaria a un proceso agudo, como podría ser una infección o una descompensación de una enfermedad de base, como en la secundaria a la evolución de la propia patología neuromuscular, el fracaso respiratorio se debe a un funcionamiento ineficaz de este grupo muscular que ocasiona una “disfunción de bomba”.

En condiciones fisiológicas, la respiración se entiende como un acto pasivo, en el que el retroceso elástico de las estructuras de manera combinada permite el flujo de aire entre el organismo y el ambiente. Sin embargo, en la IRA los músculos accesorios tienen que trabajar de manera activa. Si esta situación se perpetúa en el tiempo, se produce la fatiga muscular.

➤ Vías aéreas: Están constituidas por las vías aéreas superiores, tráquea, bronquios y los bronquiolos terminales. Su misión consiste en vehiculizar el aire del medio ambiente, conducirlo de manera directa a las unidades alveolares y, una vez se produzca el intercambio gaseoso, expulsar el anhídrido carbónico de nuevo al medio ambiente. La IRA secundaria a la disfunción de este apartado suele deberse a una obstrucción o lesión

de cualquier tramo del trayecto descrito (proceso neoplásico, cuerpo extraño, rotura traqueal, u otras).

➤ Unidades alveolares: Este sistema se encuentra constituido por los bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y alvéolos. Estos últimos son los encargados del intercambio gaseoso (aportan oxígeno al organismo y eliminan el anhídrido carbónico). Además, contribuyen al proceso de la respiración de forma activa, expandiéndose en la inspiración y generando una presión de retroceso durante la espiración que ayuda a vaciamiento pasivo del pulmón.

Al igual que en las vías aéreas, el fracaso respiratorio agudo secundario a este segmento se debe a una obstrucción o lesión de los mismos, aunque en estos casos también se añade el colapso por cualquier causa, como puede ser la consolidación pulmonar o el edema agudo pulmonar.

➤ Red vascular: Constituida por un conjunto de capilares que se asocian a las unidades alveolares para hacer posible el intercambio gaseoso.

En consecuencia, la disfunción de uno o más de estos componentes esenciales conlleva insuficiencia de este sistema integrado y evidenciamos clínicamente insuficiencia respiratoria.

#### 1.1.2.1. Fisiología del intercambio de gases: factores influyentes

Diferentes factores influyen en el intercambio de oxígeno entre el alveolo y el capilar pulmonar. Idealmente, el oxígeno que contiene el alvéolo tras la inspiración debe equilibrarse con el oxígeno de la sangre arterial, como se describe en la siguiente ecuación<sup>11</sup>:

$$PaO_2 = PiO_2 - (PaCO_2/R)$$

De manera que:

$$PaO_2 = FiO_2 (P_b - P_{H_2O}) - PaCO_2/R$$

Siendo:

- PaO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno alveolar
- PiO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno inspirado
- PaCO<sub>2</sub>: Presión parcial de dióxido de carbono alveolar
- R: Cociente respiratorio (cociente que se obtiene entre el CO<sub>2</sub> producido y el O<sub>2</sub> consumido, siendo normal cuando el valor obtenido es de 0,8).

- $P_b$ : Presión atmosférica
- $P_{H_2O}$ : Presión del vapor de agua

Para un adecuado intercambio gaseoso es necesario que se produzca una correcta difusión a través de los capilares pulmonares. Existe un gradiente entre la presión de oxígeno en el alvéolo y la presión arterial de oxígeno del capilar, conocido como el gradiente alveolo-arterial o gradiente A-a<sup>12</sup>.

De forma teórica puede decirse que el oxígeno transferido por unidad de tiempo a través de la interfase alvéolo-capilar depende de<sup>13</sup>:

- a) El gradiente de oxígeno entre el alveolo y el capilar.
- b) Las características de la membrana.
- c) La superficie de la interfase alveolo-capilar disponible.

Estas variables a su vez dependen de otros factores, como la ventilación, el gasto cardíaco, el intercambio gaseoso o la presión arterial de oxígeno, la cual a su vez depende del cociente ventilación/perfusión, del *shunt* (cortocircuito intrapulmonar) y del metabolismo del organismo<sup>14</sup>. Davidson et al estimaron que el factor más influyente en las modificaciones del gradiente A-a es la relación ventilación/perfusión (V/Q)<sup>15</sup>.

La ecuación más utilizada para conocer el gradiente alveolo-arterial de oxígeno es la siguiente:

$$PAO_2 = FiO_2 \times (P_B - P_{H_2O}) - PaCO_2/R$$

Donde:

- $FiO_2$  es la concentración fraccionada de  $O_2$  en el aire inspirado (aproximadamente 0,21 cuando se respira aire ambiental).
- $P_B$  es la presión barométrica (aproximadamente 760 mmHg a nivel del mar).
- $P_{H_2O}$  es la presión del vapor de agua (47 mmHg cuando el aire está totalmente saturado a 37° C).
- $R$  es el cociente respiratorio (la relación entre la producción de  $CO_2$  y consumo de  $O_2$ , que habitualmente se supone que es 0,85).

Si se sustituyen los valores para el paciente que respira a nivel del mar, la ecuación se transforma en:

$$PAO_2 = 150 - 1,25 PaCO_2$$

La diferencia de O<sub>2</sub> alveolo-arterial puede calcularse restando la PaO<sub>2</sub> medida mediante gasometría arterial de la PaO<sub>2</sub> calculada. En un individuo joven y sano, respirando aire, el gradiente A-a de oxígeno es menor de 15 mmHg. Este valor aumenta con la edad, unos 3 mmHg cada decenio a partir de los 30 años, y puede ser hasta de 30 mmHg en los mayores de 70 años<sup>16</sup>.

#### 1.1.2.2. Relación ventilación/perfusión (V/Q)

Uno de los principales determinantes de la cantidad de oxígeno con la que cuenta un organismo es la relación V/Q, que es la que genera el intercambio gaseoso. El oxígeno del medio ambiente entra en el organismo a través de las vías aéreas superiores y viaja hasta los alvéolos que se “ventilan” de manera adecuada. Estos alveolos están en contacto estrecho con una red vascular compuesta por multitud de capilares, que se encargan de recibir ese oxígeno e introducirlo en el torrente sanguíneo. Además, la red vascular entrega a estos alveolos el anhídrido carbónico generado por las reacciones metabólicas, y desde ahí se transporta hacia el exterior siguiendo el camino del oxígeno absorbido, pero en sentido inverso.

Este no es un proceso estanco, sino que existen diversas circunstancias capaces de modificarlo, ocasionando cambios en la cantidad de oxígeno disponible en los tejidos.

Además del nivel absoluto de ventilación y perfusión pulmonar, el intercambio gaseoso depende de forma crucial de la apropiada concordancia entre ambas. El espectro de las posibles relaciones entre la V/Q en una unidad alveolo-capilar oscila entre cero, cuando la ventilación está totalmente ausente y la unidad se comporta como un cortocircuito o *shunt*, e infinito, en que falta totalmente la perfusión y la unidad se comporta como un espacio muerto<sup>16</sup>.

Este intercambio sucede en el pulmón, que se divide en tres regiones: superior, central e inferior. En condiciones ideales, todas las unidades alveolo-capilares tienen una correlación similar entre la ventilación y la perfusión, es decir, con una relación aproximada de 1. Pero incluso en un individuo normal existe alguna discordancia V/Q, porque normalmente hay un gradiente de flujo sanguíneo desde los vértices hacia las bases. Además, existe también un gradiente similar de ventilación de los vértices a las bases. Como consecuencia, la relación V/Q es mayor en los vértices que en las bases, por lo que la sangre que procede de los vértices tiene una PO<sub>2</sub> más alta y una PCO<sub>2</sub> más baja que la que procede de las bases.

Cuando una unidad se comporta como un cortocircuito y tiene una V/Q = 0, la sangre que abandona esa unidad tiene la composición de la sangre venosa que entra en los capilares pulmonares, es decir, una PvO<sub>2</sub> = 40 mmHg y una PvCO<sub>2</sub> = 46 mmHg. En el otro extremo, cuando una unidad se comporta como un espacio muerto y tiene una V/Q alta, la pequeña cantidad de

sangre que abandona esa unidad tiene unas presiones parciales de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> próximas a las del aire inspirado (PaO<sub>2</sub> = 150 mmHg y PaCO<sub>2</sub> = 0 mmHg). Esta situación condiciona que, en un pulmón no patológico, la relación global V/Q sea de 0,8; es decir, que esté a favor de la perfusión. La aparición de atelectasias aumenta el desequilibrio de la relación V/Q debido a que la sangre bien oxigenada que proviene de la zona “sana” se mezcla con la menos oxigenada de la zona atelectasiada, lo que se traduce en hipoxia e incremento del gradiente A-a. El edema pulmonar, secundario a múltiples causas (fallo cardíaco, Síndrome del Distrés Respiratorio del Agudo (SDRA), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), también empeora esta relación, comprometiendo la difusión. La hipoxemia que se produce como resultado de la alteración de este equilibrio se puede corregir aumentando la concentración de oxígeno del aire inspirado por el paciente, así como iniciando la ventilación con presión positiva, que recluta las unidades alveolares colapsadas o atelectasiadas<sup>17</sup>.

Cuando la ventilación alveolar se reduce, el oxígeno que se repone en los alveolos se vuelve insuficiente, ocasionando una disminución de la presión de O<sub>2</sub> y un aumento de la presión de CO<sub>2</sub>, sin alterar en gradiente A-a. El aumento de la presión de CO<sub>2</sub> secundario a una obstrucción no causa hipoxia hasta que dicha obstrucción sea grave o completa, siendo esta hipoxia fácilmente reversible aumentando la fracción inspirada de oxígeno.

El *shunt* se describe como la mezcla directa de sangre venosa desoxigenada, que no participa en el intercambio gaseoso, con sangre arterial. En el cuerpo humano hay zonas anatómicas en las que este fenómeno tiene lugar de manera fisiológica, como son las venas bronquiales. En individuos sanos, este *shunt* fisiológico equivale alrededor del 5% del gasto cardíaco<sup>17</sup>. Sin embargo, hay circunstancias que provocan este efecto de forma patológica: fistulas arterio-venosas, comunicaciones intracardiacas como la comunicación interauricular, entre otras. Intrapulmonarmente, el efecto *shunt* más común se origina debido a regiones bien perfundidas, pero no bien ventiladas. En este caso, aumentar la fracción inspirada de oxígeno que recibe el paciente no mejora de manera significativa la hipoxia que éste sufre.

Existen muchos otros factores que intervienen en el intercambio gaseoso, tanto medioambientales (contaminación o altitud) como genéticos<sup>18</sup>. Existen genes que favorecen el intercambio gaseoso (como el EPO, VEGF o HIF), mientras que otros lo deterioran (Tir4 o TNF- $\alpha$ ), produciendo o exacerbando mecanismos inflamatorios. Además, la difusión del oxígeno a través de los capilares puede verse afectada por alteraciones de la barrera alveolo-capilar, por disminución del volumen total de capilares alveolares o por aumento de metabolismo, que aumenta la demanda de oxígeno de forma directa.

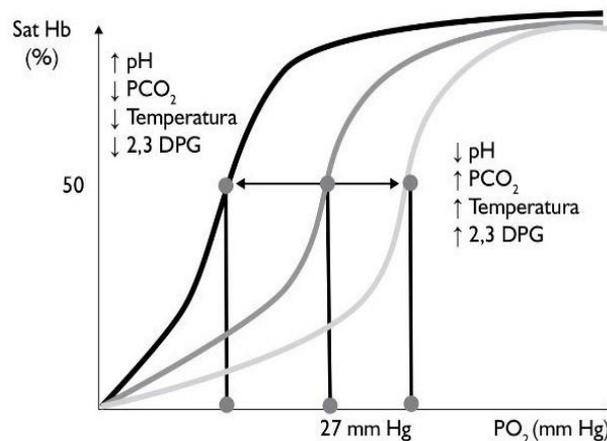
Por otro lado, alteraciones “no pulmonares” pueden dar lugar a la aparición de hipoxia, como son el descenso del gasto cardíaco, el aumento del consumo de oxígeno o factores que alteren la curva de disociación de la hemoglobina.

### 1.1.2.3. Curva de disociación de la oxihemoglobina

Al multiplicar el gasto cardíaco por la presión parcial de oxígeno que contiene la sangre obtenemos el transporte de oxígeno que tiene lugar dentro de un organismo vivo. Este transporte de oxígeno se realiza principalmente a través de la hemoglobina (hasta el 97% del total), que se une al mismo de manera reversible, formando así la oxihemoglobina, aunque la presión parcial de oxígeno que se mide analíticamente represente solo el oxígeno disuelto que fluye libre a través del torrente sanguíneo.

Esta unión varía según el medio interno, lo que la convierte en un valor fluctuante según el comportamiento y las necesidades del mismo. Los factores que influyen en esta unión son los que vienen descritos en la curva de disociación de la hemoglobina (Figura 1)<sup>19</sup>.

Figura 1. Curva de disociación de la OxiHemoglobina.



En esta curva se puede objetivar como la presión parcial de oxígeno en sangre mantiene unos niveles estables hasta, aproximadamente, la mitad de la curva. Por encima de esta cantidad, las fluctuaciones disminuyen muy poco, y, por debajo de la misma, se produce una caída muy significativa de los niveles en sangre. Se define P50 como la PaO<sub>2</sub> necesaria para saturar la hemoglobina en un 50% y su valor, en situaciones fisiológicas, es de 26-28 mmHg.

Sin embargo, este valor sufre fluctuaciones, ocasionando que la curva de disociación se desplace hacia derecha o izquierda, lo que se traduce en un aumento o un descenso de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno libre. Si la curva se desplaza hacia la derecha, o lo que es lo mismo,

si la P50 aumenta, la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno disminuye, aumentando el oxígeno libre disuelto en el torrente sanguíneo y el aporte de éste a los tejidos. Y el fenómeno opuesto sucede si la curva migra hacia la izquierda, ocasionando la disminución de la P50 y el oxígeno libre en sangre.

Los factores que influyen en esta curva son:

- El pH plasmático
- La PaCO<sub>2</sub>
- La concentración intraeritrocitaria de 2, 3 difosfoglicerato
- La temperatura

El aumento de la presión parcial de dióxido de carbono, de la concentración intraeritrocitaria de 2, 3 difosfoglicerato o de la temperatura ocasiona un desplazamiento de la curva de disociación hacia la derecha, es decir, aumenta la P50, disminuye la cantidad de oxígeno ligado a la hemoglobina, aumentando el aporte de oxígeno a los tejidos. Al contrario, el aumento de pH o alcalosis, produce el efecto inverso, desplazando la curva hacia la izquierda, originando un aumento en la afinidad de la hemoglobina y el oxígeno.

Para saber realmente cual es el oxígeno que circula por el torrente sanguíneo de un organismo vivo, debemos tener en cuenta la siguiente ecuación:

$$CaO_2 = (1,36 \times Hb \times SatO_2\%) + (0,003 \times PaO_2)$$

Siendo:

- CaO<sub>2</sub> = contenido de oxígeno en sangre arterial (ml de O<sub>2</sub> /100 ml de sangre)
- Hb = concentración de hemoglobina (gramos/100 ml de sangre)
- SatO<sub>2</sub> % = fracción de Hb ligada con el oxígeno
- PaO<sub>2</sub> = presión parcial de O<sub>2</sub> en sangre arterial

Sin embargo, el oxígeno libre en sangre no es el único componente de la misma que posee afinidad con la hemoglobina. Existen otras moléculas que también se unen a ella de manera reversible para su transporte, como es el anhídrido carbónico. Bien es cierto que la proporción de CO<sub>2</sub> unida a la hemoglobina es mucho menor que la del oxígeno. De hecho, la mayor parte de moléculas de CO<sub>2</sub> viajan libres o se encuentran inmersas en el equilibrio ácido carbónico/bicarbonato, que se representa mediante la siguiente ecuación:



Esta ecuación es la que explica que la presión parcial de dióxido de carbono influya en el movimiento a derecha o a izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina. Al producirse un aumento en la concentración de CO<sub>2</sub>, éste se une a las partículas de agua, provocando un aumento del ácido carbónico, que posteriormente se descompone en bicarbonato e hidrogeniones, los cuales ocasionan un descenso del pH (acidosis). La acidosis, como ya se ha descrito con anterioridad, favorece la liberación de oxígeno a los tejidos.

### **1.1.3. Clasificación de la insuficiencia respiratoria aguda**

Debido a que el propósito del sistema respiratorio es proporcionar oxígeno y eliminar dióxido de carbono del organismo, tradicionalmente se han definido dos tipos de insuficiencia respiratoria según su origen: la insuficiencia respiratoria tipo I o hipoxémica, la cual es el resultado de una alteración de la relación V/Q que no permite suplir las necesidades de oxigenación del paciente; y la insuficiencia respiratoria tipo II o hipercápnica, que se produce cuando el CO<sub>2</sub> que resulta del metabolismo no es eliminado adecuadamente del organismo<sup>8,19</sup>. En la práctica clínica, se han descrito dos nuevos tipos de insuficiencia respiratoria: la insuficiencia respiratoria tipo III o postoperatoria y la insuficiencia respiratoria tipo IV, que se presenta en pacientes en estado de shock<sup>8,19</sup>.

La IRA puede ser resultado de diversas patologías pulmonares o secundaria a patologías extrapulmonares, aunque normalmente se trata de un proceso de origen multifactorial. El fallo respiratorio puede ocasionarse por alteraciones en:

- Centro nervioso: drogas, encefalopatía de origen metabólico, infecciones, hipoventilación central.
- Médula espinal: mielitis transversa, traumatismo.
- Sistema neuromuscular: polio, tétano, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, miopatía del paciente crítico o esteroidea.
- Pared torácica: obesidad, escoliosis.
- Vías aéreas altas: infección, neoplasia, parálisis de las cuerdas vocales, traqueomalacia.
- Vías aéreas bajas: infección, broncoespasmo.
- Parénquima pulmonar: infección, enfermedad intersticial.
- Sistema cardiovascular.

### 1.1.3.1. Tipo I: IRA HIPOXÉMICA

Existen diversos mecanismos fisiopatológicos que pueden llevar a hipoxemia; entre ellos podemos encontrar:

- a) Alteración de la V/Q
- b) Hipoventilación alveolar
- c) Hipoxemia venosa mixta
- d) Hipoxemia de las alturas
- e) Hipoxemia con concentraciones de oxígeno < 21%
- f) Iatrogénica: durante procedimientos como la hemodiálisis
- g) Causas artificiales: leucemia con leucocitosis marcada

Habitualmente este tipo de insuficiencia respiratoria aguda se objetiva en pacientes con edema agudo de pulmón o lesión pulmonar aguda. El mecanismo que da lugar a este tipo de patologías es la alteración de la relación V/Q. Se produce cuando la ventilación está reducida en relación a la perfusión o lo contrario. Esta homeostasis es sostenida, en parte, por el mecanismo de vasoconstricción pulmonar hipóxica; cuando la ventilación se ve reducida en alguna región pulmonar se produce una disminución local de la PaO<sub>2</sub>, que a su vez conlleva una vasoconstricción de las arteriolas pulmonares de dicha región, redireccionando el flujo sanguíneo a regiones pulmonares normoventiladas.

Los casos más graves de alteración de la V/Q se produce en los casos de cortocircuito o *shunt*. El cortocircuito es el mecanismo principal que explica la hipoxemia en el edema pulmonar grave de origen cardiogénico y no cardiogénico, y es la principal anormalidad observada en neumonías y atelectasias. Pequeñas cantidades de cortocircuito causan hipoxemia significativa, debido a que se mezcla sangre venosa con sangre bien oxigenada. La hipoxemia será tanto más grave cuanto mayor sea el cortocircuito.

En ocasiones un paciente con un shunt intrapulmonar subclínico puede desarrollar una hipoxemia debido a la mezcla venosa. En estos casos, una inadecuada liberación de oxígeno a los tejidos da lugar a un aumento de la extracción de oxígeno por parte de dichos tejidos y, en consecuencia, que la sangre que retorna a los capilares alveolares tenga una saturación muy baja. Los pulmones cuentan con un pequeño shunt que se considera fisiológico y no tiene repercusión clínica, pero si este aumenta de manera significativa puede producir una

desaturación de PaO<sub>2</sub> en sangre tan marcada que no sean capaces los pulmones de realizar una oxigenación adecuada.

La causa más frecuente de cortocircuito en la práctica clínica son las enfermedades pulmonares que alteran el cociente V/Q regional, con desaparición total o prácticamente total de la ventilación regional<sup>4</sup>. Ejemplo típico de ello son las enfermedades en las que los alvéolos se rellenan de diferentes tipos de fluidos (edema, sangre, pus o moco).

Las dos causas más comunes de fallo respiratorio hipoxémico en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) son el desajuste volumen/perfusión y el *shunt*. Estos dos mecanismos conducen a un aumento del gradiente A-a, que normalmente es de menos de 15 mmHg. La alteración V/Q es la causa más común de la hipoxia en los pacientes hospitalizados. En contraste con la hipoxemia causada por un cortocircuito, la hipoxemia causada por la alteración V/Q se puede mejorar mediante la administración de oxígeno suplementario, eliminando todas las unidades de baja ventilación/perfusión, lo que conduce a la corrección de la hipoxemia. La hipoxemia aumenta la ventilación por minuto como consecuencia de la estimulación de los quimiorreceptores, pero la PaCO<sub>2</sub> en general no se ve afectada.

Se pueden distinguir uno de otro por su respuesta al oxígeno, pues el desajuste ventilación/perfusión responde rápidamente al tratamiento con oxígeno, mientras que el *shunt* apenas responde al mismo. Una causa típica de desajuste ventilación/perfusión es la exacerbación de EPOC. En el *shunt*, la perfusión en los capilares alveolares es mucho mayor que la oxigenación debido al colapso y a la destrucción de alveolos. Esto significa que la sangre venosa no entra en contacto con el oxígeno que está por el colapso alveolar. El tratamiento para el *shunt* consiste en reabrir y reclutar los alveolos colapsados, intentando evitar el desreclutamiento, disminuyendo el agua intrapulmonar y mejorando la vasoconstricción secundaria a la hipoxia. Este tratamiento incluye oxigenoterapia, presión positiva al final de la espiración (PEEP), diuréticos, posición de prono, hipercapnia permisiva, óxido nítrico o incluso la oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO). Algunas causas de *shunt* pueden ser:

- ✓ Neumonía. La infección del parénquima pulmonar y la consecuente respuesta inflamatoria con trasudación de líquido y migración de células inflamatorias, presencia de fibrina y otras proteínas tanto en el intersticio como en la luz alveolar, conducen a una disminución de la distensibilidad pulmonar y de los volúmenes pulmonares, especialmente a expensas de la capacidad residual funcional. El intercambio gaseoso se ve comprometido en forma característica por alteraciones de la V/Q y de cortocircuitos intrapulmonares como consecuencia del reemplazo del aire alveolar por exudado

inflamatorio. El trabajo respiratorio se incrementa como resultado de aumento en la demanda ventilatoria y el incremento de la carga elástica generada por el parénquima pulmonar enfermo. Las neumonías graves pueden conducir a insuficiencia respiratoria aguda.

✓ Edema pulmonar. Este término indica la acumulación de líquido en el intersticio pulmonar, en los alvéolos, en los bronquios y bronquiolos. El líquido se filtra primero al espacio intersticial perivascular y peribronquial y luego, de manera gradual, hacia los alvéolos y bronquios; este paso de fluido resulta en una reducción en la distensibilidad pulmonar, en la obstrucción de la vía aérea y en un desequilibrio en el intercambio gaseoso. El edema pulmonar etiológicamente se divide en dos grandes grupos: cardiogénico y no cardiogénico.

- Edema pulmonar cardiogénico: Es el edema pulmonar más frecuente y se debe a disfunción cardíaca o a sobrecarga de líquidos, con elevación de las presiones ventricular izquierda al final de la diástole, auricular del mismo lado, venosa y de capilar pulmonar.
- Edema pulmonar no cardiogénico: En este tipo de edema pueden jugar varios factores como el aumento de la permeabilidad capilar, la insuficiencia linfática, la disminución de la presión intrapleural y la disminución de la presión oncótica. Respecto al aumento de la permeabilidad capilar, el edema pulmonar suele evolucionar como consecuencia de procesos infecciosos y/o inflamatorios.

Otra causa de edema pulmonar es la disminución de la presión intrapulmonar que crea un efecto de aspiración sobre los capilares pulmonares, permitiendo que el líquido pase a los alvéolos.

✓ Atelectasias. Los alveolos permanecen abiertos o “reclutados” gracias a las propiedades mecánicas del parénquima pulmonar, al surfactante producido por los neumocitos (cuya finalidad es reducir la tensión de las paredes del alveolo) y a las capacidades mecánicas de la caja torácica. Cuando uno o varios de estos mecanismos fallan se produce el colapso alveolar.

En la mayoría de los pacientes con patología pulmonar la hipoxemia resulta de una combinación de diferentes causas (edema, atelectasias y alteración de la vasoconstricción pulmonar hipóxica);

la magnitud de la contribución de cada una de dichas causas varía de acuerdo al curso de cada entidad patológica y a cada paciente.

#### **1.1.3.2. Tipo II: IRA HIPERCÁPNICA**

El CO<sub>2</sub> es eliminado por medio de la ventilación alveolar. Durante cada inspiración la bomba ventilatoria crea una presión intratorácica negativa, generando un gradiente de presión para el flujo de aire que permite que éste pase desde la vía aérea superior hasta el alvéolo. A lo largo de este trayecto, una fracción de volumen de aire de cada una de las respiraciones permanece en las vías de conducción, quedando estanca dentro de ellas, sin participar en el intercambio gaseoso.

La insuficiencia respiratoria hipercápnica se presenta cuando la bomba ventilatoria es incapaz de generar el volumen minuto necesario para eliminar el anhídrido carbónico producido, debido a que la carga del trabajo de la respiración excede la capacidad de los músculos respiratorios. Ésta se encuentra influenciada por la acción de diversos sistemas:

- Sistema nervioso central
- Sistema nervioso periférico
- Unión neuromuscular
- Músculos de la respiración

Existen numerosas causas que pueden llevar al paciente a desarrollar insuficiencia respiratoria hipercápnica.

Este tipo de insuficiencia respiratoria es característica de pacientes con aumento del trabajo respiratorio debido a una obstrucción del flujo aéreo, a una disminución de la *compliance*, al descenso del poder de la musculatura encargada de la respiración secundario a una enfermedad neuromuscular o a un fallo respiratorio de origen central, que ocasione una disminución de la transmisión del estímulo respiratorio.

La causa de la hipercapnia a menudo es independiente de la hipoxia. Las causas del aumento de pCO<sub>2</sub> con:

- Aumento de la producción de CO<sub>2</sub>.
- Disminución de la ventilación alveolar (disminución del *volumen tidal* o de la frecuencia respiratoria o aumento del espacio muerto). El descenso del volumen minuto puede ser secundario a:

- Depresión del centro respiratorio (lesión, sobredosis, sedantes).
  - Enfermedad neuromuscular (miastenia gravis, Guillian-Barré, botulismo, miopatías). En este tipo de patologías se encuentra dañado bien el sistema de transmisión entre el sistema y la musculatura respiratoria o bien la musculatura respiratoria sufre una debilidad intrínseca que impide su correcto funcionamiento.
  - Aumento del trabajo respiratorio, que ocasiona fatiga muscular. Es frecuente, por ejemplo, en pacientes con asma, EPOC, fibrosis pulmonar o cifoescoliosis.
  - Aumento del espacio muerto. Cuando el flujo sanguíneo de algunos alveolos se reduce de manera considerable, el CO<sub>2</sub> no se transfiere desde la circulación pulmonar hasta el alveolo y la sangre rica en CO<sub>2</sub> regresa a la aurícula izquierda. Algunas de las situaciones que desencadenan este hecho son el tromboembolismo pulmonar, la hipovolemia, el descenso del gasto cardíaco o la sobredistensión alveolar.
  - Alteraciones de la elastancia pulmonar (edema pulmonar, hiperinsuflación dinámica, obesidad, neumonía).
- El paciente crítico. La sepsis, alteraciones electrolíticas, desnutrición, disfunción de la tiroides y la utilización de medicamentos son condiciones que se presentan en el paciente críticamente enfermo y que se asocian a una disminución en la capacidad de los músculos respiratorios para soportar el trabajo de la respiración.
  - Compensación de estados de acidosis metabólica.

La razón más común de falla de bomba para mantener una adecuada ventilación es la sobrecarga mecánica.

### **1.1.3.3. Tipo III: IRA PERIOPERATORIA**

Realmente este tipo de fallo respiratorio podría considerarse como un subtipo del tipo I. Sin embargo, en este tipo de insuficiencia respiratoria la atelectasia es la causa más frecuente. En general, los efectos residuales de la anestesia, que favorecen la hipoventilación alveolar, unido al dolor postoperatorio, que ocasiona una respiración superficial, generan un ambiente en el que

se favorece la aparición de hipoxemia y colapso progresivo de los alveolos, dando lugar a la formación de atelectasias.

Además, las intervenciones quirúrgicas de zonas próximas al diafragma (cirugías abdominales altas o cirugías torácicas), pueden generar un deterioro de la función diafragmática o de los mecanismos de defensa del sistema respiratorio (tos) como consecuencia del dolor que se presenta, de tal manera que, en ausencia de buena analgesia, los riesgos de desarrollar atelectasias, acúmulo de secreciones o neumonía aumentan significativamente.

La insuficiencia respiratoria postoperatoria puede manifestarse como una dificultad en el destete ventilatorio en el periodo postquirúrgico inmediato o como la necesidad de reintubación después de un proceso de destete exitoso.

#### **1.1.3.4. TIPO IV: SHOCK**

El estado de shock se presenta cuando la perfusión hacia los órganos resulta insuficiente para suplir las demandas metabólicas de los tejidos. Esto se traduce en un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos, que obliga al paciente a entrar en una fase de metabolismo anaerobio, acumulando ácido láctico. Esta situación, si se prolonga en el tiempo, originará finalmente un daño celular irreversible.

La hipoperfusión puede ocasionar un fracaso respiratorio agudo. La hipoxia tisular da lugar a la acidosis láctica. Posteriormente, el ácido láctico se disocia en hidrogeniones y lactato, perpetuando la acidosis. En respuesta, el organismo inicia un mecanismo de compensación mediante la hiperventilación para disminuir los niveles de dióxido de carbónico en sangre. El aumento de la frecuencia respiratoria aumenta el trabajo a la bomba respiratoria. Este hecho, unido a que la hipoperfusión tisular también afecta al diafragma, incrementa el riesgo de que se genere fatiga muscular respiratoria. Esto favorece a su vez la acidosis respiratoria, creando un círculo vicioso en el que el pH desciende rápidamente y el paciente puede progresar al colapso cardiorrespiratorio.

La terapia respiratoria a menudo se instaura para minimizar el gasto cardíaco necesario, que está aumentado por el trabajo respiratorio, pues más del 20% del mismo puede ser empleado por el diafragma para intentar mantener la taquipnea<sup>20</sup>. Además, el shock se puede acompañar de alteraciones en el estado de conciencia y disminución de los reflejos protectores de la vía aérea.

#### **1.1.4. Diagnóstico**

El diagnóstico de la insuficiencia respiratoria aguda parte de la sospecha clínica y se confirma mediante el análisis de la gasometría arterial, en la que se evalúa la oxigenación, mediante la determinación de la presión parcial de oxígeno en sangre, y la ventilación, mediante la presión parcial de dióxido de carbono.

##### **1.1.4.1. Exploración física**

Una anamnesis minuciosa y un examen físico detallado son imprescindibles en el diagnóstico de la IRA, pues permite conocer el tiempo de instauración, el tiempo de evolución, los antecedentes del paciente, los síntomas acompañantes a la disnea (dolor torácico, ortopnea), los signos que presente el paciente (fiebre, edemas en miembros inferiores, oliguria) y muchos datos más.

La exploración física también es necesaria para establecer la gravedad del cuadro. Son signos sugestivos de gravedad la presencia de taquipnea, el uso de musculatura accesoria y la presencia de diaforesis, entre otros.

##### **1.1.4.2. Gasometría arterial**

Como se ha mencionado anteriormente, la gasometría arterial confirma la sospecha de insuficiencia respiratoria, por lo que se considera una prueba imprescindible. Se considera que un sujeto se encuentra en situación de normoxemia cuando su PaO<sub>2</sub> está comprendida entre 80 y 100 mmHg. Valores superiores a 100 mmHg corresponden a hiperoxemia e inferiores a 80 mmHg a hipoxemia. La hipoxemia se clasifica como ligera (PaO<sub>2</sub> 71-80 mmHg), moderada (61-70 mmHg), grave (45-60 mmHg) y muy grave (PaO<sub>2</sub> < 45 mmHg). La gasometría arterial también permite detectar hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg), normocapnia (PaCO<sub>2</sub> 35-45 mmHg) o hipocapnia (PaCO<sub>2</sub> < 35 mmHg), así como acidosis (pH < 7,35) o alcalosis (pH > 7,45). Cuando la PaO<sub>2</sub> es superior a 60 mmHg, la saturación arterial de la hemoglobina es superior al 90% y, en consecuencia, el contenido arterial de oxígeno es correcto, ya que a estos niveles de PaO<sub>2</sub> se incide sobre la porción alta, prácticamente plana, de la curva de disociación de la hemoglobina. En esta zona, la saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) tiene poca capacidad para discriminar entre diferentes grados de oxigenación arterial. Sin embargo, por debajo de los 60 mmHg, pequeños descensos de la PaO<sub>2</sub> originan importantes caídas en la saturación de la hemoglobina y en el contenido arterial de oxígeno<sup>21</sup>.

El gradiente A-a equivale a la diferencia entre la PaO<sub>2</sub> en el gas alveolar y la PaO<sub>2</sub> en sangre arterial y resulta un excelente indicador de la eficacia del parénquima pulmonar como

intercambiador de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>. Cualquier enfermedad pulmonar que modifique el intercambio de gases causará una elevación tanto más importante del gradiente cuanto más grave sea dicha afectación. Por el contrario, si existe insuficiencia respiratoria de origen extrapulmonar, el gradiente se mantendrá dentro de los valores normales. Como se ha explicado previamente, el gradiente A-a incorpora en su cálculo a la FiO<sub>2</sub>. Por ello hay que tener en cuenta que en pacientes que precisen una FiO<sub>2</sub> superior a 0.4 este gradiente pierde exactitud y ya no se recomienda su monitorización para el manejo clínico del paciente; es preferible sustituir el gradiente A-a por el cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> para valorar la eficacia del intercambio de gases.

Por otro lado, la gasometría arterial permite valorar la ventilación del paciente mediante la PaCO<sub>2</sub>. Su valor permite diferenciar tres situaciones:

- La hipocapnia (PaCO<sub>2</sub> < 35 mmHg) se traduce en la presencia de hiperventilación alveolar. De forma característica, esta situación se produce en algunos casos de insuficiencia respiratoria aguda (tromboembolismo pulmonar, neumonía). La hiperventilación aguda causa alcalosis respiratoria (pH > 7,45 y PaCO<sub>2</sub> < 35 mmHg). Para compensar este aumento del pH, el riñón elimina bicarbonato, pero este proceso requiere 24-48 horas. Por tanto, si la hipocapnia se acompaña de un pH elevado y bicarbonato normal puede hablarse de hiperventilación aguda; si se acompaña de pH normal (o tendencia a la normalidad) y bicarbonato bajo, puede hablarse de hiperventilación crónica (> 48 horas).
- La normocapnia (PaCO<sub>2</sub> 35-45 mmHg). Este parámetro es un signo de alerta si el paciente presenta o presentaba taquipnea (con hipocapnia asociada) y, tras un determinado periodo de tiempo, observamos normocapnia en la gasometría. Este signo es sinónimo de gravedad, pues se traduce en fatiga muscular e indica que el paciente está en la fase inicial de la claudicación respiratoria.
- La hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) puede indicar hipoventilación global o un desequilibrio ventilación-perfusión. La primera cursa con un gradiente A-a normal, mientras que en la segunda se encuentra elevado. En general, la hipercapnia aguda suele asociarse a una disminución del pH (con bicarbonato normal), mientras que en la hipercapnia crónica (> 48 horas) el pH es normal.

Además de valorar las presiones parciales de los gases, es de vital importancia tener en cuenta el pH del paciente. El pH expresa la concentración de hidrogeniones existentes en sangre.

La acidosis respiratoria se debe a la retención de dióxido de carbono. Cuando es aguda, cursa con un pH bajo, PaCO<sub>2</sub> elevada y bicarbonato normal. Es una situación grave que puede requerir el empleo de ventilación mecánica. La acidosis respiratoria crónica (o compensada) se caracteriza por un pH normal, PaCO<sub>2</sub> elevada y bicarbonato elevado. Su cronicidad ha permitido que el riñón retenga bicarbonato, compensando así la retención pulmonar de dióxido de carbono. La insuficiencia respiratoria crónica agudizada se caracteriza por la presencia de acidosis respiratoria junto con hipoxemia (disminución de pO<sub>2</sub>, aumento de PaCO<sub>2</sub> y aumento del bicarbonato (reflejo de la cronicidad de la hipercapnia)).

En la insuficiencia respiratoria aguda, puede desarrollarse acidosis metabólica por hipoxia tisular secundaria a hipoxemia muy grave (PaO<sub>2</sub> < 45 mmHg).

La alcalosis también puede ser de origen respiratorio o metabólico. La hipocapnia aguda por hiperventilación da lugar a alcalosis respiratoria. Por ello, cuando existe alcalosis respiratoria en un paciente con insuficiencia respiratoria, casi siempre indica que esta es aguda.

Además de estos datos, debemos añadir la medición de carboxihemoglobina y metahemoglobina cuando se sospeche intoxicación por monóxido de carbono o metahemoglobinemia inducida por fármacos<sup>22</sup>.

#### **1.1.4.3. Electrocardiograma**

Se trata de una herramienta diagnóstica no invasiva que orienta a una patología cardiológica como es la cardiopatía isquémica o las arritmias, pero también puede ser de utilidad en diagnóstico de tromboembolismo pulmonar mediante la demostración de un patrón S1Q3T3 o mostrar alteraciones sugestivas de patología respiratoria crónica, como el bloqueo de rama derecha o *flutter* auricular, o de hipertensión pulmonar, como son el bloqueo de rama derecha o los signos de hipertrofia de cavidades derechas<sup>23</sup>.

#### **1.1.4.4. Radiografía de tórax**

En el diagnóstico diferencial de la IRA la primera prueba de imagen a realizar debe ser una radiografía de tórax. Existen múltiples patologías que cuentan con imágenes características, como son la neumonía, el derrame pleural, el neumotórax, la insuficiencia cardíaca, el SDRA y las neoplasias, entre otras<sup>24</sup>.

#### **1.1.4.5. Otras pruebas complementarias**

La ecografía torácica se encuentra actualmente en pleno desarrollo en el ámbito de Urgencias como herramienta fundamental en la valoración del paciente con fracaso respiratorio. Existe

cada vez más evidencia sobre la utilidad *in situ* de esta técnica sencilla, que, llevada a cabo por personal instruido, ayuda tanto para el diagnóstico etiológico como para ser utilizada como método y guía para procedimientos diagnósticos y terapéuticos (toracocentesis, pericardiocentesis) de forma más segura para el paciente, minimizando riesgos y complicaciones. Asimismo, permite de una manera rápida y sencilla la valoración de las cavidades cardíacas y del pericardio.

Asociar pruebas de imagen como la tomografía computerizada (TC) o la angiotomografía computerizada (angioTC) debe decidirse en base a la anamnesis y a la exploración física del paciente.

### **1.1.5. Tratamiento**

El fallo respiratorio agudo es la causa más frecuente de ingreso en UCI, bien sea un fracaso agudo de origen pulmonar (siendo la neumonía la etiología más frecuente), un edema cardiogénico o una exacerbación de un paciente con EPOC<sup>25</sup>. En la IRA hipoxémica es crucial la identificación y el tratamiento precoz, aportando al paciente el oxígeno que precisa lo antes posible, a través de cualquiera de los distintos mecanismos de los que disponemos en la actualidad, que se dividen en:

- Oxigenoterapia de bajo flujo (OBF). Permite administrar un flujo de aire enriquecido en oxígeno a través de dispositivos como gafas nasales, mascarillas tipo Venturi o mascarilla con bolsa de reservorio (máximo de 15 litros por minuto con una FiO<sub>2</sub> próxima a 1).
- Oxigenoterapia de alto flujo mediante cánula nasal (OAF). Administra un flujo de aire mayor (hasta 60 litros por minuto) que los dispositivos previamente mencionados, con un enriquecimiento en oxígeno hasta el 100%. Este dispositivo cuenta con un calentador humidificador acoplado, ya que, para impedir los efectos secundarios de este flujo de oxígeno tan elevado, es preciso que el gas suministrado tenga un grado de humedad alto. Este flujo tan elevado crea un reservorio de oxígeno en la vía respiratoria superior y un efecto PEEP que, según algunos estudios, elimina el espacio muerto generado por las vías respiratorias altas, aumenta el aclaramiento de CO<sub>2</sub> y disminuye el trabajo respiratorio<sup>26-28</sup>. Por ello, este tipo de dispositivo constituye un modo alternativo de oxigenación eficaz, principalmente en casos de hipoxemia o disnea refractaria al tratamiento con oxigenoterapia convencional. Es más, algunos estudios afirman que esta

terapia mejora la confortabilidad y parece disminuir la necesidad de intubación endotraqueal en pacientes seleccionados<sup>29-34</sup>.

Por otro lado, aunque la ventilación no invasiva (VNI) está altamente recomendada como soporte respiratorio en el edema pulmonar cardiogénico o en la agudización del paciente EPOC, su beneficio en la IRA *de novo* de origen pulmonar sigue siendo controvertido. Existen múltiples publicaciones que ponen en duda su superioridad frente a las cánulas nasales de alto flujo<sup>35</sup>. Frat et al publicaron un ensayo clínico en el que comparaba los efectos de la oxigenoterapia convencional, las cánulas nasales de alto flujo o la VNI en el tratamiento de la IRA<sup>36</sup>. En este estudio multicéntrico se incluyeron 313 pacientes que cumplían las siguientes características: frecuencia respiratoria mayor de 25 respiraciones por minuto, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor o igual a 300 y PaCO<sub>2</sub> igual o menor a 45 mmHg. Los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica fueron excluidos. Después de la aleatorización, 106 pacientes fueron asignados a recibir alto flujo, pautándose inicialmente 50 litros por minuto con una FiO<sub>2</sub> de 1. Posteriormente la FiO<sub>2</sub> se ajustaba para mantener una saturación periférica igual o mayor del 92%. En el grupo de oxigenoterapia convencional, 96 pacientes recibieron oxígeno a través de una mascarilla convencional con un flujo igual o mayor a 10 litros por minuto. En el de VNI, el nivel de presión inspiratoria elegido era aquel que permitía al paciente movilizar un *volumen tidal* de 7-10 mililitros/kilogramo de peso ideal, mientras que el nivel de PEEP oscilaba entre 2 y 10 cmH<sub>2</sub>O. Este último grupo recibía soporte con OAF durante los descansos de VNI. No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la incidencia acumulada de intubación orotraqueal durante los 28 días posteriores a la aleatorización, que era el objetivo primario de este estudio. Sin embargo, un análisis *post hoc* sobre cohortes basado en PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mostró que, en aquellos pacientes menos hipoxémicos, la tasa de intubación fue significativamente menor en el grupo que recibió OAF únicamente como tratamiento con respecto a los otros dos. Esto podría explicar por qué existió diferencia a favor del oxígeno de alto flujo en la mortalidad a los 90 días. Por otro lado, la tasa de muerte por shock refractario, fue más alta en los pacientes con VNI.

Recientemente se han publicado las Guías Europeas de Práctica Clínica sobre la oxigenoterapia de alto flujo en la insuficiencia respiratoria aguda<sup>37</sup>. Éstas recomiendan el uso de la OAF por encima de la VNI en pacientes con hipoxemia aguda (muy bajo nivel de evidencia). Según este grupo de expertos, el panel actual apoya, en general, el uso

de la OAF como tratamiento de primera línea en el SDRA, pero la evidencia es limitada por la imprecisión y porque existe una gran incertidumbre en cuanto al verdadero efecto de la VNI en estos pacientes, así como por la falta de estudios que comparen una terapia respiratoria con respecto a la otra. En casi todos, la OAF pareció ser beneficioso, o al menos neutral, en comparación con la VNI. Frat et al<sup>36</sup> demostró el beneficio del uso de la OAF, pero lo comparó con VNI utilizada con menor duración (8 horas diarias) y menor nivel de PEEP de los que suelen prescribirse en este tipo de situaciones (sobre todo con la interfaz tipo *helmet*). Por lo tanto, el grupo de trabajo califica a la baja todos los resultados por falta de direccionalidad, lo que da como resultados una certidumbre muy baja para el nivel de evidencia. Además, el grupo de trabajo reconoce la incertidumbre con respecto a qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de cada dispositivo. Mientras que la VNI está relativamente contraindicada en algunos pacientes, como por ejemplo aquellos con muchas secreciones, y la OAF es claramente una mejor opción, hay otros en los que la VNI puede ser preferible, como aquellos con trabajo respiratorio, signos de fatiga muscular o insuficiencia cardíaca congestiva, en los que la presión positiva influye sobre la hemodinámica del paciente.

- Ventilación mecánica (VM). El suministro artificial de flujos ventilatorios, con el objetivo bien de ayudar de forma parcial o bien de sustituir en su totalidad a la función ventilatoria del aparato respiratorio del individuo enfermo, se produce a través del establecimiento de un gradiente de presión entre la vía aérea y los alveolos pulmonares. Este gradiente de presión se puede administrar de dos maneras distintas:

- **Ventilación Mecánica Invasiva (VMI)**: Toma el calificativo de “invasiva” porque invade la vía respiratoria, evitando la glotis y entrando en la tráquea del paciente mediante la colocación de un tubo endotraqueal. Hasta hace algunas décadas, cuando la oxigenoterapia convencional fracasaba como soporte respiratorio en el paciente crítico, gasométrica y/o clínicamente, se consideraba la principal medida de tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica grave<sup>38,39</sup>.

Al introducir un material extraño en la vía aérea de un paciente crítico, las posibilidades de desarrollar complicaciones se elevan exponencialmente. Una de las más frecuentes y graves es la neumonía asociada a ventilación mecánica, con una incidencia que varía entre el 5 y el 40% según los criterios diagnósticos utilizados<sup>40</sup>. De hecho, se estima que la mortalidad asociada a este tipo de

patología es de alrededor del 10%, con tasas superiores en pacientes postquirúrgicos y en aquellos con puntuaciones medias-altas en las escalas de gravedad al ingreso en UCI<sup>41,42</sup>.

- **Ventilación Mecánica No Invasiva (VNI):** Este tipo de soporte no precisa intubación. Consiste en aportar presión positiva al paciente a través de una interfaz conectada mediante una o dos tubuladuras a un ventilador.

Por este motivo, su uso se ha ido expandiendo progresivamente a lo largo de los años. Aunque su primer uso para tratar pacientes con fallo respiratorio fue en la década de los 40 del siglo pasado, su auténtica historia se ha escrito a lo largo de los últimos 30 años<sup>43</sup>. En sus inicios se pensó como ayuda a los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, sobre todo en aquellos con patología neuromuscular<sup>44</sup>. En vistas de los buenos resultados obtenidos, se convirtió en un soporte domiciliario. Sin embargo, en la actualidad, cuenta cada vez con un mayor número de indicaciones, siendo ya una de ellas la IRA hipoxémica<sup>43,45</sup>.

Sin embargo, los beneficios de la VNI sólo se logran cuando se alcanza el éxito de la técnica, que depende de la colaboración del paciente, una adecuada indicación, la enfermedad que origine la insuficiencia respiratoria aguda, los recursos materiales disponibles y, fundamentalmente, la formación, dedicación y disponibilidad del personal que aplica el soporte respiratorio<sup>46</sup>.

## **1.2. VENTILACIÓN NO INVASIVA**

### **1.2.1. Introducción a la VNI**

Los orígenes de la VNI se remontan al 1927, cuando Drinker y Shaw inventaron el conocido como “pulmón de acero”, que funcionaba mediante presión negativa. Éste se usó por primera vez en un hospital de Massachusetts en 1928<sup>47</sup>. Sin embargo, es entre 1940 y 1950 cuando realmente empieza a utilizarse como soporte respiratorio de manera habitual, durante la epidemia de poliomielitis que arrasó Estados Unidos, ayudando a sobrevivir a ese 10% de pacientes con polio que cursaban con IRA y mantenían dependencia ventilatoria.

En los años cincuenta del siglo pasado, tuvieron lugar una serie de acontecimientos que limitaron la utilización de los pulmones de acero. La erradicación de la poliomielitis con la generalización de los programas de vacunación, junto con el auge de la ventilación mecánica con presión positiva aplicada mediante la intubación de las vías respiratorias, propició que el uso de los

pulmones de acero prácticamente desapareciera. Durante este periodo, la VNI pasó a utilizarse como soporte respiratorio de predominio domiciliario. Desde la década de 1960 hasta el año 1988 se habían descrito 990 casos de pacientes ventilados en domicilio en diferentes países, fundamentalmente en Francia, Reino Unido y Estados Unidos. El 14% de estos pacientes utilizaban aparatos de presión negativa (pulmón de acero o una variante más localizada en el tórax, conocida como “poncho”), el 70% utilizaban respiradores volumétricos por traqueotomía y el 16% restante accedían a la vía aérea a través de piezas bucales o nasales.

Delaubier y Rideau introdujeron la técnica de ventilación con presión positiva intermitente a través de una mascarilla nasal en pacientes con distrofias musculares, identificándola con las siglas NIPPV (*noninvasive positive pressure ventilation*)<sup>48</sup>. Estos autores franceses comprobaron en un paciente con enfermedad de Duchenne que era posible ventilarlo adecuadamente a través de la mascarilla nasal ideada por Sullivan en 1980 para aplicar presión continua a pacientes con apnea del sueño. El desarrollo de las mascarillas iniciales con las que se comenzó a aplicar VNI estuvo, por tanto, muy ligado al desarrollo de las terapias con presión positiva continua (CPAP) para el síndrome de apneas durante el sueño. El artículo publicado en 1987 en la revista *Agressologie*<sup>49</sup> supuso un hito histórico y un punto de inflexión en la historia de la VNI.

A finales del siglo XX, la modalidad de VNI mediante la aplicación de doble presión constituyó la primera línea de tratamiento como método de soporte respiratorio en algunas patologías respiratorias. La VNI se fue extendiendo de forma exponencial y fue convirtiéndose en el tratamiento de pacientes con enfermedades neuromusculares, pacientes con secuelas de enfermedades como la tuberculosis o pacientes con defectos de la caja torácica (defectos cartilagosos, como los *pectus excavatum* o *carinatum*, defectos costales, condrocostales, esternales o clavículo-escapulares). Posteriormente fueron sumándose otras, como el síndrome de hipoventilación y obesidad, la EPOC o las bronquiectasias.

Durante los últimos 25 años hemos presenciado un crecimiento paulatino de su uso, del aumento de los campos en los que se ha podido utilizar, de las patologías para las que actualmente se considera tratamiento de elección y de los avances tecnológicos, incorporando durante esta última etapa nuevas modalidades ventilatorias, la posibilidad de regular el *trigger*, los volúmenes y las presiones, alarmas ajustables, pantallas que ofrecen una amplia información, capacidad de aumento o disminución de la FiO<sub>2</sub>, tipos, modelos y tallas de interfaz, y una amplia gama de alarmas, que han aproximado a los ventiladores específicos de no invasiva a los convencionales utilizados en las unidades de críticos.

Actualmente, el soporte respiratorio no invasivo es la primera línea de tratamiento en el paciente con EPOC reagudizada, así como en el edema agudo de pulmón (EAP) de origen cardiogénico<sup>50</sup>. Además, debe ser considerado en aquellos pacientes inmunodeprimidos que presenten IRA, en pacientes con destete dificultoso y como método preventivo para evitar el fracaso de la extubación. También puede utilizarse en postoperatorios y en casos de neumonía, asma o incluso como tratamiento paliativo. En resumen, el soporte respiratorio no invasivo, ya sea modo presión positiva continua o doble nivel de presión, puede utilizarse en un amplio rango de patologías que cursan con IRA, tanto en unidades de cuidados intensivos, como en urgencias, en plantas hospitalarias, paliativos, en áreas pediátricas o incluso en el área prehospitalaria, sin olvidar el elevado número de pacientes que se benefician de esta técnica a domicilio, pues sirve de ayuda a individuos con patología respiratoria crónica o con trastornos del sueño.

Existen publicaciones que establecen “contraindicaciones absolutas” para la VNI. En 2009 se publicó una revisión que afirmaba que para que un paciente pueda ser tratado con esta terapia debe ser capaz de accionar el *trigger* del respirador, debe poder llevar alguna de las interfaces disponibles en el mercado y debe tener un nivel de conciencia adecuado para evitar sufrir una broncoaspiración<sup>51</sup>. Con estas premisas, enumeraba las siguientes contraindicaciones: pacientes inconscientes, parada cardiorrespiratoria/respiratoria (PCR), cirugía facial/esofágica, traumatismo, quemadura o anomalía craneofacial, obstrucción fija de la vía aérea superior o vómitos. Bien es cierto que existen otras publicaciones que desestiman lo anteriormente descrito. Ese mismo año, Nava y Hill estableció como únicas contraindicaciones absolutas para el uso de VNI la presencia de PCR e imposibilidad de ajuste de interfaz<sup>52</sup>.

Aunque no se considere una contraindicación como tal, una de las principales limitaciones con respecto al uso de la VNI es que puede enmascarar el empeoramiento del paciente, dando lugar al retraso de la intubación si ésta fuese necesaria, provocando de forma directamente proporcional un aumento de la mortalidad<sup>53</sup>.

Una de las etiologías de la IRA más controvertida para el uso de soporte no invasivo es el SDRA. En general, la VNI fracasa de manera más acusada en este tipo de pacientes<sup>54-57</sup>, sobre todo si asocian shock, acidosis metabólica y puntuaciones elevadas en las escalas de gravedad como el SAPS II.

Otro grupo cuestionable lo forman los pacientes que requieren sesiones muy prolongadas o continuas de VNI, con el consecuente desarrollo de intolerancia o poca tolerancia, precisando desconexiones a oxigenoterapia convencional o de alto flujo. Ante este hecho, Frat et al publicaron un estudio piloto en el que se trataban sujetos con IRA *de novo* (muchos de los cuales

cumplían criterios clínicos para SDRA) mediante el uso de terapia combinada con VNI y cánulas nasales de alto flujo, objetivando que éstos mantenían una mejor oxigenación y se lograba atenuar los signos de dificultad respiratoria<sup>58</sup>. A pesar de este impacto clínico, la combinación de esta estrategia no se relacionó con una reducción significativa de la tasa de intubación ni de la mortalidad.

### 1.2.2. Funcionamiento de la VNI

Los sistemas utilizados para la administración de VNI pueden ser: mecánicos y no mecánicos. Los sistemas no mecánicos administran CPAP y los más utilizados son:

- Los sistemas de válvula a demanda: la presión se consigue con la válvula espiratoria (varía de 2,5 a 15 cmH<sub>2</sub>O), entre ellos destacan los modelos Caradyne (Whisper Flow, Ireland) y Vital Signs (Downs Ltd, West Sussex, UK).
- Sistemas de flujo libre: la válvula de Boussignac acelera el flujo de gas (mezcla aire/oxígeno) y consigue transmitir la presión al sistema respiratorio, presurizándolo; es el fundamento de la CPAP de Boussignac (Vygon).

Los sistemas mecánicos se refieren a los ventiladores utilizados, tanto los convencionales utilizados en la UCI como los específicos de no invasiva. Los ventiladores convencionales pueden utilizarse actualmente en VNI gracias a la incorporación de *softwares* específicos de no invasiva. Actualmente, la aparición de ventiladores de última generación especializados en no invasiva ha mejorado la oferta disponible en el mercado, permitiendo la comparación con el respirador convencional, ya que ambos permiten<sup>59</sup>:

- Aplicar niveles de presión positiva adecuada y variable en función de las necesidades del paciente.
- Permitir la evaluación continua de la interacción paciente-respirador o sincronización y así programar diferentes factores como *trigger* inspiratorio y/o espiratorio, rampa, etcétera.
- Administrar una FiO<sub>2</sub> elevada y precisa.
- Permitir la evaluación continua de la situación clínico-respiratoria del paciente.
- Compensar las fugas.
- Programar alarmas.

Sin embargo, el ventilador disponible en cada unidad, bien convencional o específico, no suele ser de última generación, los recursos pueden estar limitados y deben conocerse las diferencias

más significativas entre ambos: el respirador convencional utiliza dos tubuladuras permitiendo, por cierre y apertura de válvulas, que el gas espirado no se mezcle con el gas inspirado. El respirador específico únicamente tiene una tubuladura, lo que facilita la reinhalación del aire espirado, que queda en la tubuladura, especialmente cuando se usa EPAP baja<sup>60</sup>. Para disminuir esta reinhalación, la tubuladura o la interfaz utilizada deben de tener un puerto exhalatorio incorporado, o bien añadir una válvula anti reinhalación tipo *plateau* y un nivel de presión espiratoria mínimo de 6-8 cmH<sub>2</sub>O<sup>61</sup>.

Existen pocos estudios comparativos de ambos tipos de respiradores. Tassaux et al<sup>62</sup> compararon el ciclado, presurización y sensibilidad de un ventilador específico de VNI modelo VPAP III con tres ventiladores convencionales de UCI (Evita 4, Galileo, Servo 300); no se observaron diferencias, concluyendo que los dispositivos domiciliarios de VNI pueden utilizarse fuera de la UCI en el manejo de la IRA. Vitacca et al<sup>63</sup> analizan la variabilidad del *trigger* y su efecto sobre el trabajo respiratorio en 5 ventiladores mecánicos específicos con doble nivel de presión. Los cinco ventiladores presentaban diferentes ondas de flujo y de presión. Los esfuerzos ineficaces fueron similares en todos los ventiladores estudiados. En comparación con la ventilación no asistida, todos los respiradores inducían reducciones significativas en el esfuerzo de los músculos inspiratorios.

### **1.2.3. Modalidades de VNI**

#### **1.2.3.1. Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)**

Esta modalidad, comúnmente conocida como CPAP, consiste en una liberación de aire combinado con una determinada cantidad de oxígeno, lo cual genera una presión positiva dentro de la vía aérea del paciente. Esta presión es constante, es decir, se produce tanto en la inspiración como en la espiración, ocasionando que el paciente esté respirando en niveles supraatmosféricos de presión. La presión que genera permite la apertura de los alveolos colapsados, consiguiendo un efecto de reclutamiento alveolar que mejora la oxigenación al aumentar las unidades alveolares ventiladas y, por tanto, la capacidad residual funcional. Además, previene el colapso de la vía aérea durante la espiración, lo que disminuye el shunt intrapulmonar. Los efectos cardiovasculares se producen por el aumento de la presión intratorácica, que disminuye el retorno venoso, lo que aplicado a pacientes en insuficiencia cardíaca hace que mejore el gasto cardíaco.

La forma de administración de estas presiones puede realizarse mediante diferentes mecanismos<sup>64,65</sup>:

a. Dispositivos con válvulas de CPAP a demanda, que precisan de un ventilador que regula el flujo de aire a partir de la mayor o menor apertura valvular, según el nivel de presión de CPAP programado. El flujo aéreo desde el ventilador lo inicia y mantiene el propio paciente mediante un esfuerzo inspiratorio.

b. Dispositivos de flujo continuo que permiten administrar CPAP sin necesidad de ventilador. Son circuitos conectados a una fuente de gas comprimido enriquecido con oxígeno, y proporcionan un flujo continuo, por encima de las demandas del paciente, que se transmite a la vía aérea y se mantiene a presión constante durante todo el ciclo respiratorio.

Los efectos fisiológicos de la CPAP, por tanto, son fundamentalmente<sup>46</sup>:

- Incremento en la capacidad residual funcional.
- Disminución del trabajo respiratorio.
- Efectos cardiovasculares.
- Mantener permeable la vía aérea.

De manera estandarizada, el uso más extendido de esta modalidad es en el Síndrome de Apnea-Hipoapnea del Sueño (SAHS), ya que la CPAP se considera el tratamiento de primera línea y el *gold standard* para este tipo de patología<sup>66-69</sup>. Este síndrome afecta al 3-9% de la población general y se ha demostrado que es un factor de riesgo para la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares y neurológicas y un factor independiente para mortalidad<sup>70</sup>. El tratamiento de este síndrome es necesario para un correcto control de la fibrilación auricular y del mantenimiento del ritmo sinusal<sup>71</sup>.

Además, el uso de CPAP consigue disminuir la presión transmural del ventrículo izquierdo, se logra reducir la poscarga e incrementar el gasto cardíaco, siendo una modalidad ideal para el tratamiento del EAP cardiogénico<sup>72,73</sup>. Por otro lado, al compensar el umbral de presión inspiratoria impuesto por la PEEP intrínseca, puede jugar un papel en la reducción del trabajo respiratorio en pacientes afectos de EPOC<sup>74</sup>.

### **1.2.3.2. Doble nivel de presión (BiPAP)**

Las siglas BiPAP (*bilevel positive airway pressure*) se refieren a la aplicación de dos niveles de presión sobre la vía aérea: presión inspiratoria y espiratoria. La presión inspiratoria es la presión programada durante la inspiración; se puede hablar de presión soporte (PS) en respiradores

convencionales y presión positiva inspiratoria en la vía aérea (IPAP) en respiradores específicos. En este modo, los tiempos inspiratorio y espiratorio son controlados por el paciente mientras el ventilador aporta un ajuste de presión<sup>46</sup>.

La BiPAP corresponde a la modalidad de soporte ventilatorio parcial, donde una parte es controlada por el paciente. Se considera controlado por presión (o limitado por presión) cuando cada ciclo es disparado por el paciente y asistido por el ventilador. Cuando el paciente inicia un esfuerzo inspiratorio, el ventilador le entrega un volumen de gas hasta alcanzar una presión determinada en la vía aérea (la que el operador fije). La entrega de gas se mantiene mediante flujo desacelerado para no incrementar la presión por encima del valor predeterminado, hasta que el flujo inspiratorio es aproximadamente un 25% del flujo pico, entonces cesa la inspiración y empieza la espiración. El *volumen tidal* dependerá de:

- a) La presión utilizada
- b) El esfuerzo inspiratorio del paciente
- c) La distensibilidad pulmonar

Además de IPAP, en el modo BiPAP debe de establecerse una presión positiva espiratoria en la vía aérea (EPAP). Esta permite reclutar alvéolos y mejorar la oxigenación, efectos similares a los de la CPAP.

Mientras el paciente presente una adecuada situación neurológica y no reciba medicación sedante, controla en todo momento la frecuencia respiratoria y la duración de la inspiración. Se debe de tener en cuenta que los cambios realizados en cualquiera de los niveles de presión sin realizar ajustes paralelos en el otro (IPAP o EPAP según el caso), traerán consigo un cambio en el nivel de presión soporte aplicado.

#### **1.2.4. Interfaces**

La diferencia fundamental entre la ventilación mecánica convencional y la VNI con presión positiva radica en si la administración de aire se produce de forma invasiva o no en la vía aérea<sup>75</sup>. La manera de llevar a cabo este aporte sin introducir un tubo orotraqueal en las vías respiratorias del paciente consiste en utilizar una interfaz que conecte, sin invadirla, el ventilador y la boca/nariz del paciente. Ésta funciona como conexión entre el paciente y el ventilador, facilitando la entrada, más o menos uniforme, de gas presurizado. Además, procura que esto suceda de la manera más confortable para el paciente, mejorando la adaptación del mismo, y con unas pérdidas de aire o fugas lo más pequeñas posible.

La interfaz ideal debe ser ligera, estable, no lesiva, económica, con el menor espacio muerto posible, duradera, con poca resistencia al flujo de aire, con el mayor número de opciones con

respecto a la talla y el modelo, fácil de limpiar y desinfectar, con conexión a cualquier ventilador y sencilla de quitar rápidamente si el paciente vomita o se produce algún fallo del ventilador<sup>76,77</sup>. La interfaz utilizada en el escenario de la IRA consta de dos componentes, el dispositivo para fijar la interfaz al paciente y la interfaz propiamente dicha. Los diferentes dispositivos utilizados como interfaz precisan de un sistema de fijación, que proporciona la estabilidad necesaria de la interfaz sobre la superficie facial del sujeto, desempeñando un papel importante en el éxito de la técnica, puesto que de su buen manejo depende la adaptación del paciente y el volumen de fugas aéreas producido. Existe en el mercado una amplia variedad de sistemas de fijación, la mayoría de ellos diseñados para cada tipo de interfaz específica. El anclaje de los mismos se realiza como mínimo sobre 2 puntos en la interfaz, siendo mayor la estabilidad de la fijación cuanto mayor es el número de anclajes. Si el sistema de fijación se ajusta con demasiada intensidad, puede aumentar la intolerancia y el riesgo de lesiones cutáneas. Una interfaz bien ajustada debe de permitir el paso de dos dedos por debajo de ella<sup>78</sup>.

Además, una interfaz ha de permitir la ventilación. Por ello, debe tener agujeros para garantizar fugas intencionadas en los sistemas de tubuladura única para permitir que el CO<sub>2</sub> se elimine por la máscara<sup>79</sup>.

Dada la gran repercusión que tiene el confort del paciente sobre el éxito de la VNI, se han desarrollado distintos modelos de interfaz a lo largo de los años, favoreciendo una amplia oferta que permite la individualización del tratamiento según el tipo de paciente y sus necesidades<sup>80</sup>. En muchas ocasiones, el fracaso del soporte ventilatorio no invasivo está producido por la intolerancia a la interfaz utilizada<sup>54</sup>; de hecho, existen estudios que hablan de que hasta en un 10-15% de los pacientes en los que se produce un fracaso de la técnica, éste se debe a la interfaz<sup>81</sup>. Por otro lado, se han analizado las diferencias entre éstas con el objetivo de determinar si existe ventajas con el uso de una con respecto a otra, objetivando que la eficacia clínica de las mismas, al margen de pequeñas diferencias entre el espacio muerto y el volumen interno, es prácticamente idéntica, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas<sup>79</sup>. Aunque, como se ha mencionado previamente, existen distintos tipos de interfaz. Sin embargo, en el paciente crítico con insuficiencia respiratoria aguda se usan habitualmente las mascarillas o el *helmet*:

- **Mascarillas.** Es la interfaz más utilizada. Generalmente, están formadas por una estructura de plástico rígido y transparente de cloruro de polivinilo, policarbonato o plástico, rodeada por una zona almohadillada de cloruro de polivinilo, polipropileno, silicona, elastómeros de silicona o hidrogel, que se ajusta a la cara del paciente actuando como “cojín”, mejorando el confort del mismo a la vez que impide las fugas y la pérdida

de presurización del sistema. Algunos modelos de mascarillas disponen de puertos exhalatorios que evitan la reinhalación de CO<sub>2</sub>, mientras que otros precisan la colocación de una pieza accesoria con esta función. Los distintos tipos de mascarillas son:

- a) Mascarilla nasal. Cubre únicamente la nariz del paciente, dejando libre la boca, lo que permite la ingesta, un habla más clara y fluida y la expectoración de secreciones. Además, disminuye el riesgo de asfixia en caso de fallo del ventilador, prácticamente lo anula en el vómito y no produce distensión gástrica por entrada de aire. Se apoya sobre el puente nasal, los pómulos y el labio superior. Debido a esto, causa a menudo irritación de la piel, enrojecimiento, y ocasionalmente ulceraciones, llegando a producir ocasionalmente necrosis. Su principal limitación es la apertura bucal, no siendo útil en aquellos pacientes que no respiran correctamente o que no toleran respirar por la nariz, o en los que abren la boca durante el sueño. Es el tipo que más se utiliza en niños y en pacientes con VNI domiciliaria crónica<sup>82-85</sup>.
  - b) Mascarilla oronasal. Cubre a la vez nariz y boca, y se sustenta sobre el puente nasal, los pómulos y el surco mentolabial (el apoyo inferior es importante que se realice de forma correcta, no entre ambos labios y debajo del mentón). La ventaja con respecto a la nasal es que sigue siendo útil si el paciente respira con la boca abierta. En contraposición, dificulta el habla, la ingesta y la expectoración. Es el tipo de interfaz más comúnmente utilizada en el paciente crítico con fracaso respiratorio agudo<sup>86</sup>.
  - c) Mascarilla total facial o totalface. Se fija alrededor de toda la cara, cubriendo ojos, nariz y boca. Al repartir la presión sobre una superficie mayor, ocasiona un menor número de lesiones cutáneas, pero en algunos pacientes la sensación de claustrofobia es mayor. Además, genera más espacio muerto que las anteriormente descritas.
- **Helmet**. Consiste en un cilindro de polivinilo transparente libre de látex provisto de diversos canales que permiten acceder al paciente para nutrirlo y para realizar técnicas (endoscopia o broncoscopia). Este cilindro se coloca alrededor de la cabeza del paciente y se apoya sobre los hombros del mismo, anclándolo mediante un anillo rígido en la parte inferior y un sistema de ajuste. Aunque en un primer instante puede producir claustrofobia, el paciente suele acostumbrarse rápidamente, generando una sensación

de confort mayor que las mascarillas, ya que el *helmet* no ejerce presión sobre ninguna zona cutánea.

Antonelli et al<sup>87</sup> llevaron a cabo un estudio control comparando el *helmet* con la *totalface* como soporte respiratorio en los pacientes con fallo respiratorio agudo hipoxémico. La mejoría de la oxigenación tras la primera hora de tratamiento, la duración total de la terapia, el número de pacientes que precisaron intubación posterior y la mortalidad fueron similares, pero objetivaron que el *helmet* permitía el tratamiento continuo durante más tiempo y que las complicaciones relacionadas con la técnica (necrosis de piel, distensión gástrica o irritación ocular) eran menores<sup>87</sup>. Años después, Patel y su equipo diseñaron un estudio en el que se comparaba el uso del *helmet* con la oronasal<sup>88</sup>. El objetivo principal era la disminución del riesgo absoluto en un 20% de la necesidad de intubación orotraqueal e incluía un total de 206 pacientes. Sin embargo, el proyecto tuvo que ser detenido después de 83 pacientes cuando un análisis intermedio mostró que existía una diferencia absoluta a favor de la intubación de los pacientes con *helmet* del 43% ( $p < 0,001$ ). A su vez, la mortalidad a los 90 días ( $p = 0,04$ ) y la mortalidad intrahospitalaria ( $p = 0,02$ ) también era mayor en el grupo del *helmet*.

Muy recientemente, un equipo británico del Instituto Nacional de Investigación para la Salud ha llevado a cabo un estudio en el que compararon dos pacientes con fallo respiratorio agudo hipoxémico, uno tratado con *helmet* y el otro con *totalface*, mediante el uso de la tomografía de impedancia eléctrica (“EIT”, Draeger Pulmovista 500)<sup>89</sup>. El objetivo principal era evitar la intubación orotraqueal. Esta técnica permite visualizar el volumen de los pulmones y la distribución de las áreas ventiladas de manera no invasiva. Se objetivó que el *helmet* permitía obtener un volumen al final de la espiración mayor, aplicando presiones idénticas en ambos dispositivos. Destacar que existen muchas limitaciones en este estudio como para poder afirmar que el *helmet* es mejor que la *totalface*, pero sugiere que debería valorarse y estudiarse más este tipo de interfaz.

Actualmente no existe un consenso definitivo sobre los beneficios de las diferentes interfaces que justifiquen el uso de un tipo de interfaz frente a otro<sup>86,90,91</sup>. Göksu et al<sup>92</sup> opinan que todos los distintos tipos de interfaz tienen efectos secundarios para el paciente. El *helmet* aumenta el riesgo de reinhalación de anhídrido carbónico (sobre todo si la frecuencia respiratoria del sujeto es alta), al igual de la *totalface*. Pero la ventaja de ambas es que no contactan o apenas contactan con la piel, lo que disminuye el

número de lesiones cutáneas. En contrapunto, la oronasal no crea espacio muerto, por lo que no aumenta la reinhalación, pero sí produce mayor claustrofobia y lesiones.

En 2013 se publicó un artículo que analizaba el impacto del cambio a la mascarilla *totalface* en pacientes con orden de no intubación (ONI) en los que había fracasado la VNI con mascarilla oronasal<sup>93</sup>. Se realizó un estudio observacional prospectivo en una UCI durante 12 meses e incluyó un total de 74 pacientes. En 36 casos fracasó la VNI con oronasal y se cambió a mascarilla *totalface*, logrando una supervivencia al alta hospitalaria del 64% tras el cambio (23 pacientes). Las causas que motivaron dicho cambio fueron el fracaso respiratorio hipercápnico refractario (66,7%), lesiones cutáneas o intolerancia (30%), e hipoxia refractaria (2,7%). Los pacientes en los que se realizó el cambio de forma precoz (antes de las primeras 12 horas de tratamiento) presentaron un menor número de úlceras por presión a pesar de que la duración de la VNI durante las 48 horas iniciales fue mayor y los protectores faciales menores.

- **Otras interfaces.** Aunque las mascarillas y el *helmet* sean las interfaces más utilizadas en el paciente crítico con insuficiencia respiratoria aguda, existen otras, como las boquillas o mascarillas bucales y las almohadillas nasales, cuyo uso mayoritario es en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica<sup>94-98</sup>.

### 1.2.5. Indicaciones de la VNI

La VNI en modo doble nivel de presión y la CPAP son soportes respiratorios que reducen la tasa de intubación y la mortalidad en pacientes con EPOC agudizado. Además, la CPAP disminuye la mortalidad en pacientes con edema agudo de pulmón de origen cardiogénico, especialmente si se inicia de forma precoz<sup>99</sup>.

Con el paso de los años, su indicación se ha ido expandiendo de manera paulatina, siendo actualmente un soporte respiratorio adecuado en el fracaso respiratorio agudo en cualquier situación que se englobe dentro de las siguientes premisas:

- Como tratamiento para mejorar o evitar el empeoramiento del fracaso respiratorio.
- Como alternativa inicial a la intubación orotraqueal.
- Como techo terapéutico en aquellos pacientes no candidatos a intubación orotraqueal, como pueden ser los que se encuentren en fase terminal de una enfermedad.

Las Guías de Práctica Clínica de la *European Respiratory Society/American Thoracic Society*<sup>100</sup> recomiendan el uso de la VNI en los pacientes con EPOC que se encuentren en alguna de las siguientes situaciones clínicas:

- Pacientes con fallo respiratorio agudo o agudo sobre crónico que presenten acidosis respiratoria (pH igual o menor a 7,35).
- Pacientes con acidosis respiratoria, hipercapnia (pCO<sub>2</sub> mayor de 45 mmHg) y frecuencia respiratoria superior a 20 - 24 respiraciones por minuto.
- Como alternativa en pacientes que requieran intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica.
- Pacientes no candidatos a intubación orotraqueal.

En ellas se especifica que cuanto menor sea el pH, mayor es el riesgo de fracaso de este tipo de soporte, y, por lo tanto, más estrecha debe ser la monitorización de estos pacientes.

Por otro lado, recomiendan, sin excepciones, el uso de la presión positiva continua en el EAP de origen cardiogénico.

Con respecto a las exacerbaciones en los pacientes asmáticos, este grupo de expertos refiere que la ausencia de evidencia hace imposible ofrecer una recomendación. Se trata de pacientes complejos, de difícil manejo. Existen estudios que han demostrado una reversión rápida de la obstrucción de las vías aéreas y una reducción en la necesidad de hospitalización, en comparación con el tratamiento farmacológico estándar, pero sin demostrar ningún efecto beneficioso sobre la tasa de intubación o de supervivencia. Meduri et al<sup>101</sup> en un estudio retrospectivo y Soroksky et al<sup>102</sup> en un ensayo clínico demostraron que la BiPAP puede ser un tratamiento efectivo en las exacerbaciones del asma.

Este comité de expertos avala su uso precoz en los pacientes inmunocomprometidos. Para ello se basan en varios estudios<sup>103,104</sup>, incluyendo un amplio estudio observacional multicéntrico de origen italiano que analizó un total de 1302 pacientes hematológicos admitidos en UCI por fallo respiratorio agudo<sup>56</sup>. Tras el análisis de propensión, confirmaban el papel de la VNI como factor predictor independiente de supervivencia.

Con respecto insuficiencia respiratoria tipo III, se especifica que la indicación de la VNI depende de la intervención quirúrgica. Un ensayo clínico controlado en pacientes con intervención supradiafragmática demostró que, en aquellos pacientes con fracaso respiratorio

tras resección de neoplasia de pulmón, la VNI disminuye la necesidad de reintubación y la mortalidad hospitalaria<sup>105</sup>. Stephan et al. no encontró diferencias estadísticamente significativas con respecto a tasa de intubación ni mortalidad al comparar el uso de la oxigenoterapia de alto flujo mediante cánulas nasales frente a la VNI intermitente en un estudio que incluía 830 pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica con alto riesgo de fallo respiratorio<sup>106</sup>. Con respecto a las intervenciones abdominales o pélvicas, Jaber et al publicaban que en el 67% de los casos se lograba evitar la intubación orotraqueal, reduciendo así los días de ingreso y la mortalidad<sup>107</sup>. El mismo autor, pocos años después, publicaba los resultados de un ensayo clínico controlado multicéntrico que incluía 298 pacientes intervenidos de abdomen<sup>108</sup>, concluyendo que al comparar la VNI con la oxigenoterapia convencional, la primera reducía el riesgo de reintubación durante los 7 primeros días tras la intervención (46% vs 33%;  $p = 0,03$ ) y la incidencia de infecciones asociadas a los cuidados sanitarios (31% vs 49%;  $p = 0,003$ ). Otro grupo de expertos, esta vez encabezados por Squadrone, utilizaban el helmet en aquellos pacientes que desarrollaban hipoxia inmediatamente después de la extubación<sup>109</sup>, disminuyendo la tasa de reintubación de un 10% a un 1% ( $p = 0,005$ ). En conclusión, en esta Guía de Práctica Clínica se aconseja el uso de la VNI en los pacientes con fracaso respiratorio agudo tipo III.

También abogan por su uso en el traumatismo torácico, donde la VNI permitía disminuir la mortalidad, la necesidad de intubación y la incidencia de neumonía nosocomial. Xirouchaki et al publicó un estudio observacional en el que observó los beneficios de su utilización en pacientes que han sufrido un traumatismo de la pared torácica y persisten con hipoxia a pesar de oxigenoterapia con bajo o alto flujo y analgesia optimizada<sup>110</sup>. Esta recomendación fue reforzada pocos años después por Gunduz et al<sup>111</sup>, apoyando la CPAP frente al nivel de doble presión debido al aumento del riesgo de neumotórax que ya presenta este tipo de paciente.

Este grupo de expertos sugiere, con un nivel de evidencia bajo, que la VNI puede usarse como prevención del fracaso respiratorio agudo postextubación en los pacientes de alto riesgo o en aquellos con fallo respiratorio hipercápnico, aunque no lo recomiendan como práctica clínica en aquellos pacientes sin factores de riesgo.

Más controvertido es el uso de VNI en los pacientes con IRA debido a neumonía. Confalonieri et al<sup>112</sup> mostraron que la VNI reducía de manera significativa la necesidad de intubación orotraqueal (50% versus 21%;  $p = 0,03$ ) y la estancia en la UCI (6 versus 1,8 días;  $p = 0,04$ ) en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, no hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mortalidad hospitalaria.

Lujan et al<sup>113</sup> publicaron un resumen de recomendaciones y puntos clave del Consenso de las Sociedades Científicas Españolas, incluyendo SEPAR, SEMICYUC, SEMES, SECIP, SENEo, SEDAR y SENP, para la utilización de la VNI en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria grave:

- Utilizar VNI en pacientes con disnea moderada-grave, taquipnea y signos de trabajo respiratorio grave, así como en pacientes con necesidad de FiO<sub>2</sub> superior a 0,4 para conseguir adecuada saturación o con pH < 7,35 con PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg.
- En el paciente con edema agudo de pulmón, sin que existan datos que avalen la superioridad de la CPAP con respecto a la VNI en cuanto a evolución, parece que la VNI mejora más rápidamente la sintomatología del paciente.
- Utilización en la descompensación del Síndrome de Hipoventilación asociado a Obesidad con acidosis respiratoria.
- Es posible, individualizando cada situación y en condiciones de vigilancia muy estrecha (idealmente en UCI), utilizar la VNI en asma grave agudizado.
- En pacientes con neumonía y presencia de comorbilidad cardiorrespiratoria podría utilizarse, no siendo aconsejable en pacientes sin dicha comorbilidad asociada.
- Utilización en inmunodeprimidos.
- No se puede recomendar el uso de la VNI en pacientes con IRA hipoxémica secundaria a SDRA, salvo en casos leves y en UCI.
- Como tratamiento coadyuvante para la disnea en pacientes paliativos.
- IRA crónica en casos de enfermedad neuromuscular y de caja torácica, se recomienda en casos de exacerbación de cualquier causa para prevenir y tratar la acidosis respiratoria.
- Se sugiere su uso en pacientes con IRA y traumatismo torácico en ausencia de neumotórax no drenado.
- En la IRA postoperatoria abdominal y cardiorrespiratoria, sin que se hayan descrito efectos adversos significativos a nivel de las anastomosis quirúrgicas.
- En el contexto de retirada de la VMI, los enfermos que presenten factores de riesgo de fracaso de la extubación (especialmente enfermos con EPOC), una estrategia de

aplicación de la VNI postextubación reduce la tasa de reintubación, especialmente si se combina con la OAF.

- Se puede plantear la utilización de la VNI en pandemias virales, en pacientes cuidadosamente seleccionados, en centros con experiencia y en un ambiente protegido de habitaciones con presión negativa.

El soporte respiratorio no invasivo ha demostrado ser útil en el manejo del fallo respiratorio asociado a muchas otras patologías, como son el tromboembolismo pulmonar, la hipotermia, la miastenia gravis, etcétera. Incluso se avala como soporte respiratorio paliativo en el paciente terminal. Además, este grupo de expertos concluyen su publicación afirmando que ellos mismos anticipan que algunas de estas recomendaciones cambiarán durante los próximos años cuando nuevos estudios se completen y se lleven a cabo.

Una revisión muy reciente del uso de VNI en el paciente con IRA ha sido recientemente realizada por Munshi et al<sup>114</sup>, en ella los autores muestran que la presencia de evidencia de beneficio de la VNI se produce en el edema agudo de pulmón cardiogénico, el EPOC exacerbado, el síndrome de obesidad hipoventilación, en la IRA hipoxémica ligera-moderada, en el paciente EPOC para facilitar la extubación. También existe una evidencia de beneficio cuando se utiliza de forma preventiva en pacientes en riesgo de fracaso de la extubación y como terapia de rescate en la IRA postoperatoria.

#### **1.2.6. Contraindicaciones de la VNI**

Aunque no existe un claro listado de contraindicaciones absolutas para la VNI, hay una serie de circunstancias en las que su uso es controvertido<sup>100</sup>, como son:

- Coma o deterioro neurológico.
- Imposibilidad para proteger la vía aérea o alto riesgo de aspiración.
- Parada cardiorrespiratoria.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Traumatismo, quemadura o edema facial o de vía aérea alta.
- Neumotórax.
- Secreciones respiratorias muy abundantes.
- Cirugía reciente de cara, vía respiratoria alta o tracto gastrointestinal alto.

Las contraindicaciones relativas son:

- Confusión, agitación o falta de cooperación del paciente.
- Alto índice de comorbilidad.
- Alto riesgo de neumotórax, como por ejemplo en EPOC enfisematoso grave.

### **1.2.7. Complicaciones relacionadas con la VNI**

En nuestro medio, la VNI supone una herramienta terapéutica fundamental, de manera que el manejo de la misma es algo que se realiza frecuentemente por el equipo sanitario de las distintas unidades de cuidados intensivos. A pesar de que muchas cuentan con una dilatada experiencia con respecto a su manejo, la aparición de complicaciones es inevitable y, en ocasiones, éstas precipitan el fracaso de la técnica, con la consecuente necesidad de intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica convencional; circunstancia que indudablemente empeora el pronóstico y aumenta el tiempo de estancia en UCI, elevando los costes derivados del mismo<sup>53</sup>. Es por ello que se debería prestar más atención a las complicaciones derivadas del uso de la VNI, aún incluso siendo denominadas menores, debido a la importante repercusión que puede desencadenar el fracaso de la técnica.

No existen demasiados estudios cuyo principal objetivo sea analizar las complicaciones asociadas a la VNI. Hill<sup>115</sup> publica en 1997 una revisión sobre los distintos tipos de complicaciones derivadas del uso de la VNI, clasificándolas en: relacionadas con la interfaz, con el flujo y la presión, con la intolerancia del paciente y las derivadas de una ventilación inadecuada. Conforme aumenta paulatinamente el uso de la VNI, aumentan también el número de publicaciones sobre su uso, apareciendo a su vez las primeras guías de práctica clínica, en las que se describen las posibles complicaciones relacionadas con su uso, apuntando que la interfaz incorrecta en lo referente a tipo, colocación y tamaño se relaciona con el éxito o fracaso de la VNI.

Gay<sup>116</sup> lleva a cabo una revisión en 2009 sobre este tema, concluyendo que existe un amplio número de complicaciones asociadas a esta técnica, las cuales divide en menores (como la relacionadas con la interfaz y el contacto cutáneo) y mayores (destacando la broncoaspiración y los efectos hemodinámicos). Unos años más tarde, Carron et al<sup>117</sup> apuntan que el porcentaje de pacientes con complicaciones relacionadas con la VNI es muy variable, de manera que entre el 10% y el 50% de los pacientes van a desarrollar alguna complicación, relacionada, en la mayor parte de los casos, con la interfaz seleccionada y/o la presión pautada. Dentro de lo que define como complicaciones mayores, señala que la neumonía nosocomial es de las más frecuentes y refiere que esta complicación es consecuencia de la aspiración de secreciones que sufre el

paciente secundariamente a la presión positiva que se le aplica. En contraposición a la afirmación realiza por Carron, muchos otros estudios han demostrado que la VNI disminuye el riesgo de neumonía nosocomial al compararla con la VM<sup>118-120</sup>. Con respecto a las complicaciones menores, fueron descritas con incidencias muy variables, siendo las más frecuentes el ruido (50-100%) y las fugas (80-100%), seguidas de la distensión gástrica (30-50%), el *discomfort* y la congestión nasal (20-50%). Otras menos prevalentes son la irritación ocular y la sequedad de mucosas nasales u orofaríngeas, describiendo como infrecuentes los vómitos o los problemas dentales. La lesión cutánea del puente nasal, que puede llegar a provocar necrosis en el 10% de los pacientes, presenta una incidencia de hasta el 50%, llegando incluso al ser del 100% si la VNI se prolonga por encima de las 48 horas de manera continua.

Se han descrito también en la literatura otras complicaciones, como el desarrollo de parotiditis<sup>121</sup>, traqueomalacia<sup>122</sup>, hemoneumotórax<sup>123</sup> o la aparición de neumoencéfalo tras una intervención neuroquirúrgica<sup>124</sup>. Se trata de casos anecdóticos pero que implican una gravedad importante.

Otra forma de describir las complicaciones, es clasificarlas en: aquellas vinculadas a la interfase, a la presión y flujo de aire, a los equipos de ventilación y otras complicaciones mayores<sup>125</sup>:

- Interfase

No sólo la anatomía facial, también la anatomía de la vía aérea superior pueden influir en la adaptabilidad de la interfase, ya que pueden existir alteraciones adquiridas o congénitas que impidan la elección de una mascarilla perfecta; por ejemplo, adenoides hipertróficas, macroglosia, desviaciones del tabique nasal, nariz prominente o hipoplásica, retromicrognatia, mentón prominente, alteraciones adquiridas (traumáticas, postquirúrgicas), ausencia congénita o adquirida de dientes, y un largo etcétera<sup>126</sup>. Además de los factores anatómicos (generalmente no modificables) existen factores psicológicos asociados al paciente y a su enfermedad.

Las complicaciones que abarca este grupo son las más frecuentes y se relacionan con el tipo y la talla de mascarilla seleccionada. Son secundarias al punto de contacto entre la piel del paciente y la interfaz. Dicho contacto genera eritema y dolor, pudiendo desarrollar ulceración y, en último lugar, necrosis cutánea. La necrosis está descrita en hasta un 7% de los pacientes con VNI durante más de 72 horas seguidas<sup>118</sup>, siendo más frecuente en el puente nasal<sup>115</sup>, lo cual se desarrolla de

manera directa con la mascarilla oronasal, que es la que se suele utilizar. Esta complicación puede evitarse utilizando protectores, como pueden ser los parches cutáneos, espaciadores o máscaras con gel.

Con respecto a la tolerancia, Navalesi et al<sup>85</sup> publicaron un ensayo clínico aleatorizado en el que analizaban la tolerancia de la VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica. Determinaban que el principal condicionante de la misma era el tipo de interfaz, concluyendo que la nasal era la más aceptada. Pocos años después, Kwok et al<sup>126</sup> repitieron un ensayo de características similares, pero en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, comparando la interfaz nasal con la oronasal. En este caso la mascarilla oronasal fue mejor tolerada, obteniendo una menor tasa de fracaso de la VNI.

La corriente que está tomando fuerza desde hace varios años, es elegir la interfaz que mejor se adapte al paciente<sup>46</sup>, teniendo en cuenta:

- Tipo de patología (aguda, crónica, grave).
- Características de la cara y de los distintos planos anatómicos.
- Compatibilidad de la mascarilla con el respirador y sus tubuladuras.
- Sistema de eliminación del aire espirado.

Los pacientes con patología crónica y tratamiento domiciliario habitualmente utilizan una mascarilla nasal; mientras que aquellos con IRA respiran habitualmente por la boca y la nariz simultáneamente, necesitando una máscara (en los primeros momentos del tratamiento) que cubra ambas. Por ello, en la IRA aguda se prefiere la interfaz oronasal o facial. Con esta última, aunque la incidencia de la lesión cutánea del puente nasal desciende al 0%, aumenta el riesgo de claustrofobia y aspiración<sup>125</sup>. Para evitarlo se debe seleccionar una máscara del menor tamaño posible, excluir pacientes incapaces de proteger su vía aérea y evaluar la posibilidad de colocar una sonda nasogástrica en aquellos con vómitos y/o distensión abdominal.

- Presión y flujo de aire

Cuando se utilizan presiones de más de 25 cmH<sub>2</sub>O puede producirse aerofagia<sup>127</sup>, que en general es bien tolerada. Las presiones elevadas también pueden provocar otalgia y dolor en los senos paranasales.

Las fugas provocan irritación conjuntival, congestión nasal y sequedad bucal. Este problema puede evitarse usando una interfaz de tamaño adecuado, aplicando una correcta fijación del arnés, manteniendo siempre el equilibrio entre una presión eficaz pero tolerable para el paciente, y añadiendo sistemas de humidificación/calefacción del flujo, así como bandas elásticas de soporte. Sin embargo, existen publicaciones que defienden que, a pesar de todas estas medidas, las fugas se describen en el 100% de los pacientes con VNI<sup>46</sup>.

- *Equipos de ventilación y sus efectos sobre la respiración*

Las fugas o pérdidas de aire son una constante en VNI; sin embargo, deben ser suficientemente importantes para que el soporte se convierta en inefectivo. La ventilación y oxigenación pueden ser adecuadas a pesar de fugas por períodos prolongados. Esto depende del respirador utilizado y de los mecanismos adaptativos del paciente.

El aumento de la presión de insuflación o del volumen corriente para compensar las fugas no es siempre la mejor estrategia para resolverlas, debido a que puede llevar a estrechamiento de la apertura glótica e incremento de la pérdida aérea<sup>128</sup>. Las medidas para reducir las pérdidas incluyen la instrucción al paciente para que mantenga la boca cerrada, la aplicación de soporte elástico en el mentón o el uso de máscaras alternativas<sup>75</sup>.

Las máscaras nasales y faciales generan un espacio muerto algo mayor a 100 y 200 mililitros respectivamente, pudiendo afectar la eficiencia de la ventilación<sup>129</sup>. Sin embargo, la reinhalación con retención de dióxido de carbono ocurre especialmente con los equipos binivelados que cuentan con una tubuladura única para la inhalación y exhalación. Esto se describe con determinadas válvulas cuando trabajan con presiones espiratorias bajas<sup>61</sup>. Este problema se minimiza aplicando presiones espiratorias por encima de los 4 cmH<sub>2</sub>O o agregando al circuito válvulas espiratorias de no reinhalación. Cuando la hipercapnia no mejora o empeora, debe evaluarse si las válvulas espiratorias o el orificio de fuga espiratorio están funcionando adecuadamente, asegurando que no se encuentre ocluido por secreciones, tapones incorrectamente posicionados o cualquier otra circunstancia<sup>128</sup>.

La asincronía ventilación-paciente se define como el desfase de la respiración del paciente (fase neural) y la respiración mecánica (fase asincrónica o mecánica)<sup>130</sup>, o

bien la incapacidad del flujo del ventilador mecánico para satisfacer las demandas del paciente (asincronía de flujo o fase de flujo)<sup>131</sup>. El índice de asincronía se define como el número de eventos asincrónicos/frecuencia respiratoria total x 100%. Se define a la asincronía severa como el índice de asincronía > 10%<sup>132</sup>.

Los factores dependientes del paciente son la disminución del impulso neuromuscular, el desacoplamiento entre el tiempo inspiratorio y el espiratorio neural y aquellos del respirador, el aumento de la resistencia al flujo aéreo y la hiperinflación dinámica. La causa de asincronía depende del respirador cuando éste es incapaz de detectar el esfuerzo inspiratorio del paciente y/o demora en responder tanto al inicio como al final de la respiración, especialmente en presencia de pérdidas aéreas excesivas.

La asincronía se puede presentar en alguna de las cuatro fases de una respiración<sup>130</sup>:

**Fase 1.** El disparo (inicio de la inspiración) es determinado por la sensibilidad del ventilador, el esfuerzo del paciente, y la capacidad de respuesta de la válvula. El inicio del esfuerzo del paciente, indica el umbral del disparo (2 cmH<sub>2</sub>O) al que se abre la válvula de inspiración.

**Fase 2.** La fase inspiratoria de flujo representa la relación entre el flujo de entrega, tal como se determina por el algoritmo de flujo del ventilador, y el esfuerzo del paciente: la primera y la tercera respiraciones son respiraciones de apoyo de presión, en el que el flujo es parcialmente dependiente del esfuerzo del paciente, y el segundo aliento es el aliento obligatorio, que tiene un patrón de flujo constante, la forma de onda de presión durante la respiración obligatoria indica que el flujo inspiratorio era inadecuado.

**Fase 3.** El final de la inspiración. Idealmente, el ventilador termina el flujo inspiratorio en sincronía con la actividad neural del paciente, pero frecuentemente el ventilador termina la inspiración, de forma temprana o tardía.

**Fase 4.** La fase espiratoria. Durante esta fase, la onda de flujo debe volver a cero antes del inicio de la siguiente inspiración. Este regreso a la línea de base es lo que descarta la presencia de auto-PEEP.

En el análisis de las causas de la asincronía hay que considerar un conjunto de factores causales, el primero y más importante, es la programación del respirador y la deficiencia en su monitoreo; en segundo lugar, están los factores derivados de los procesos fisiopatológicos del paciente, que se pueden resumir en<sup>133,134</sup>:

1. La programación del inicio y el término del esfuerzo inspiratorio.
2. El origen de la demanda ventilatoria del paciente y la suficiencia en el flujo de gas generado por la máquina.
3. Las técnicas y los tratamientos de sedación superficial, analgesia o control de los estados de delirium.

La posibilidad de ciertos respiradores de modificar, en forma automática o manual, los valores de los sensores del esfuerzo inspiratorio (sensibilidad inspiratoria) y de final de inspiración (sensibilidad espiratoria), así como de acortar la duración del tiempo inspiratorio máximo, puede mejorar o incluso llegar a anular la asincronía paciente-ventilador<sup>135</sup>.

- Complicaciones mayores

Se ha descrito la aparición de neumonía aspirativa hasta en el 5% de los pacientes<sup>127</sup>. Otra complicación mayor incluye la formación de tapones mucosos, que pueden conducir a la hipoxemia e, incluso, a la parada respiratoria, por obstrucción al flujo de aire a través de la glotis. Estas dos complicaciones aparecen sobre todo cuando la VNI es suministrada a pacientes con IRA. La aparición de neumotórax es rara debido a que las presiones de insuflación son usualmente bajas. Las alteraciones hemodinámicas también son infrecuentes por el mismo motivo; no obstante, dependiendo de la función cardíaca y el estado de volemia del paciente puede ocurrir hipotensión arterial secundaria al aumento de la presión intratorácica. Todo indica que, si la selección de los pacientes es adecuada, la aparición de complicaciones mayores es verdaderamente infrecuente.

### **1.2.8. Factores de riesgo de fracaso de la VNI**

El análisis de los factores de riesgo o variables asociadas al fracaso de la VNI es muy importante, pues permite identificar aquellos pacientes que presentan una mayor probabilidad de intubación orotraqueal o incluso determinar cuáles son poco idóneos para recibir esta modalidad de soporte respiratorio. Por otro lado, si a pesar de saber que un paciente cuenta con un elevado riesgo de fracaso de la VNI, se decide intentar este soporte de manera inicial, el conocimiento

de estos factores es importante para no prolongar el soporte no invasivo, en el caso de no mejoría, y realizar una intubación precoz. Esto impide que se produzca un retraso en la intubación, lo cual repercutiría en un peor pronóstico para el paciente<sup>136</sup>. Además, el grado de riesgo de fracaso determina el nivel de monitorización que precisa el paciente, y puede influir en el lugar en el que éste debe de ser ingresado y tratado<sup>137</sup>.

La VNI tiene una tasa de fracaso de entre el 5% y el 50%, pudiendo alcanzar o superar los dos tercios de los pacientes con IRA hipoxémica con mayor afectación respiratoria<sup>27,53,138,139</sup>. La tasa de fracaso depende del tipo de patología y de las alteraciones pulmonares y extrapulmonares. Martín González et al recluta 410 pacientes con diferentes etiologías de IRA tratados con VNI<sup>140</sup>. El porcentaje de éxito fue superior en tres tipos de pacientes: exacerbación del EPOC, EAP de origen cardiogénico y fallo respiratorio hipercápnico en pacientes que no cuentan con antecedentes de EPOC. Sin embargo, el fracaso en la IRA hipoxémica fue muy elevado (73,7%). Globalmente, los datos sugieren que los pacientes más graves y/o con escasa respuesta inicial a la VNI son lo que presentan un mayor índice de fracaso. Destacar que en este estudio se definen los niveles de bilirrubina en sangre al inicio de la VNI como buen predictor de fracaso para la VNI. Los factores de riesgo para fracaso de la VNI han sido recientemente revisados por Díaz de Teran et al<sup>141</sup>. El análisis de los mismos puede realizarse desde diferentes aproximaciones:

#### **1.2.8.1. En relación con el momento del fracaso**

**a) Fracaso inmediato:** se describe como aquel que sucede durante la primera hora de soporte no invasivo. Supone el 15% del total. Los factores implicados en estos casos son:

- La presencia de asincronía paciente ventilador
- Intolerancia total
- Agitación psicomotora
- Encefalopatía grave (Escala de Coma de Glasgow < 10)
- Reflejo de tos débil y secreciones excesivas

Actualmente, no existen publicaciones que estudien los predictores del fracaso inmediato de forma sistemática. Un reflejo de la tos débil conlleva una ineficiente eliminación de las secreciones de la vía aérea, lo cual, cuando son excesivas, se convierte en una causa común de fracaso inmediato. De hecho, la incapacidad de eliminar espontáneamente las secreciones de la vía aérea es considerada una contraindicación, al menos relativa, para el uso de la VNI, sobre todo cuando es consecuencia de un deterioro del estado de consciencia con disminución del reflejo tusígeno.

Durante muchos años, la encefalopatía hipercápnica ha sido considerada una causa de fracaso inmediato debido a una mala tolerancia porque el paciente se encuentre confuso y/o agitado, lo cual supone un aumento en el riesgo de aspiración. En la actualidad, se conoce que el riesgo de aspiración se minimiza por la rápida mejoría del estado neurológico del paciente con el uso de la VNI, por lo que para muchos autores la encefalopatía no condiciona un mayor riesgo de fracaso de la VNI<sup>142</sup>.

La tolerancia es un factor muy importante para el éxito de la VNI, especialmente en los primeros minutos, hasta que el sujeto se adapta al ventilador. Por ello, es importante que se tomen las medidas necesarias para que el paciente se acople lo mejor y lo más precoz posible a este tipo de soporte respiratorio, incluso utilizando medicación sedante o ansiolítica si fuera preciso<sup>143</sup>:

**b) Fracaso precoz:** es aquel que sucede después de la primera hora y antes de las 48 horas de tratamiento. Supone alrededor del 65% de la tasa global, siendo el más frecuente de la práctica clínica. Los factores implicados varían según el tipo de IRA:

**a. IRA hipercápnica**

- Afectación del intercambio gaseoso medido a través de una gasometría arterial basal.
- Persistencia de acidosis respiratoria grave ( $\text{pH} < 7,15$ ) tras una o dos horas de VNI continua.
- Persistencia de taquipnea o aumento de la frecuencia respiratoria (35 respiraciones por minuto) tras dos horas de VNI.
- La presencia de un estado nutricional deficiente, fallo renal o anemia en el momento de inicio de la VNI.

**b. IRA hipoxémica**

- Afectación del intercambio gaseoso medido a través de una gasometría arterial basal.
- Incapacidad de corregir el intercambio de gaseoso tras una hora de VNI. La presencia de una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg aumenta el riesgo de fracaso.
- Un mayor nivel en los índices de gravedad (SAPS II  $> 35$ ).
- SDRA grave.
- Que además del fallo respiratorio el paciente cumpla criterios de sepsis o fracaso multiorgánico.

- Aumento de la frecuencia respiratoria.
- Retraso entre ingreso e inicio de la VNI.

La relación entre el momento de valoración de la afectación respiratoria y el fracaso de la VNI se ha determinado mediante la realización de gasometría arterial y valorando la frecuencia respiratoria. Varios estudios han intentado asentar el mejor predictor de fracaso de la VNI. Confalonieri et al<sup>144</sup> encuentra una mayor tasa de fracaso de la VNI en los pacientes con EPOC cuando éstos sufren acidosis respiratoria grave, nivel de conciencia disminuido, mayor edad, mayor grado de hipoxemia y una frecuencia respiratoria más elevada en el momento del ingreso. Además, estos factores aumentan su capacidad de predicción de fracaso si persisten tras dos horas de VNI continua. En este estudio, los sujetos con  $\text{pH} < 7.25$ , APACHE II  $> 29$  y una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow menor de 11 al inicio de la terapia presentaban tasas de fracaso de entre el 64% y el 82%.

c) *Fracaso tardío*: es el que se produce a partir de las 48 horas del inicio del soporte ventilatorio. Supone alrededor del 17% del total. Este tipo de fracaso está relacionado con:

- Patologías relacionadas con el sueño (síndrome de obesidad-hipoventilación).
- Empeoramiento de la gasometría tras una mejoría inicial.

El fracaso respiratorio tardío es un evento que ocurre tras una buena respuesta inicial a la VNI. Esto es más frecuente en los sujetos que en el momento del ingreso presentan una limitación funcional medida mediante cualquier escala que evalúe la actividad diaria basal del individuo, el número de comorbilidades que presente previamente a su ingreso y la causa subyacente del fracaso respiratorio agudo.

### 1.2.8.2. Según la etiología del fracaso

a) *IRA hipercápnica debido a agudización de EPOC*: aunque, en general, la respuesta a la VNI en estos pacientes suele ser buena con una tasa de éxito elevada, no todos los pacientes EPOC con hipercapnia responden a la VNI. Una puntuación por encima de 29 en la escala APACHE II, menor de 11 puntos en la Escala de Coma de Glasgow, un  $\text{pH} < 7,25$ , una frecuencia respiratoria  $> 35$  respiraciones por minuto, la presencia de fuga aérea elevada, presencia de secreciones respiratorias abundantes, la presencia de

asincronías y la pérdida de *compliance* o tolerancia han demostrado ser predictores de fracaso de la VNI.

Aspectos técnicos, como la elección del tipo de interfaz y los parámetros ventilatorios programados, son claramente determinantes en el éxito de la técnica. La localización óptima para aplicar la VNI es todavía materia de debate; así como su uso domiciliario en pacientes crónicos estables. La necesidad de ventilación domiciliaria previamente al ingreso y requerimientos de presión de soporte elevada han demostrado ser factores de riesgo independientes para una peor respuesta a la terapia con VNI.

**b) IRA hipercápnica debido a síndrome de obesidad-hipoventilación:** más del 30% de estos pacientes se diagnostican cuando presentan una hospitalización por agudización del proceso respiratorio crónico. En su mayoría presentan una buena respuesta a la VNI<sup>145</sup>. En pacientes obesos, ni el pH ni el nivel de PaCO<sub>2</sub> tras la primera hora de tratamiento predice la respuesta a la VNI. El retraso de la reducción de la PaCO<sub>2</sub> puede estar relacionado con el uso de niveles inadecuados de IPAP y EPAP (estos pacientes precisan niveles de entre 12 y 30 cmH<sub>2</sub>O de IPAP y de 6 a 8 cmH<sub>2</sub>O de EPAP, o incluso mayores) o a una duración inadecuada de la VNI (los pacientes obesos precisan una mayor duración de la VNI que los no obesos, especialmente por la noche). Esto podría indicar la necesidad de una monitorización más estrecha que otras patologías crónicas.

**c) IRA hipercápnica debido a enfermedad neurológica y/o neuromuscular:** existen múltiples enfermedades neurológicas que pueden causar IRA debido a la afectación de distintas áreas: del centro respiratorio bulbar, de la médula espinal, de las diferentes motoneuronas, de los nervios periféricos, de la zona de unión neuromuscular y/o de los músculos esqueléticos. Aunque el fracaso respiratorio es inicialmente hipercápnico, este tipo de pacientes, con el paso del tiempo, desarrollan complicaciones secundarias a la debilidad muscular, como son el acúmulo de secreciones, neumonías o atelectasias, entre otras, que acaban conduciendo a la IRA hipoxémica.

Pueden presentar dos categorías de fracaso respiratorio, que son:

- Exacerbación aguda de un IRC; lo cual es frecuente en las enfermedades neurológicas de lenta evolución.
- Desarrollo de IRA súbita o de inicio rápido. Esta circunstancia puede darse en una amplia variedad de enfermedades neurológicas, como por ejemplo un accidente cerebrovascular, un estatus convulsivo, un traumatismo

craneoencefálico, una lesión medular aguda, una miastenia de cualquier etiología o un síndrome de Guillain Barre. El uso combinado de VNI y técnicas complementarias de fisioterapia respiratoria (insuflador mecánico) se suelen utilizar en estos pacientes. Se considera que el caso debe ser evaluado tras las ocho primeras horas de tratamiento; según la situación clínica que presente el paciente en ese momento se puede predecir el pronóstico de la IRA.

Entre las patologías que se manejan en UCI, la crisis miasténica es la que más frecuentemente requiere de apoyo ventilatorio. Iori et al<sup>146</sup> en un estudio muestra que el inicio de la VNI puede realizarse con seguridad fuera de UCI. La tasa de fracasos afecta a un tercio de los pacientes. Los parámetros clínicos relacionados con el fracaso de la VNI fueron el género masculino, las infecciones, mayor edad y la asociación de comorbilidades concomitantes.

- d) *IRA hipoxémica*: la IRA hipoxémica engloba a un número muy amplio y muy heterogéneo de patologías, con, evidentemente, distintas tasas de fracaso. Dentro de este grupo suelen mezclarse pacientes con IRA debido a una infección respiratoria parenquimatosa, secundaria a SDRA, por insuficiencia cardíaca aguda, IRA tras la extubación, la que se desarrolla en el periodo postoperatorio de cualquier etiología o incluso el fracaso respiratorio del paciente séptico<sup>54</sup>. Por eso el análisis de los factores de riesgo para fracaso de los pacientes incluidos en esta categoría debe de realizarse de manera individualizada, sobre todo en las más prevalentes, que son la neumonía y la insuficiencia cardíaca aguda.

En el estudio prospectivo y multicéntrico realizado por Antonelli et al<sup>54</sup> fueron analizados 354 pacientes con IRA hipoxémica de etiología diversa. Mediante análisis multivariante, los factores de riesgo para fracaso de la VNI fueron la edad mayor de 40 años, la presencia de un SAPS II  $\geq 35$ , una  $PaO_2/FiO_2 \leq 146$  tras la primera hora de tratamiento con VNI y la presencia de neumonía o SDRA como etiología del fracaso respiratorio. Unos años después, Antonelli et al<sup>147</sup> realizan un nuevo estudio multicéntrico prospectivo en pacientes con SDRA. Los factores de riesgo independientes para fracaso de la VNI fueron una  $PaO_2/FiO_2 \leq 175$  tras una hora de VNI y un SAPS II  $> 34$ . Más recientemente han sido publicadas varias series de pacientes con SDRA tratados con VNI. En la serie de Chawla L et al<sup>148</sup> el índice de oxigenación, la presencia de shock séptico y la gravedad del SDRA eran factores relacionados con el fracaso de la VNI. En el estudio de Shen J et al<sup>149</sup> realizado en SDRA de pacientes inmunodeprimidos a los que se le había realizado un

trasplante de progenitores hemáticos, la presencia de infección fúngica, el aumento de creatinina y el género masculino fueron identificados con factores para fracaso. Finalmente, Adda M et al<sup>103</sup> en otro trabajo llevado a cabo también en inmunodeprimidos, el retraso de la VNI, la presencia de SDRA grave, la necesidad de soporte vasoactivo o de técnicas de depuración renal fueron factores para fracaso de la VNI.

- e) IRA hipoxémica debida a neumonía: dos estudios han analizado los factores de riesgo para fracaso de VNI en pacientes con IRA hipoxémica debido a neumonía. En el trabajo de Carrillo et al<sup>136</sup>, los factores predictivos independientes de fracaso de la VNI fueron: empeoramiento del infiltrado radiológico a las 24 horas de ingreso en UCI, la disfunción multiorgánica medida por el Índice SOFA, la mayor frecuencia cardiaca, persistencia de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> baja a la hora del inicio de la VNI y los niveles de bicarbonato. Por otro lado, Carron et al muestran en una serie de 64 pacientes con neumonía, mediante análisis multivariante, que la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y las modificaciones en la oxigenación son factores predictivos independientes para fracaso de la VNI<sup>150</sup>. Nicolini et al analizan 127 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave, obteniendo una tasa de fracaso del 25,1%<sup>151</sup>. Los factores predictivos de fracaso fueron: una mayor afectación radiológica al ingreso, empeoramiento radiográfico y una menor PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> tras una hora de VNI. En un análisis secundario de un estudio multicéntrico, Rodríguez et al analizan a 806 pacientes ingresados en UCI por IRA debido a gripe y tratados con VNI. El fracaso de la VNI fue del 56,8%<sup>152</sup>. El nivel de disfunción multiorgánica medida mediante el Índice SOFA y el número de cuadrantes pulmonares afectados fueron predictores independientes para fracaso de la VNI. Estos resultados fueron similares a los obtenidos en otra serie de neumonía por gripe tratados con VNI en el área de urgencias<sup>153</sup>.

Como se ha comentado, los factores de riesgo para fracaso son múltiples. Los más frecuentemente implicados con las variables fisiológicas. En una revisión<sup>114</sup> se resume la implicación entre estas variables y el fracaso de la VNI:

A. Medidas establecidas:

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Un nivel por debajo de 200 a la hora del inicio de la VNI se asocia a un incremento del riesgo de intubación endotraqueal. Un valor menor de 150 se asocia a incremento de mortalidad cuando se compara con una estrategia de manejo invasivo.

- Volumen corriente. Un volumen corriente mayor de 9 - 9,5 mililitros por kilo de peso ideal tras una hora de VNI se asocia a un mayor riesgo de intubación y muerte.
- Frecuencia respiratoria. Una disminución de la frecuencia respiratoria se asocia a una mayor probabilidad de éxito de la VNI. La frecuencia respiratoria no siempre se correlaciona con el esfuerzo inspiratorio.
- SAPS II. Mayor nivel en este índice indica mayor gravedad de la enfermedad, asociándose a mayor probabilidad de fracaso de la VNI. Los autores de la revisión no pueden determinar de forma exacta un punto de corte que discrimine de manera adecuada la probabilidad de fracaso.
- Índice HACOR. Este Índice compuesto, que integra frecuencia cardiaca, presencia de acidosis, estado de consciencia, oxigenación y frecuencia respiratoria, sugiere que, si el paciente presenta una puntuación mayor de cinco, precisa intubación endotraqueal.

#### B. Medidas en evaluación:

- PaCO<sub>2</sub>. La PaCO<sub>2</sub> podría ser una variable subrogada del esfuerzo inspiratorio. En un estudio con VNI a través de *helmet*, se concluyó que la VNI fue más eficaz que el OAF en reducir el riesgo de intubación en el subgrupo de pacientes con PaCO<sub>2</sub> menor de 35 mmHg.
- Modificaciones en la presión esofágica al inicio de la inspiración. Esta medición podría considerarse una variable subrogada del esfuerzo inspiratorio del paciente en IRA con una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 200. Una pérdida en la disminución de las modificaciones de la presión esofágica a menos de 10 cmH<sub>2</sub>O cuando se aplica VNI con *helmet* en aquellos pacientes con un valor basal de más de 10 cmH<sub>2</sub>O se asocia a mayor riesgo de intubación endotraqueal.
- Ecografía torácica a pie de cama. La aireación pulmonar y las alteraciones morfológicas cuantificadas mediante ultrasonografía en base a un protocolo de análisis de seis áreas pulmonares (con una puntuación de 0 a 3 para cada área pulmonar) fue significativamente mayor en aquellos pacientes con COVID-19 que finalmente fracasa la VNI y acaban precisando intubación.

Los factores de riesgo para fracaso de la VNI han sido analizados en múltiples trabajos, fundamentalmente la presencia de alteraciones en los diferentes parámetros fisiológicos respiratorios y no respiratorios, así como la presencia de complicaciones en varios sistemas orgánicos, o la aparición de complicaciones relacionadas con la técnica. Sin embargo, otros

factores que pueden ser importantes y no han sido lo suficientemente estudiados como el retraso en la instauración del tratamiento con el soporte no invasivo, la localización del paciente en un área determinada del hospital y la monitorización empleada, la experiencia del equipo médico en el uso de la VNI, la elección del ventilador y la interfaz a utilizar, así como de las terapias complementarias pueden ser factores importantes en el pronóstico del paciente<sup>154</sup>.

### **1.3. LA PANDEMIA DEL SIGLO XXI. ENFERMEDAD COVID-19**

#### **1.3.1. Epidemiología e impacto**

Coronavirus es un tipo de virus con ARN monocatenario que fue detectado por primera vez en humanos en 1962, y se definió como una de las causas de infección respiratoria aguda de vías altas<sup>155</sup>. Con el paso de los años, se han ido documentando otros tipos de coronavirus, que se han identificado como causantes de neumonías en pacientes ancianos o inmunocomprometidos. No es hasta las últimas dos décadas cuando este virus se convierte en un patógeno grave para el ser humano tras el aislamiento de tres tipos potencialmente mortales por su asociación con el fracaso respiratorio agudo en adultos sanos: el virus de Oriente Medio (MERS-CoV), el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV2.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un total de 8,098 personas en todo el mundo se enfermaron del SARS-CoV-1 entre noviembre del 2002 y julio del 2003<sup>156</sup>. Se expandió por 29 países de los cinco continentes y, por ello, recibió el nombre de “la primera pandemia del siglo XXI”<sup>157,158</sup>. De esta cifra, 774 personas murieron. Se originó en la región de Guangdong, al sur de la China, y su diseminación epidémica que fue especialmente dramática en algunas zonas ocasionó gran preocupación y alarma mundial. En esta epidemia tuvieron lugar diversos hechos singulares<sup>159</sup>: *a)* la rápida diseminación internacional de la infección, pues se extendió a cinco países en 24 horas; *b)* la impresionante investigación científica desarrollada en paralelo a la diseminación que condujo a la rápida identificación del agente etiológico, y permitió a la población comprobar la importancia y la directa aplicabilidad de los avances científicos; *c)* su extraordinario eco mediático, y *d)* la amplia difusión de información profesional y técnica sobre el proceso que se estableció a través de internet; en este ámbito cabe citar el destacado papel de las webs de la OMS y de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) que facilitaron información muy útil a médicos, sanitarios y agencias de salud de todo el mundo, y en las que se pudo obtener protocolos y recomendaciones para el diagnóstico, asistencia médica, aislamiento de los casos, cuarentena de los expuestos, protección individual de los sanitarios, medidas de bioseguridad en los laboratorios, precauciones para viajeros y muchas otras, además de informar

puntualmente sobre la evolución de la epidemia. A mediados de la primavera de 2003 la epidemia comenzó a declinar debido al conjunto de medidas de control aplicadas, aunque no puede descartarse la implicación del cambio estacional<sup>160</sup>. El 5 de julio de 2003 la OMS anunció que se hallaba bajo control en todo el mundo.

Seguidamente, el MERS-CoV emerge en 2012 en Arabia Saudí y, según ha confirmado la OMS infecta un total de 2279 pacientes en 27 países distintos<sup>161</sup>. Su reservorio en el mundo animal son los dromedarios. El 73% de los casos descritos hasta 2019 fueron documentados en Arabia Saudí y afectaban predominantemente a hombres de entre 40 y 55 años<sup>162</sup>. La principal dificultad para su diagnóstico es la ausencia de síntomas específicos, pues los tres más comunes son fiebre (77%), tos (90%) y disnea (68%). La diarrea es significativamente más frecuente en pacientes con este virus que en otros con patología respiratoria aguda. De los infectados, la tercera parte desarrollará neumonía por este virus y el 20% evolucionará a SDRA<sup>163</sup>. La mortalidad relacionada con esta infección oscila entre el 36,5 y el 60%.

Con respecto al SARS-CoV2, se trata de un virus que pertenece a la familia de los beta-coronavirus. Este virus se documentó por primera vez en humanos en Wuhan, China, en diciembre del 2019. El 8 de diciembre del 2019 un grupo de pacientes con síntomas sugestivos de neumonía fueron ingresados en dicha región. Se observó una similitud notable entre ellos. La mayoría trabajaban o vivían alrededor de un mercado mayorista de mariscos en Wuhan. Los pacientes desarrollaron un fallo respiratorio agudo precozmente y algunos sufrieron otras complicaciones asociadas, como el SDRA.

Posteriormente, el 7 de enero del 2020, *The Chinese Center for Disease Control and Prevention* detectó este nuevo tipo de coronavirus en una muestra obtenida mediante un hisopo de la garganta de uno de los pacientes hospitalizados<sup>164</sup>. El 9 de enero del 2020, la OMS confirmó el aislamiento de este nuevo virus y lo nombró como SARS-CoV-2. Ese mismo día, se produjo la primera muerte documentada de un ser humano por esta infección.

La COVID-19, enfermedad producida por el SARS-CoV-2, es una infección respiratoria aguda que se disemina a través del tracto respiratorio, bien sea mediante gotas, secreciones respiratorias o a través del contacto directo<sup>165</sup>. Inicialmente se incubaba durante un periodo asintomático, que puede durar, según la variabilidad interindividual, entre 1 y 14 días, aunque lo más frecuente es que sea de 3 a 7 días. Este es el periodo de mayor riesgo para la transmisión, ya que el paciente está asintomático, por lo que desconoce que es portador del virus, y es precisamente el periodo en el que el grado de contagiosidad es mayor<sup>166</sup>. Al igual que el MERS-CoV, afecta mayoritariamente a hombres de mediana edad (entre 47 y 59 años) y carece de síntomas

específicos. De hecho, los síntomas más frecuentes son similares que los producidos por el MERS-CoV, fiebre, tos y malestar general.

El día 1 de enero del 2020 la OMS confirmó el primer aislamiento de SARS-CoV-2 en un humano. La OMS declaró la infección como una pandemia global el día 11 de marzo del 2020<sup>167</sup> y declaraba a Europa como “centro de la pandemia” cuando Italia contaba con 235.763 casos y 34.114 muertes, España 242.280 casos y 27.136 muertes, Francia 151.145 casos y 29.257 muertes y Alemania 185.416 casos y 8.775 muertes<sup>168</sup>. El 22 marzo del 2020, los casos confirmados de COVID-19 en humanos sumaban un total de 79.968, con 2.873 muertes secundarias al mismo (3,59%)<sup>169</sup>. El 5 de julio del 2023 se publicó la Orden SND/726/2023 con el Acuerdo del Consejo de ministros de 4 de julio de 2023 por el que se declaró la finalización de la situación de crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19. Hasta dicha fecha, en España se habían contabilizado: 682.216 hospitalizaciones, 56.277 ingresos en UCI, 122.057 defunciones y 129.008 excesos de defunciones por todas las causas<sup>170</sup>.

### **1.3.2. Fisiopatología de la COVID-19**

Los coronavirus residían en animales. Su reservorio eran los murciélagos, roedores, perros, gatos, caballos y camellos<sup>171</sup>. Sin embargo, este tipo de virus desarrolló la habilidad de transmitirse a los humanos, ocasionando una pandemia mundial, de forma similar a como lo hizo en virus del Zika en 2015. Aunque se desconoce cuál fue el origen exacto del mismo, los análisis filogenéticos revelan que la estructura genómica tiene una similitud muy elevada (en torno al 96%) con el aislado en murciélagos (*Rhinolophus affinis*) de Wuhan, China, en 2013<sup>168</sup>. Sin embargo, existe cierta evidencia que demuestra que el pangolín es un huésped intermedio del SARS-CoV-2, ya que la semejanza que surgió como resultado de eventos de recombinación homóloga en los genes S del coronavirus del pangolín y el del murciélago fue del 90,55%<sup>172</sup>.

El SARS-COV-2 penetra en las células del organismo huésped mediante la fusión con su membrana. Una vez en su interior, libera su genoma, que se introduce en el complejo transcripción/replicación de la célula y sintetiza un conjunto de ARN derivado de él, pasando a formar parte de las proteínas estructurales de la célula (proteína S). Con ayuda del retículo endoplasmático y del sistema de Golgi, las partículas de los virus se ensamblan y, posteriormente, se liberan al medio extracelular mediante gemación<sup>173</sup>. El ARN viral no es reconocido por las células del sistema inmune, lo que condiciona la activación de una cascada inflamatoria que desencadena la enfermedad. Aparte de activar la proteína S, otros factores, como la proteína que contiene valosina, a través de introducirse en el endosoma mediante

mutagénesis, o la proteína transmembrana inducible por interferón, juegan un papel en la interacción huésped-patógeno como factor antiviral en el caso de los virus de ARN que afectan a los humanos, incluidos en los coronavirus humanos<sup>174</sup>. La replicación, transcripción y traslación del genoma viral necesita la formación de muchas multi-subunidades.

En general, los virus ARN, como el coronavirus, el virus Influenza y el virus de la inmunodeficiencia humana, son conocidos por su elevada tasa de mutación debido a un mecanismo de replicación y a la falta de actividad de corrección de pruebas de la ARN polimerasa viral<sup>175</sup>. Estas mutaciones permiten la selección natural de rasgos beneficiosos para el virus, como una mayor virulencia, adaptabilidad y capacidad de evolución. En un estudio publicado en febrero del 2020 por Tang et al<sup>176</sup> se sugería que el SARS-COV-2 se encontraba en evolución continua. Compararon el genoma del virus aislado en 100 pacientes, 73 de los cuales residían en Wuhan y, el 27 restante, fuera de Wuhan, encontrando diferentes secuencias genómicas entre ellos.

Cuando el SARS-CoV-2 penetra en el cuerpo humano, interacciona con los receptores ACE2 y libera su ARN dentro de las células epiteliales, donde se replica, liberando y expandiendo la infección hacia las células vecinas, diseminándose desde las fosas nasales hasta el área alveolar del pulmón<sup>168,177</sup>. El intercambio gaseoso está mediado por los alvéolos, pero, debido a la infección, se produce un defecto de la integridad vascular que condiciona aumento de la permeabilidad, lo que provoca edema, activación de la coagulación intravascular diseminada (CID), isquemia pulmonar, insuficiencia respiratoria hipoxémica y daño pulmonar progresivo. Este virus penetra en el torrente sanguíneo desde el tracto respiratorio a través de la afectación de las células epiteliales y viaja a los distintos órganos que componen nuestro organismo, incluyendo el cerebro, el tracto digestivo, el corazón, los riñones y el hígado, pudiendo ocasionar hemorragia cerebral, alteraciones neurológicas como el delirio, infarto agudo de miocardio, coma, parálisis e incluso la muerte del paciente<sup>178</sup>. Es más, la vulnerabilidad y la severidad individual de la enfermedad causada por la infección se encuentra determinada en gran parte por las comorbilidades que presente el paciente, como son la hipertensión arterial, la diabetes y la enfermedad pulmonar previa, así como a la edad y a la alteración de la respuesta inmunitaria innata. Esto puede deberse a una mayor expresión del receptor ACE2 (una proteína de membrana integral) que está presente en la superficie de varios órganos. El SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales uniéndose a la ACE2 y activa la inflamación, la activación endotelial, el daño tisular y la liberación de citoquinas. Por otro lado, agrava la “*tormenta citoquímica*” mediante la secreción del factor de crecimiento endotelial, la proteína quimioatrayente de monocitos-1, la

interleukina-8 y reduciendo la expresión de la E-cadherina en las células del epitelio, contribuyendo a la alteración de la permeabilidad vascular y la creación de fugas, dando lugar a hipotensión y daño pulmonar, lo cual puede evolucionar hasta un SDRA. La mayoría de pacientes que fallecen a causa de esta infección muestran un SDRA, que ocasiona un cambio en la integridad de la barrera vascular, apoyando una condición procoagulativa, una inducción de la inflamación vascular y una infiltración de las células inflamatorias<sup>179</sup>. Además, los altos niveles de citoquinas intensifican la destrucción y disfunción de las células endoteliales, la progresión hacia la CID, así como la inflamación y la vasodilatación de la red capilar pulmonar. Todas estas alteraciones de manera conjunta, ocasionan en el paciente un fracaso multiorgánico que puede culminar con su fallecimiento. Se ha propuesto que la alteración de la vasculatura pulmonar puede activar el sistema de complemento, promoviendo el acúmulo de neutrófilos y monocitos proinflamatorios, que perpetúan la “*tormenta citoquímica*” previamente descrita<sup>180</sup>.

Tsang et al<sup>181</sup> dividieron este proceso en tres fases distintas:

*Primera fase: Fase temprana de la infección.* Durante este periodo, el SARS-COV-2 infiltra el parénquima pulmonar y comienza su proliferación. Se une a la ACE2 e infecta las células epiteliales, desencadenando la tormenta de citoquinas. En la primera fase, son los macrófagos y las células *natural killer* las principales encargadas de frenar la diseminación del virus. El sistema inmunitario adquirido también colabora; los linfocitos T activan a los B para que éstos generen anticuerpos específicos contra el SARS-COV2.

Ésta primera parte de la infección se caracteriza por la presencia de síntomas constitucionales de baja gravedad, como malestar general, cansancio o mialgias.

*Segunda fase: Fase pulmonar.* Se caracteriza por la presencia de una respuesta inflamatoria, de daño tisular y de fracaso respiratorio hipoxémico. La inflamación excesiva que se genera ocasiona un estrés oxidativo que daña las células alveolares y provoca necrosis. El aumento de la permeabilidad epitelial y endotelial provoca aumento y acúmulo de líquido alveolar rico en proteínas, lo cual se traduce en edema. La necrosis celular y el edema alveolar favorecen a su vez la respuesta inflamatoria, generando así una retroalimentación positiva que perpetúa el estado proinflamatorio. Esto daña el intersticio y la membrana alveolocapilar, alterando el intercambio gaseoso, dando lugar a la hipoxia y al fallo respiratorio. Aproximadamente un 20% de los pacientes infectado desarrolla hipoxia, infiltrados alveolares y SDRA<sup>177</sup>. Un porcentaje de ellos evolucionará hacia la fibrosis debido a un daño alveolar difuso que se traducirá en el aumento de fibrina rica en hialina depositada en las membranas y células

gigantes multinucleadas, así como en una disminución de la viabilidad y de la capacidad de regeneración del epitelio y del sistema mucociliar alveolar.

*Tercera fase: Fase hiperinflamatoria.* Secundaria a una inflamación sistémica y a un estado de hipercoagulabilidad que expande este daño a otros órganos, degenerando en un fracaso multiorgánico y, en muchos casos, la muerte del paciente.

La comorbilidad, el sistema inmunitario débil, las enfermedades relacionadas, condiciones médicas crónicas y mayor fragilidad debido al envejecimiento han sido descritas como circunstancias predisponentes para la exacerbación de la enfermedad y la mortalidad<sup>182</sup>.

La mayoría de los pacientes presentan una gravedad leve-moderada. Sin embargo, hasta el 19% de los casos recogidos sufre síntomas graves<sup>183</sup>, sobre todo aquellos que desarrollan los que algunos autores han denominado "SDRA atípico". En un estudio de cohortes, Chiumello et al<sup>184</sup> demostraron que la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> se relacionaba de manera directa con la proporción de área pulmonar no ventilada en los pacientes con SDRA típico, lo que no sucede en aquellos con SDRA producido por COVID-19. En estos pacientes la gravedad de la hipoxemia no es proporcional al daño pulmonar. En base a esto, Dan Pu et al<sup>185</sup> publican en 2021 una revisión sistemática donde describen las diferencias entre ambos síndromes y la fisiopatológica del SDRA atípico. Según este grupo de expertos, estos pacientes se dividen en dos grupos: pacientes con fenotipo L y pacientes con fenotipo H<sup>186</sup>.

La hipoxemia del fenotipo L se atribuye a una alteración de la vasculatura pulmonar, lo que conlleva un desajuste en la relación ventilación/perfusión<sup>187,188</sup>. Esto se relaciona con las propiedades de la unión del SARS-CoV-2 a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina-2 presentes en las células endoteliales y el músculo liso de los vasos arteriales. Este grupo de pacientes responden de manera favorable al aumento de aporte de oxigenoterapia para revertir la hipoxemia y, además, presentan una *compliance* cercana a los límites de la normalidad.

En el lado opuesto, el fenotipo H se relaciona con un estado de hiperinflamación que daña de manera directa los mecanismos pulmonares, desarrollando el SDRA de la siguiente manera: durante los primeros 7-10 días (fase exudativa) se produce la infiltración pulmonar por parte de los linfocitos, que ocupan el espacio intersticial y alveolar, con escasa respuesta neutrofílica<sup>189</sup>, daño alveolar difuso con necrosis de células endoteliales y epiteliales tipo I y II, y microtrombosis generalizada con microangiopatía<sup>190</sup>. Estos cambios suelen producir edema pulmonar, disminuyendo la *compliance* pulmonar, originando así un compromiso de la ventilación y el

intercambio gaseoso. Los pacientes que muestran estas alteraciones deben ser tratados como SDRA grave, incluyendo PEEP elevada, posición de prono y soporte extracorpóreo si se precisase.

Independientemente de lo anteriormente descrito, tanto en el SDRA típico como atípico predomina el daño alveolar difuso, presente en todos los campos pulmonar, pero siendo más llamativo en los campos medios e inferiores<sup>191</sup>. En contra de la infiltración neutrofílica que sucede en el SDRA típico, en el atípico se ha objetivado infiltración pulmonar de linfocitos y plasmocitos, con ausencia de neutrófilos<sup>186,191</sup>. Además, se producen más complicaciones trombóticas que los casos “típicos” de SDRA<sup>192,193</sup>. Otras alteraciones patológicas descritas en el SDRA atípico son neumocitos aumentados de tamaño y células sincitiales multinucleadas, lo que indica daño citopático inducido por un virus<sup>191</sup>.

### **1.3.3. Transmisión de la COVID-19**

La COVID-19 es una infección que afecta al ser humano de manera reciente y con una elevada mortalidad. Inicialmente se postuló que la transmisión persona a persona tenía lugar de forma directa mediante gotas o secreciones, sobre todo al toser o estornudar, o de manera indirecta a través de objetos contaminados. Wiersinga et al<sup>194</sup> concluían que la exposición prolongada a una persona infectada (definiendo ésta como permanecer a menos de 183 centímetro de distancia durante más de 15 minutos) o exposiciones cortas a pacientes sintomáticos aumentaban el riesgo de transmisión. Lindsley et al<sup>195</sup>, varios años antes, demostraba, con la ayuda de simuladores, que, si un paciente tosía, el receptor debía estar a 183 centímetros de distancia para disminuir el riesgo de exposición en un 92%, independientemente del tipo de virus del que se tratase. Basándose en este y otros artículos, *The New England Journal* publicaba un artículo que afirmaba que los aerosoles podían ser contagiosos durante horas y prevalecer en superficies incluso durante días (hasta 3 o 4), según la cantidad de inóculo que albergasen<sup>196</sup>. Jackson et al<sup>197</sup> concluían que los aerosoles generados por los pacientes contaban con mayor capacidad de dispersión con el aumento de la frecuencia respiratoria del paciente, la tos o el uso de la ventilación mecánica. Zhou et al<sup>198</sup> afirmaban que los pacientes podían ser contagiosos hasta cinco semanas después de padecer la enfermedad y Wu et al<sup>199</sup> que, tras negativizar el test de detección, un paciente continuaba siendo contagioso durante 11,2 días más de media.

Durante la etapa inicial de la pandemia, se creía que el riesgo de contagio aumentaba al tratar a los pacientes con oxigenoterapia de alto flujo o soporte respiratorio no invasivo. Un grupo de expertos alemanes llevó a cabo un estudio multicéntrico sobre el uso de la VNI en pacientes positivos para COVID-19 y concluyó que aumentaba el riesgo de transmisión para los

trabajadores<sup>200</sup>. Ferioli et al<sup>201</sup> consideraban que la dispersión del aire exhalado aumentaba durante la VNI. A raíz de esto, *The Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic Society* emitió una serie de sugerencias para los trabajadores que atendiesen a pacientes con VNI<sup>202</sup>: no usar humidificadores, que el paciente llevase mascarilla quirúrgica, usar un circuito de doble rama sin válvula espiratoria, colocar tres filtros diferentes en el ventilador e incluso recomendaban ducharse tras quitarse el equipo de protección individual. Montrief et al<sup>203</sup>, Fink et al<sup>204</sup> y Adir et al<sup>205</sup>, entre otros, publicaron estudios en los que concluían que la VNI aumentaba el riesgo de contagio entre los trabajadores porque aumentaba la dispersión de los aerosoles.

En un hospital de tercer nivel se documentó el contagio de 46 personas tras la exposición a un paciente positivo que había recibido VNI durante 48 horas. De éstos, el 56,5% fueron enfermeros/as y el 15,2% médicos<sup>206</sup>. Los autores concluían que las medidas de protección individual no habían sido las adecuadas.

Un equipo francés resaltaba el hecho de que la salud mental de los trabajadores de la salud se estaba viendo afectada por la pandemia<sup>207</sup>, generando un ambiente de cautela e incertidumbre que se relacionaba con la rápida dispersión de la enfermedad, el desconocimiento del motivo por el que cada individuo presentaba una gravedad distinta, la falta de conocimientos sobre el grado de contagio de la misma y el registro de muertes entre los profesionales de la salud. El día 3 de mayo del 2020 ya se habían confirmado 157 muertes de trabajadores de la salud por COVID-19<sup>208</sup>.

Por otro lado, también se debía considerar e intentar evitar la posibilidad de que los propios trabajadores fueran quienes contagiasen a otro tipo de pacientes ingresados en los distintos hospitales o Unidades de Cuidados Intensivos. En un hospital británico se realizó un screening entre 1032 empleados asintomáticos durante un periodo de tres semanas<sup>209</sup>. El 3% fue positivo para SARS-COV2. Al historiarlos por segunda vez, el 40% había presentado algún síntoma aislado de infección por COVID-19 durante los 7 días previos a la prueba.

Ya en 2021, tras más de un año de pandemia, se publicaba una revisión sistemática sobre trabajos publicados sobre la transmisión del SARS-COV-2 entre el 1 de marzo del 2020 y el 28 de diciembre del 2020 en Medline, PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Sciences, Science Direct y Embase<sup>210</sup>. Encontraron 297 trabajos, seleccionaron 215 tras excluir aquellos que estaban duplicados y los no publicados en inglés y descartaron 83 más basándose en la relevancia de sus resúmenes. Las conclusiones fueron:

- La transmisión aérea contribuye de manera importante a la rápida propagación de la enfermedad asociada.
- La transmisión por gotas se produce a partir de partículas mayores a 5 micras, que pueden depositarse en superficies bajo asentamiento gravitacional y no se mueven más de un metro. Las partículas menores a 5 micras pueden permanecer suspendidas en el aire por un periodo prolongado de tiempo (igual o incluso superior a 2 horas) y viajar distancias más largas (hasta 8 metros) a través de mecanismos simples de difusión y convección.
- Este virus también puede regresar al aire desde el suelo y la ropa protectora en ambientes interiores. De hecho, el contacto directo con fómites no es la única forma de causar infección por SARS-COV2.
- Los diversos coronavirus sobreviven en las superficies hasta nueve días y pueden ser eliminados mediante desinfección con etanol al 62 - 71% durante un minuto o con hipoclorito de sodio al 0,1%.
- Es notable la persistencia del virus a baja temperatura (4°C). Al elevar la temperatura por encima de 70°C, el virus dejaba de ser detectable a los 5 minutos.
- Aunque el clima cálido puede ralentizar las tasas de crecimiento del SARS-CoV-2, la aplicación de medidas, como el uso generalizado de mascarillas faciales, son necesarias para controlar la pandemia.
- Los trabajadores de la salud deben recibir máscaras N95, FFP2 o FFP3 combinadas con gafas, guantes y batas.
- Se precisa el uso de medidas de control, como una adecuada ventilación de los espacios cerrados, habitaciones con ventilación de presión negativa, practicar el distanciamiento social y el uso de mascarillas.

Con todo esto, uno de las medidas iniciales que incluían estos Planes de Prevención, fueron los Equipos de Protección Individual. Estos demostraron ser eficaces en la protección de los trabajadores. Sin embargo, muchas Unidades de Cuidados Intensivos añadieron a esta medida la intubación orotraqueal precoz, intentando evitar así la propagación de aerosoles y el aumento del riesgo de contagio.

### 1.3.4. Signos y síntomas de la infección

Mientras que la mayoría de las personas con COVID-19 desarrollan una enfermedad leve, sin precisar ingreso hospitalario, entre un 10-15% desarrollan una enfermedad grave, convirtiéndose en crítica en el 5% de los casos<sup>211</sup>. El tiempo de recuperación de esta enfermedad es de entre 2 y 3 semanas, dependiendo de la gravedad de los síntomas. Sin embargo, uno de cada cinco pacientes presentará síntomas hasta cinco semanas después de la infección, mientras que uno de cada 10 lo hará tras doce semanas o incluso más. La prevalencia de los síntomas más comunes era: fatiga (47%; IC95% 31 - 63%), disnea (32%; IC95% 18 - 47%), mialgias (25%; IC95% 13 - 37%), dolor articular (20%; IC95% 13 - 27%), cefalea (18%; IC95% 9 - 27%), tos (18%; IC95% 12 - 25%), dolor torácico (15%; IC95% 9 - 20%), alteración del olfato (14%; IC95% 11 - 18%), alteración del gusto (7%; IC95% 4 - 10%) y diarrea (6%; IC95% 4 - 9%). Otros síntomas frecuentes incluían deterioro cognitivo, amnesia, alteraciones del sueño, palpitaciones y odinofagia. Menos prevalentes eran los estornudos, la ronquera o la otalgia.

Las personas infectadas pueden estar desde asintomáticas hasta fallecer por fracaso respiratorio<sup>194</sup>.

### 1.3.5. Opciones de tratamiento para pacientes con COVID-19 grave

Desde el inicio de la pandemia el tratamiento de la enfermedad COVID-19 se ha modificado en múltiples ocasiones debido al progresivo y mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, así como de la aparición incesante de múltiples ensayos controlados y aleatorizados realizados en estos pacientes, lo cual ha ido aportando, progresivamente, evidencia para un correcto manejo de estos pacientes. En junio del 2020 se publicó una revisión narrativa sobre el tratamiento farmacológico de la COVID-19 de los *Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS)* y del *Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH)*<sup>212</sup>, basada en una búsqueda bibliográfica en PubMed con las palabras *COVID-19, SARS-CoV-2 o coronavirus y treatment o therapy*, cuyo objetivo consistía en ofrecer una actualización de la terapia que se estaba aplicando, y una ayuda en la asistencia diaria, sin pretender sustituir los protocolos adoptados en cada centro, debido a la falta de un tratamiento con evidencia científica. Esto ha dado lugar al empleo de diferentes pautas terapéuticas, en muchas ocasiones, con modificaciones rápidas, continuas y sucesivas de los protocolos. Se ha propuesto la teoría de que la enfermedad COVID-19 presenta varias fases evolutivas. La fase inicial estaría caracterizada por una elevada carga vírica, por lo que sería el momento ideal para administrar un tratamiento antivírico efectivo. En una segunda fase, predominaría la respuesta

inflamatoria (incluso hablándose de tormenta de citoquinas), donde los fármacos antiinflamatorios tendrían mayor importancia. Sin embargo, esta teoría no se ha podido confirmar hasta el momento.

A de 3 mayo de 2023 han sido comunicados más de 765 millones de casos en todo el mundo incluyendo 6.921.614 muertos<sup>213</sup>. La enfermedad COVID-19 grave suele definirse como la presente en un paciente que presenta  $SpO_2 \leq 94\%$  respirando aire ambiente, incluyendo a todos los pacientes que requieren terapia suplementaria de oxígeno.

#### **1.3.5.1. Tratamiento farmacológico**

El manejo de la enfermedad COVID-19G5 grave presenta tres opciones de tratamiento farmacológico: fármacos antivirales, agentes inmunológicos y terapia anticoagulante.

##### **a) Fármacos antivirales**

- **Remdesivir.** Es un profármaco, perteneciente al grupo de análogos de los nucleótidos, que se metaboliza intracelularmente en un análogo de adenosina trifosfato que inhibe las ARN polimerasas víricas. Presenta amplia actividad contra virus de la familia de los filovirus (virus Ébola, virus de Marburg), coronavirus (SARS-CoV-1, MERS-CoV) y paramixovirus (virus respiratorio sincitial), entre otros.

Se han publicado varios estudios sobre su uso en COVID-19. Grein et al<sup>214</sup> evalúa el uso compasivo de remdesivir en pacientes con esta patología. De los 53 pacientes analizados, el 57% recibió VMI y el 8% ECMO. La mortalidad global fue del 13% (18% entre pacientes en VMI, 5% entre los no ventilados). Los autores concluyeron que, en su muestra, se observó una mejoría clínica en 36 de los 53 pacientes tratados con Remdesivir (68%), sin hallar diferencias con respecto a la mortalidad.

Cuatro ensayos clínicos controlados y aleatorizados han evaluado la efectividad del remdesivir en pacientes con COVID-19 grave, con resultados variables. Wang et al<sup>215</sup> informaron sobre un ensayo de remdesivir en 237 pacientes. En este estudio existía un subgrupo de pacientes que habían recibido este antiviral dentro de los 10 días desde el inicio de los síntomas. Este subgrupo mostró una mejora clínica más rápida que el resto de pacientes. El ensayo DisCoVeRy<sup>216</sup> y el ensayo SOLIDARITY<sup>217</sup> revelaron resultados negativos para el remdesivir en casos

graves. En contraste, el ensayo ACTT-1<sup>218</sup>, que incluyó al 85% de pacientes con enfermedad grave, informó resultados positivos. El resultado principal fue el tiempo de recuperación; los pacientes con remdesivir presentaron una media de 10 días hasta la recuperación, en comparación con 15 días en el grupo de placebo (razón de tasa para la recuperación: 1,29; IC95% 1,12 - 1,49 ( $p < 0,001$ ), basado en una prueba de log-rank)). La diferencia en los resultados podría deberse a la diferencia en la condición de los pacientes, la demanda de oxígeno y los métodos de evaluación de los resultados. Sin embargo, varios estudios han demostrado que este fármaco presenta una tendencia hacia la prevención del desarrollo de enfermedades graves. En el ensayo ACTT-1, entre los 573 pacientes sin necesidad de VNI, OAF, VMI u oxigenación por ECMO al inicio, la incidencia de un nuevo uso de VNI u OAF fue menor en el grupo de remdesivir que en el grupo de placebo (17% frente a 24%)<sup>218</sup>. En el ensayo DisCoVeRy<sup>216</sup>, entre los pacientes sin ventilación mecánica o ECMO en la aleatorización, remdesivir retrasó significativamente la necesidad de nueva ventilación mecánica o ECMO o muerte (HR: 0,66; IC95%: 0,47 - 0,91) ( $p = 0,01$ ). Además, en el estudio SIMPLE-2, los pacientes con COVID-19 moderado tratados con remdesivir mostraron un mejor estado clínico el día 11 en comparación con el grupo de placebo<sup>219</sup>. En resumen, el remdesivir puede prevenir enfermedades graves en pacientes con COVID-19 que requieren oxígeno. Es clave iniciar el tratamiento con remdesivir en etapas tempranas. Además, el Instituto Nacional de Salud Británico recomienda el tratamiento de pacientes hospitalizados que requieren oxígeno con remdesivir, pero no recomienda el uso de remdesivir para pacientes que requieren ventilación mecánica<sup>220</sup>.

Se han evaluado otros fármacos que no han demostrado eficacia en el paciente grave o crítico. Un ejemplo es el Lopinavir-ritonavir, que, en base a su actividad ante otros coronavirus, se postuló que podría ser efectivo frente a SARS-CoV-2. Sin embargo, Cao et al<sup>221</sup> realizaron un ensayo clínico aleatorizado, con 199 pacientes (30 paciente recibieron VNI u oxigenoterapia de alto flujo y 2 VM), en el que su uso no mostraba mejoría. Otro tratamiento ampliamente utilizado y evaluado ha sido la Hidroxicloroquina, como tratamiento único o combinado con Azitromicina, hasta que un estudio multicéntrico y retrospectivo analizó el uso de estos fármacos en una muestra de 1.438 pacientes hospitalizados divididos en tratados con hidroxicloroquina, con azitromicina, combinando

ambos o no recibiendo ninguno de ellos<sup>222</sup>. El tratamiento con hidroxiclороquina, azitromicina o la combinación de ambos no se asoció a mejoría en la mortalidad hospitalaria.

#### b) **Tratamiento inmunomodulador**

La respuesta inmunitaria del paciente parece desempeñar un importante papel en la fisiopatología tanto del daño pulmonar agudo como del SDRA. Los pacientes con COVID-19, particularmente aquellos con neumonía y SDRA, tienen niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y otros biomarcadores inflamatorios<sup>223</sup>. Este es el motivo por el que algunos autores postularon el empleo de esteroides en este grupo de pacientes.

- **Corticoides:** los corticosteroides se cree que modulan la respuesta inmunitaria excesiva al COVID-19 y han sido ampliamente utilizados como parte de su tratamiento; sin embargo, su uso sigue siendo controvertido<sup>224</sup>. El ensayo RECOVERY<sup>225</sup> reveló el efecto de la dexametasona en adición al tratamiento estándar. El resultado principal fue la mortalidad a los 28 días; el 22,9% en el grupo de dexametasona y el 25,7% en el grupo de control murieron en los primeros 28 días (cociente de tasas ajustado por edad: 0,83; IC95% 0,75 - 0,93) ( $p < 0,001$ ). En el subgrupo de pacientes con VMI y pacientes con oxigenoterapia, la incidencia de mortalidad fue menor en el grupo de dexametasona que en el grupo control. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en el subgrupo que no precisaba oxigenoterapia. Además, siete ensayos clínicos revelaron la eficacia de los corticosteroides en pacientes graves o en estado crítico<sup>226</sup>.

Por otro lado, la duración y dosis de los corticosteroides son controvertidas. Con respecto a la duración, el uso prolongado de esta terapia puede ser un factor de riesgo para una infección por COVID-19 prolongada<sup>224</sup>. Con respecto a la dosis de corticosteroides, algunos estudios discutieron la terapia que incluye uno o más pulsos con prednisolona en pacientes con COVID-19, obteniendo resultados controvertidos entre ellos. Salvarani et al<sup>227</sup> informaron que no se observó una diferencia significativa en el tiempo de alta entre el grupo que recibió pulsos y el grupo de atención estándar, aunque cabe

destacar que tampoco se documentaron más efectos secundarios en dicho grupo; por lo tanto, Salvarani et al concluyeron que el pulso de prednisolona puede ser beneficioso en algunos casos graves. También se ha publicado recientemente un ensayo clínico que compara el uso de metilprednisolona a largo plazo con respecto a la terapia con corticoides corta<sup>228</sup>, sin mostrar ningún beneficio el uso a largo plazo de los corticoides.

- **Inhibidores de Interleucina-6 (IL-6): Tocilizumab**

La interleucina-6 es una de las citoquinas que causan inflamación aguda, promoviendo la tormenta citoquímica que sufren los pacientes con COVID-19. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une al receptor de membrana de la IL-6, bloqueando su activación<sup>229</sup>. Se han publicado diez ensayos clínicos que analicen la efectividad de este fármaco en la enfermedad COVID-19<sup>230-239</sup>, de los cuales tres de ellos lo hicieron como *end point* primario: EMPACTA, REMAP-CAP y RECOVERY. Sin embargo, los resultados obtenidos han sido muy variables entre ellos, debido, principalmente, a dos razones. La primera es que la mayoría de los pacientes incluidos estaban en estado crítico, con una mortalidad de los casos control que oscilaba entre el 5% y el 30%. Tanto REMAP-CAP<sup>236</sup> como RECOVERY<sup>237</sup> concluyeron que, en los pacientes graves, el tocilizumab era más efectivo que en los pacientes con enfermedad moderada o leve. La segunda de las razones fue que los corticoesteroides se utilizaron de manera simultánea en todos los estudios, oscilando su uso entre el 4% y el 88%. En el ensayo RECOVERY, la mortalidad a los 28 días solo se publicó en el subgrupo que recibió terapia corticoidea.

Por otro lado, el grupo de trabajo de la OMS-REACT mostró, en un metaanálisis, que el uso de corticoides asociados a tocilizumab eran un factor protector para la mortalidad a los 28 días (OR: 0,77; IC95% 0,68 – 0,87); mientras que los pacientes que no recibían corticoides asociados presentaban una mortalidad mayor (OR: 1,06; IC95% 0,85 – 1,33)<sup>240</sup>. Basándose en estos estudios, la OMS recomendó combinar el uso de ambos tratamientos en los pacientes con COVID-19 grave<sup>241</sup>.

- **Inhibidores de Janus Kinasa (JAK): Baricitinib**

El SARS-CoV-2 induce el síndrome de liberación de citoquinas y, muchas de ellas, emplean las vías de señalización intracelular mediadas por JAK; por lo tanto, sus inhibidores modulan la respuesta inmune<sup>242</sup>. Además, el Baricitinib podría interrumpir la entrada del virus en la célula. Se han publicado tres ensayos hasta la fecha sobre este fármaco. El ensayo ACTT-2 analiza los efectos del Baricitinib y del Remdesivir en 1.033 pacientes<sup>243</sup>. Su objetivo primario es la recuperación. Los enfermos que reciben ambos tratamientos cuentan con un tiempo de recuperación de 7 días, comparado con los 8 días que presentan los que reciben Remdesivir y placebo (OR: 1,16; IC95% 1,01 – 1,32) ( $p = 0,03$ ). En el análisis por subgrupos, los pacientes con VNI y/u OAF son los que más se benefician.

El ensayo COV-BARRIER<sup>244</sup> comparó su uso con la terapia estándar, reuniendo un total de 1.525 casos. Excluyó pacientes conectados a VMI y pacientes sin oxigenoterapia. Su objetivo primario era el porcentaje de pacientes que presentaban progresión de la enfermedad, definido como un aumento en la demanda de oxígeno. No se hallaron diferencias en el objetivo primario, pero el grupo que recibió Baricitinib presentó una menor mortalidad a los 8 días.

El tercer ensayo fue el RECOVERY<sup>245</sup>; cuyo tamaño era de 8.152 pacientes. A los 28 días del inicio del tratamiento, la mortalidad del grupo con Baricitinib era del 12% frente al 14% en el grupo control (OR: 0,87; IC95% 0,77 – 0,99) ( $p = 0,028$ ).

Como conclusión, la OMS sugiere el uso de este fármaco junto con corticoesteroides y tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave, especialmente aquellos que reciben VNI u OAF<sup>241</sup>.

- **Plasma convaleciente:** Este tratamiento es un tipo de inmunoterapia pasiva que se basa en el uso de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 extraídos del plasma de pacientes que ya han superado dicha infección<sup>246</sup>.

Jorda A et al<sup>247</sup> publicaron un metaanálisis en el que investigaron el uso del plasma y su asociación con la supervivencia y el pronóstico de la enfermedad. De los 8874 documentos iniciales, seleccionaron 27 artículos, que suponían un total de 16.317 pacientes. No hallaron diferencias con respecto a la mortalidad global ni con respecto a ningún otro resultado clínico entre el tratamiento con plasma y el control. El fracaso de los ensayos clínicos a la hora de mostrar un beneficio significativo de este tratamiento en la supervivencia podría deberse a varias razones: a) a diferencia de otros tratamientos farmacológicos, el plasma no se produce artificialmente, sino que se extrae de pacientes que se recuperaron de esta infección, por lo que su recolección y uso es inherentemente variable, lo que puede confundir la evidencia de sus potenciales beneficios; b) la mayoría de pacientes fueron incluidos más de siete días tras el inicio de los fármacos. Debido a esto, no está claro si diferentes productos plasmáticos, administrados en diversas etapas de la progresión de la enfermedad, pueden aportar beneficios terapéuticos.

Se han observado ventajas terapéuticas del plasma en pacientes inmunocomprometidos<sup>248,249</sup>, pero la falta de ensayos clínicos prospectivos impide hacer recomendaciones claras para este grupo en particular. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo más amplio, aunque solo de naturaleza observacional, que investiga la eficacia y seguridad de este tratamiento en pacientes inmunodeprimidos (NCT04884477). Las directrices actuales del Instituto Nacional de Salud ya desaconsejan su uso en pacientes sin inmunidad deteriorada, pero reconocen que no hay evidencia suficiente para recomendar a favor o en contra en pacientes inmunocomprometidos<sup>250</sup>.

Iannizzi C et al<sup>251</sup> publican un metaanálisis en el que se seleccionaron 33 ensayos clínicos aleatorizados y 24.861 pacientes. Según este grupo de expertos, para la combinación del plasma convaleciente versus placebo o la atención habitual sola, existe evidencia de certeza alta de que el plasma para personas con enfermedad moderada a grave no reduce la mortalidad y tiene poco o ningún efecto en la evolución clínica. Para las

personas con enfermedad leve, existe evidencia de certeza baja para los desenlaces principales.

Sin embargo, recientemente se ha publicado un ensayo clínico sobre su uso en pacientes COVID-19 positivos con SDRA que han precisado conexión a VMI, analizando 475 pacientes en total<sup>252</sup>. La mortalidad a los 28 días fue del 35,4% en pacientes tratados con plasma convalescente frente al 45% en los pacientes con tratamiento estándar ( $p = 0,03$ ). Este efecto se objetivó principalmente en aquellos que fueron aleatorizados antes de las 48 horas de VMI. Por ello, concluyeron que la administración de plasma extraído de donantes con título de anticuerpos neutralizantes de al menos 1:160 a pacientes con SDRA secundario a COVID-19 dentro de los cinco días posteriores al inicio de la VMI redujo significativamente la mortalidad en el día 28.

#### c) **Profilaxis antitrombótica y anticoagulación**

Un elevado porcentaje de pacientes graves o críticos con COVID-19 desarrollan coagulopatía, un estado de coagulación intravascular diseminada o una hipercoagulabilidad distinta<sup>253-258</sup>. Este estado, unido a la tormenta de citoquinas que se traduce en cascada inflamatoria, sumado a la hipoxia, aumenta el riesgo trombótico, lo que se traduce en, como algunos expertos denominan, isquemia silente secundaria a la trombosis microvascular. La isquemia miocárdica, según un estudio retrospectivo realizado en 304 pacientes ingresados por COVID-19, se asocia a una mayor gravedad clínica, considerando la isquemia y la elevación de marcadores de daño miocárdico factores de riesgo independientes relacionados con mortalidad en este tipo de pacientes<sup>259</sup>.

La incidencia de complicaciones trombóticas en el paciente crítico oscila entre el 25-100%<sup>193,260-264</sup>. La mortalidad es mayor en aquellos pacientes en los que se documentan eventos trombóticos (HR 5,4; IC95% 2,4 – 12), actuando la anticoagulación profiláctica como factor protector (HR 0,29; IC95% 0,09 – 0,92)<sup>261</sup>.

La relación entre la infección COVID-19 y la patología tromboembólica ha sido ampliamente estudiada<sup>265-270</sup>. Según algunos estudios observacionales<sup>271,272</sup>, el tratamiento anticoagulante mejora la tasa de supervivencia y disminuye la de hospitalización en este tipo de pacientes, aunque la dosis y la elección del tipo de anticoagulante continúa siendo controvertido<sup>273</sup>. El ensayo INSPIRATION<sup>274</sup> utilizó

enoxaparina a dosis de 1 miligramo por kilo de peso, sin hallar diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mortalidad ni los sangrados al compararlo con la dosis de enoxaparina profiláctica (40 miligramos diarios). El ensayo RAPID<sup>275</sup> se llevó a cabo comparando dosis profiláctica frente a dosis terapéutica de heparina, objetivando que la segunda opción disminuía la mortalidad. Sin embargo, un estudio de mayor tamaño contradujo este hallazgo poco después<sup>276</sup>. Otro ensayo es el HEP-COVID, que enfrentaba ambos tipos de anticoagulantes a dosis terapéuticas<sup>277</sup>. Su conclusión fue que la enoxaparina reducía significativamente la mortalidad.

Por otro lado, el ensayo ACTION analizó los anticoagulantes orales en pacientes hospitalizados, sin obtener ningún resultado por falta de evidencia<sup>278</sup>.

Es difícil determinar la dosis que se debe utilizar en estos pacientes, pero si se recomienda el uso de heparina o enoxaparina durante su hospitalización.

### **1.3.5.2. Soporte respiratorio en la IRA por COVID-19**

El manejo de la IRA y del SDRA desarrollado por los pacientes con COVID-19 grave ha ido evolucionando en el tiempo. Al inicio de la pandemia, las Guías de Práctica Clínica recomendaban la intubación precoz<sup>279</sup>. A mediados del año 2020 en China describían entre un 67 y un 97% de mortalidad<sup>254</sup> y en Nueva York de hasta el 88%<sup>280</sup>. En Italia contaban con una mortalidad del 24,5% - 28%, aunque se cree que se debía a la falta de diagnóstico. De hecho, existían otras publicaciones, como la de Grasselli et al<sup>281</sup> que describían una mortalidad de entre el 48,8% y el 53,4% en un hospital del norte de Lombardía.

En una serie de casos extraída de una UCI china, la mortalidad a los 28 días de ingreso en UCI fue del 39%, pero esta ascendía al 97% en los pacientes conectados a ventilación mecánica<sup>198</sup>. También publicaron series de datos regiones del norte de Estados Unidos, como Washington y Seattle, que hablaban de una tasa de mortalidad del 71%<sup>282</sup> y del 75%<sup>283</sup>, respectivamente, entre los pacientes intubados.

En abril del año 2021 se publicaba una revisión sistemática sobre la tasa de mortalidad por COVID-19 en pacientes que requirieron VMI<sup>284</sup>. Incluyeron sesenta y nueve estudios que albergaban 57.420 adultos. La tasa de mortalidad fue del 45% (IC95% 39 - 52%).

Docherty et al<sup>285</sup> analizaba los cambios en la mortalidad intrahospitalaria durante la primera ola de COVID-19, definida como el periodo de tiempo comprendido entre el 9 de marzo y el 2 de agosto del 2020, mediante un estudio multicéntrico observacional retrospectivo, con un total de

80.713 pacientes. Concluyeron que la reducción de la mortalidad hospitalaria durante esta primera ola fue, en parte por los cambios en la casuística y la gravedad de la enfermedad, así como por las diferencias en el soporte respiratorio (aumento paulatino del uso de soporte no invasivo) y el uso de las Unidades de Cuidados Intensivos.

Dada la elevada mortalidad de este tipo de pacientes, empezaron a surgir opiniones en contra de la intubación precoz. Un grupo de expertos de origen francés realizó un análisis observacional multicéntrico y prospectivo en el que comparaba la mortalidad a los 60 días entre pacientes intubados de manera precoz y los conectados a VMI de forma tardía<sup>286</sup>. Definían como precoz la intubación en los primeros dos días de ingreso en UCI. Incluyeron 245 pacientes, siendo la mortalidad del 42,7% en el grupo precoz y de 21,9% en el tardío (HR 1,74; IC95% 1,07 – 2,83) (p = 0,03). En contraposición, González J et al<sup>287</sup> publicaron un estudio observacional prospectivo con 205 pacientes cuyo análisis de supervivencia mostraba un aumento significativo del riesgo de mortalidad en los pacientes con intubación tardía con respecto a intubación precoz (HR 2,45; IC95% 1,29 – 4,65) (p = 0,006). Incluso hubo estudios que no consideraron que el momento de intubación, precoz o tardío, tuviera efectos sobre los resultados en los pacientes con neumonía por COVID-19<sup>288</sup>.

Ante la ocupación de las Unidades de Cuidados Intensivos y la elevada mortalidad descrita en los pacientes conectados a VMI, se empezó a utilizar el soporte no invasivo como terapia alternativa a la intubación orotraqueal. Además, se realizaron estudios que analizaban el riesgo de contagio según la dispersión de los aerosoles como resultado de la VNI. Almeida C et al<sup>289</sup> evaluaron la seguridad ocupacional y ambiental de los sistemas de aislamiento desarrollados para infecciones transmitidas por aerosoles mediante simulaciones experimentales preclínicas. Los marcadores en aerosol fueron contenidos con éxito en todas las simulaciones, ofreciendo protección ocupacional y ambiental contra la diseminación de micropartículas en condiciones de terapia con CPAP u OAF. Una revisión sistemática que incluía artículos publicados hasta agosto del 2021<sup>290</sup> establecía que la VNI era segura siguiendo las siguientes recomendaciones: 1) el *helmet* es una interfaz segura, 2) debe utilizarse un circuito con doble tubuladura y filtro antimicrobiano en la rama espiratoria, 3) el paciente debe permanecer en una habitación con presión negativa, 4) el equipo sanitario ha de estar correctamente protegido.

Se publicaron estudios que comparaban la primera con la segunda ola, de los cuales la mayoría concluían que no existían diferencias estadísticamente significativas con respecto a las características sociodemográficas o a las comorbilidades de los pacientes, pero sí existía una menor tasa de intubación orotraqueal y una menor mortalidad en estos pacientes<sup>291–293</sup>.

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19 se produjo una enorme controversia sobre el mejor modo de tratamiento de los pacientes con IRA hipoxémica. De hecho, las primeras recomendaciones que se establecieron en los pacientes graves fue el uso de VMI con intubación precoz, mientras que el uso de dispositivos respiratorios no invasivos fue estigmatizado por la comunidad médica<sup>167</sup>. Estas recomendaciones se hicieron en base a tres circunstancias:

- La ausencia de una evidencia fuerte para el tratamiento con dispositivos no invasivos del fracaso respiratorio “de novo”.
- La posible diseminación excesiva de aerosoles contaminados con el virus SARS-CoV-2 al ambiente, con posibilidad de contagio del personal sanitario no debidamente protegido.
- La posibilidad de producir un efecto deletéreo en el paciente debido al posible retraso de la intubación en pacientes tratados con dispositivos no invasivos.

Por esta razón, la mayoría de las Guías de Práctica Clínica desaconsejaban, inicialmente, su uso<sup>294</sup>. Sin embargo, la impresión general se fue modificando de manera paulatina debido a las publicaciones que fueron surgiendo en base a la experiencia en el uso de soporte respiratorio no invasivo en unidades que continuaron utilizándolo (a pesar de haber sido desaconsejado) y a la elevada tasa de mortalidad que presentaban los pacientes intubados. Con el paso de los meses, la OMS pasó a defender el uso de la CPAP o de la VNI como la primera línea de tratamiento en estos pacientes, siendo innecesaria la intubación inmediata siempre que el personal sanitario se encontrase debidamente protegido<sup>295</sup>.

Este es el motivo por el cual el uso de la VNI en esta patología fue tan variable entre los distintos centros hospitalarios, hallando algunos que no utilizaron prácticamente nunca la VNI mientras que en otros el uso fue muy frecuente, sobre todo en planta por el colapso de las UCI ante el número creciente de pacientes<sup>296</sup>. De esta forma, se fueron realizando diferentes ensayos clínicos para analizar el mejor modo de soporte respiratorio y los datos disponibles se fueron acumulando y sintetizando en diferentes revisiones sistemáticas. Además, se han publicado múltiples revisiones narrativas que abordan, desde múltiples puntos de vista, el uso de los diferentes dispositivos respiratorios en esta patología<sup>297-301</sup>.

Los principales estudios que analizan el uso de la VNI, en modo CPAP o doble nivel de presión, bien como terapia única o combinada con la OAF, en el tratamiento de la IRA hipoxémica en la COVID-19 se muestran a continuación.

## Estudio Observacionales

1. **Ahmad et al**<sup>302</sup> realizaron un estudio retrospectivo de 78 pacientes, ingresados entre el 1 de febrero de 2020 a 1 de marzo de 2021, que precisaron ECMO y que previamente habían recibido tratamiento con DRNI. La presencia de tratamiento con estos dispositivos durante 3 o más días se relacionaba con una menor posibilidad de liberación de la ECMO.
2. **Alharthy et al**<sup>303</sup> analizan de forma retrospectiva 30 pacientes ingresados en UCI en la primera ola, hasta el 30 de abril, 15 tratados con CPAP mediante *helmet* y 15 mediante OAF, con una PaO<sub>2</sub> antes del tratamiento de 211 y 213 mmHg. La tasa de intubación fue del 20% y 13,3% respectivamente.
3. **Alharthy et al**<sup>304</sup> analizan de forma retrospectiva a los pacientes ingresados en UCI entre el 20 de marzo al 31 de mayo de 2020. De los 436 ingresados, se seleccionaron 352, de los cuales murieron 113 (32,1%). El 87,2% eran hombres y la edad media de 59,6 años. Del total, 200 pacientes recibieron intubación al ingreso en UCI, y 152 fueron tratados inicialmente de forma no invasiva (100 mediante OAF, 20 mediante CPAP-helmet y 35 mediante OBF). Sin embargo, posteriormente todos estos pacientes fueron intubados, con una mediana desde el ingreso de 5 días (RIQ 2-7). Los factores independientes de mortalidad fueron la edad, tabaquismo activo, presencia de embolismo pulmonar, incremento del lactato sérico y el dímero D.
4. **Aliberti et al**<sup>305</sup> analizan, mediante un estudio multicéntrico, observacional y prospectivo, los resultados del soporte respiratorio con CPAP a través de helmet en los pacientes con neumonía grave por COVID-19 y fallo respiratorio hipoxémico, ingresados en tres Unidades de Alta Dependencia de dos hospitales de Milán, Italia, entre el 7 de marzo al 21 de abril del 2020. El objetivo primario consiste en evaluar el fracaso de la CPAP definido como la necesidad de intubación orotraqueal o la muerte del paciente. Se incluyen 157 pacientes; el 74,5% son hombres y la edad media es de 64 años (rango 55-75). El 41,4% presentan ONI. Las comorbilidades más prevalentes son la hipertensión arterial (HTA) en 44% de los casos, diabetes en 22,9%, cardiopatía isquémica en 17,2% y arritmia en 10,8%. La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inicial es 142,9 (96,7-203,2), la FiO<sub>2</sub> de 0,6 (0,5-0,6) y la PEEP de 10,8 ± 2,3. La duración media del tratamiento con CPAP es de 6 (rango 3-10) días. Solo 5 pacientes del total precisan soporte vasoactivo. Con respecto a las complicaciones, la más frecuente fue la intolerancia (11,5% en grupo de éxito y 15,7% en el de fracaso), seguida del barotrauma (3 pacientes del grupo de fracaso) y la úlcera cutánea (2 en el grupo de éxito). Fracasaron 70 pacientes (44,6%), 34 (21,7%) precisan conexión a VMI y 36 (22,9%) fallecieron. Según el análisis multivariante (ajustado por sexo, edad, neumonía grave, interleucina-6 y mejoría de la PaFiO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 30%), el fracaso se asocia a la gravedad de la neumonía al ingreso en UCI (OR 2,9 (IC95% 1,3-6,2); p = 0,009) y niveles elevados de interleucina-6 (OR 1,0 (IC95% 1,0-1,0); p < 0,009). La mortalidad a los 30 días fue del 28% y la hospitalaria del 28,7%.
5. **Alkouh et al**<sup>306</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo y observacional sobre 265 pacientes ingresados por IRA por COVID-19 en la UCI del Hospital Universitario Mohammed VI de Marruecos. El objetivo primario fue evaluar el uso de OAF, analizando la mortalidad y la necesidad de intubación orotraqueal. Los pacientes se dividen en grupo A (OAF) y grupo B (otro tipo de soporte respiratorio no invasivo). De los 162 pacientes que conforman el grupo A, el 72,2% son hombres, la edad media es de 66,3 ± 12,8 años y las comorbilidades más prevalentes fueron HTA (43,2%), la diabetes (30,9%)

y la enfermedad coronaria (12,3%). Con respecto al grupo B, 71 de ellos reciben tratamiento con VNI. De éstos, 49 eran hombres (69,0%), la edad media es de  $64.6 \pm 14.9$  años. La PaO<sub>2</sub> al inicio del tratamiento es de  $53 \pm 17$  en el grupo A y  $52 \pm 12$  en el grupo B. Del grupo A, precisan intubación orotraqueal 80 (49,7%), de los cuales fallecen el 78,8%. De entre los no intubados, solo fallece el 19,8%. Con respecto a los pacientes con VNI, 33 (46,5%) son conectados a VMI y fallecen el 81,8%. De los pacientes con VNI que no fueron intubados, fallecieron el 18,4%. La mortalidad global en el grupo A fue del 48,8% y del 47,9% en el grupo B.

6. **Alviset et al**<sup>307</sup> analizaron, mediante un estudio de cohorte en un hospital francés, la CPAP como soporte respiratorio mediante interfaz *totalface* en los pacientes COVID-19 con IRA ingresados tanto en UCI como en planta de hospitalización. El objetivo primario era conocer el motivo de cese de la terapia. Analizaron 49 pacientes, siendo el 73% hombres, edad media de 65 (54-71) años. Las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión (63%), IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> (34%) y diabetes (33%). La frecuencia respiratoria previa al inicio del tratamiento era de 36 de mediana (30-40) y la saturación del 92% (rango 90-95) con un aporte de entre 10 y 15 litros por minuto de oxígeno. La duración del tratamiento presentó una mediana de 3 días (rango 1-5) días y los niveles de presión de 5-10 cmH<sub>2</sub>O. De los 49 pacientes, 8 presentaban ONI y de ellos 6 murieron. De los 41 pacientes elegibles para intubación 26 fueron intubados y 15 mejoraron. Por tanto, el fracaso de la VNI fue de 65,3% (32 casos) y hubo 18 (36,7%) muertos.
7. **Amati et al**<sup>308</sup> realizan un estudio para evaluar los efectos fisiológicos en términos de reclutamiento alveolar de la aplicación de diferentes niveles de PEEP en pacientes COVID-19 que reciben CPAP a través de un *helmet*. El estudio se llevó a cabo en una unidad de alta dependencia entre el 19 de marzo al 16 de abril de 2020. Únicamente fueron analizados pacientes con neumonía. Los pacientes recibieron un incremento progresivo, cada 30 minutos, de la PEEP (0 / 2,5 / 5 / 7,5 / 10 / 12,5 / 15 cmH<sub>2</sub>O). El flujo en el circuito de CPAP fue de al menos 80 litros por minuto para cada valor de PEEP y la FiO<sub>2</sub> no se modificaba. Un test de reclutamiento no invasivo exitoso se definió como la presencia de todas las siguientes: (1) descenso del gradiente alveolo capilar de al menos el 20% con respecto al basal; (2) frecuencia respiratoria igual o menor que la basal; (3) ausencia de inestabilidad hemodinámica; (4) SpO<sub>2</sub> igual o incrementada con respecto a la basal; (5) ausencia de disconfort. Éxito parcial fue definida con la presencia de los criterios anteriores pero el descenso en el gradiente alveolo arterial de oxígeno era menor del 20%. Fracaso de reclutamiento fue definida por al menos una de las siguientes; (1) incremento de la frecuencia respiratoria con respecto a la basal; (2) incremento del gradiente alveolo arterial de oxígeno con respecto al basal; (3) inestabilidad hemodinámica; (4) SpO<sub>2</sub> < 90%; (5) distrés respiratorio; y (6) disconfort del paciente. Fueron analizados 34 pacientes con CPAP-*helmet* que mostraban una mediana de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al inicio de la terapia de 177 mmHg. Nueve (26.5%) pacientes presentaron una prueba exitosa (un paciente a 5 cmH<sub>2</sub>O, uno a 7,5 cmH<sub>2</sub>O, 5 a 10 cmH<sub>2</sub>O y uno a 12,5 cmH<sub>2</sub>O. Éxito parcial se consiguió en 50% de los pacientes, 6 a 5 cmH<sub>2</sub>O, 4 a 7,5 cmH<sub>2</sub>O, 4 a 10 cmH<sub>2</sub>O, 1 a 12,5 cmH<sub>2</sub>O y 2 a 15 cmH<sub>2</sub>O. El fracaso de reclutamiento se observó en 23,5% de los pacientes, la mayoría por inestabilidad hemodinámica. Los pacientes con respuesta exitosa presentaban una frecuencia respiratoria más elevada basalmente que los otros dos grupos.
8. **Arina et al**<sup>309</sup> realizaron un estudio observacional retrospectivo en pacientes COVID-19 ingresados en la UCI del *University College London Hospital* entre el 8 de mayo y el 5 de junio de 2020 con fallo respiratorio, cuyo tratamiento inicial fue con CPAP. La finalidad

del estudio consistía en averiguar cuáles eran los factores que determinaban el pronóstico de los pacientes. Dividieron a los pacientes en éxito (pacientes que sobrevivieron al alta hospitalaria recibiendo solo soporte respiratorio con CPAP) y fracaso (pacientes fallecidos o conectados a VMI). Incluyeron 93 pacientes, con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 13 kilopascales (kPa), de los cuales 32 (34%) tuvieron éxito y 61 (66%) fracasaron (el 23% fallecieron y el 77% precisaron intubación orotraqueal). Tras 6 horas de tratamiento, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mejoró en un 76,7% en los pacientes con éxito y tan solo un 38,1% en los que fracasaron (p = 0,015). Los valores de proteína C-reactiva (PC-R), N Terminal-pro-B-tipo de péptido natriurético (NT-proBNP), troponina T y dímero-D eran más elevados en el grupo de fracaso. Por otro lado, el soporte de otros órganos solo fue necesario en el grupo de fracaso (46 precisaron soporte vasoactivo y 28 terapias de reemplazo renal). Mediante análisis multivariante de regresión logística, la PC-R y el NT-proBNP elevados eran predictores independientes de fracaso del tratamiento con CPAP.

9. **Ashish et al**<sup>310</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo casos control (CC) cuyo objetivo era analizar la supervivencia en pacientes con insuficiencia respiratoria por COVID-19 tratados con CPAP. Para ello compararon 103 pacientes admitidos entre el 17 de marzo y el 3 de abril de 2020 (grupo control) con 103 pacientes admitidos entre el 10 de abril y el 11 de mayo de 2020 (grupo casos). Los grupos fueron emparejados por sexo (64% eran hombres) y edad (media de 70 ± 1,2 años) y el seguimiento finalizó el 11 de junio de ese mismo año. Aunque existían algunas diferencias entre el primer grupo y el segundo, solo tres características contaban con diferencias estadísticamente significativas: diabetes (19% en el grupo control y 43% en el de casos), pacientes institucionalizados (27% y 52% respectivamente) e hipertensión arterial (8% y 26%, respectivamente). Solo 3 pacientes recibieron CPAP en el primer grupo (1 sobrevive y dos mueren) y 15 en el segundo grupo (8 sobrevive y 7 mueren). Aunque la mortalidad es menor en el grupo de casos, el número de pacientes tratados con CPAP en el grupo control es demasiado pequeño como para realizar una comparación directa. Mediante análisis multivariante el uso de CPAP en la primera semana entre el resultado positivo del test diagnóstico conlleva un descenso de mortalidad; sin embargo, la CPAP a partir de la primera semana aumenta la mortalidad. La CPAP mejora la supervivencia cuando se utiliza en los primeros 4 días desde el ingreso hospitalario, así como cuando la CPAP se utilizaba en pacientes con menor gradiente A-a de oxígeno.
10. **Avdeev et al**<sup>311</sup> analizaron el uso de la VNI en pacientes COVID-19 con fallo respiratorio hipoxémico ingresados en dos UCI entre el 8 de abril y el 10 de junio de 2020 mediante un estudio de cohortes retrospectivo. Usaron interfaz de tipo oronasal y los criterios de inclusión fueron la necesidad de oxigenoterapia de más de 6 litros por minuto para mantener saturación por encima del 92% y clínica de distrés respiratorio (disnea, taquipnea y/o uso de musculatura accesorio). El modo inicial de soporte respiratorio fue CPAP con presión de 10 cmH<sub>2</sub>O y el cambio a BiPAP se realizaba si el paciente presentaba acidosis respiratoria (pH < 7,35), taquipnea (frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto) o uso de musculatura accesorio. El fracaso de la VNI se definió como fallecimiento del paciente durante su estancia hospitalaria o necesidad de intubación orotraqueal. Se incluyeron 61 pacientes, la mayoría hombres (60,7%), con una mediana de edad de 62 (53-70) años. Las comorbilidades más prevalentes fueron HTA (47,5%) y

la diabetes (13,1%), seguidas por la insuficiencia cardíaca (4,9%). La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mediana al inicio del soporte fue de 164 (131-200) y la frecuencia respiratoria de 25 (20-28) respiraciones por minuto. El cambio a modo BiPAP fue necesario en 16 pacientes. Del total precisaron conexión a VMI 17 (27,9%), falleciendo 15 (88,2%). La mortalidad global fue del 24,6%. En el grupo de fracaso la duración del tratamiento no invasivo fue menor: 3 días frente a 8 días;  $p = 0,003$ ); los pacientes eran de mayor edad, 68 años y 61 años respectivamente ( $p = 0,018$ ), y la frecuencia respiratoria era superior, 26 rpm y 24 rpm ( $p = 0,049$ ). Los valores elevados de dímero-D (por encima de 1190 ng/mL) fueron el mejor predictor de fracaso.

11. **Belenguer et al**<sup>312</sup> presentan una serie de casos de 27 pacientes ingresados en una UCI por IRA por COVID-19 entre marzo y mayo del 2020. De ellos, 21 recibieron VNI, 5 VMI y 1 OAF. La mayoría fueron varones con una media de edad de  $66 \pm 14$  años, con HTA (63%), una media de  $50 \pm 4$  puntos en la escala SAPS III y de  $4 \pm 1$  puntos en la escala SOFA. Se definió como fracaso la necesidad de intubación orotraqueal o la muerte del paciente. Fracasó la VNI en 10 (47,6%) pacientes. Del grupo de fracaso falleció el 50%, mientras que de los 5 pacientes que recibieron VMI de entrada, fallecieron 3 (60%).
12. **Bellani et al**<sup>313</sup> realizaron un análisis prospectivo observacional de un día de duración, el 26 o 31 de marzo de 2020 a la elección de los médicos, en 32 hospitales de Lombardía, incluyendo un total de 909 pacientes ingresados en planta (778 fueron tratados con CPAP, 90 con VNI y 39 con OAF). El objetivo consistía en determinar los factores de riesgo asociados al fracaso de la VNI, considerando como fracaso la muerte o la intubación orotraqueal. La mayoría eran hombres (74,56%) y la mediana de edad era de 68 (59-75) años. Las comorbilidades más prevalentes fueron HTA (54,9%), cardiopatía isquémica/insuficiencia cardíaca (14,9%) y EPOC (9,6%). La mayoría utilizaron *helmet* (68%); el resto usó *totalface*. La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inicial fue de  $172 \pm 102$  y la frecuencia respiratoria de  $23,9 \pm 6,6$ . Precisaron VMI el 15,4% ( $n = 123$ ), tras una media de 5 (3-9) días desde el inicio de la VNI. Fracasaron 300 pacientes (37,6%), de los cuales el 78% tenía ONI. Según el análisis multivariante, niveles elevados de PC-R, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> baja y el recuento plaquetario son factores independientes de fracaso de la VNI. La introducción en el modelo multivariante de ONI muestra que esta variable aumenta el riesgo de fracaso casi tres veces, permaneciendo el resto de variables significativas. La mortalidad global de la cohorte fue del 25%.
13. **Bertaina et al**<sup>314</sup> realizaron un análisis sobre la base de datos HOPE COVID-19. Se trata de un registro internacional que engloba 7 países y 36 hospitales. En él se recogen los pacientes COVID-19 positivos ingresados en dichos centros. El objetivo era analizar la necesidad de intubación o la muerte de los pacientes tratados con soporte respiratorio entre el 26 de enero y el 18 de abril del 2020. Seleccionaron 390 pacientes tratados con VNI, tanto en UCI como en planta de hospitalización. La mediana de edad fue de 70 (RIQ 58-79) años, predominantemente varones (65%), y las comorbilidades más prevalentes fueron HTA (58%), dislipemia (37,1%) y diabetes (19,8%). La VNI fracasó en 173 (44,4%) pacientes, de los cuales fallecieron 147 (37,7%). Las complicaciones más prevalentes fueron la sepsis (38,1%) y el fracaso renal al ingreso (30,1%). Según el análisis multivariante existían cinco factores independientes para el objetivo primario: edad, HTA, saturación basal inicial  $< 92\%$ , linfopenia  $< 1500/\text{mm}^3$  y el uso de antibioterapia.

14. **Biasucci et al**<sup>315</sup> realizan un estudio unicéntrico, observacional de pacientes admitidos en el servicio de urgencia entre el 6 de marzo al 6 de abril de 2020, para analizar la relación entre los hallazgos de una prueba de ultrasonidos pulmonares y el fracaso de los DRNI. La prueba de ultrasonidos se realizó en el momento del ingreso. El fracaso de la VNI se definió como la necesidad de intubación o muerte. De los 34 pacientes tratados con OAF, el fracaso (definido por la necesidad de VNI o VMI) fue del 70%. Se analizaron 36 pacientes con VNI con presión de soporte y *helmet* (15 primera línea y 21 tras fracaso de OAF). El fracaso de la VNI se objetivó en 26 (72,2%) de los casos. El análisis de los ultrasonidos pulmonares mediante un score fue significativamente diferente entre los pacientes con y sin fracaso de la VNI.
15. **Boniatti et al**<sup>316</sup> analizan, en un estudio unicéntrico y retrospectivo realizado en Brasil, entre abril del 2020 a diciembre de 2021, el uso de la VNI tras el fracaso de la extubación. Fueron estudiados 384 pacientes extubados con una VMI de más de 48 horas, de los cuales, 137 (35,7%) precisaron VNI. La indicación de la VNI fue preventiva en 47 (12,2%) casos (con un fracaso del 34%). En 26 (6,8%) casos se utilizó la VNI para extubación facilitada (con un fracaso del 31%) y para tratamiento de la IRA postextubación en 64 (16,7%) casos (con un fracaso del 50%).
16. **Booker et al**<sup>317</sup> analizaron de forma retrospectiva los pacientes ingresados en UCI en un centro del Reino Unido, entre el 19 de marzo del 2020 y el 12 de marzo del 2021. Incluían a pacientes que precisaban  $FiO_2 > 60\%$  para mantener una  $PaO_2$  mayor de 60 mmHg. De 291 COVID-19, 59 precisan IOT inmediata y 232 CPAP/BiPAP. El fracaso de la VNI fue en 113 casos (48,7%). La relación entre el momento del fracaso de la VNI mostró 35 fracasos en las primeras 24 horas, 35 entre 24 y 96 horas y 43 más allá de las 96 horas. La ratio de oxigenación en el global de pacientes era de 13,5 kPa. La duración de la VNI fue de 88 horas (RIQ 35,8-144). El 14,7% de los pacientes fue tratado en modo VNI, 46,1% en modo CPAP y 39,2% en ambos modos. La mediana de IPAP/EPAP en VNI fue de 16/10, y CPAP de 10. La supervivencia fue del 82,8%, y del 64,6% en los fracasos de VNI. Entre los pacientes con fracaso de la VNI, los intubados en las primeras 24 horas, la supervivencia hospitalaria fue del 82,9%, del 60% en los intubados entre 24 y 96 horas y del 53,5% en los de más de 96 horas ( $p = 0,021$ ). Los factores de riesgo independiente para fracaso de la VNI fueron la mayor gravedad medida por el APACHE II, SOFA, Índice ROX y HACOR y la  $PaO_2/FiO_2$ . De los datos de laboratorio la ratio neutrófilos/linfocitos fue un marcador de fracaso de la VNI.
17. **Boscolo et al**<sup>318</sup> realizan un estudio multicéntrico italiano en 25 UCIs, entre el 28 de febrero del 2020 al 28 de abril del 2020. Solo fueron incluidos pacientes con IOT tras VNI. Los datos fueron recogidos de forma prospectiva. De un total de 704 pacientes, se seleccionaron 280 (40%). De ellos 43% murieron en hospital. En el análisis multivariante solo la edad y la duración de la VNI antes del ingreso en UCI (punto de corte 2 días) fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria. La mortalidad fue mayor en los tratados fuera de UCI que en los que finalmente acabaron en UCI o solamente en UCI. En este artículo, la mortalidad con VMI sin VNI previa fue del 42%, similar a los de los que habían recibido previamente VNI.
18. **Bradley et al**<sup>319</sup> realizaron un estudio observacional entre el 26 de marzo al 25 de mayo de 2020, de pacientes con COVID-19 con necesidad de CPAP con ONI ingresados planta en dos hospitales del Reino Unido. Fueron analizados 70 pacientes y seguidos hasta 30 días o hasta el alta del hospital. La mediana de edad fue de 76 años con mediana de escala de fragilidad de 5 puntos. A los 30 días, el 30% de los pacientes estaban vivos. La mediana de días con CPAP fue 3 días, con mayor duración en los supervivientes, 5 frente a 2 días ( $p = 0,016$ ). En el 30% de los casos, el paciente pide que se le retire el soporte con CPAP.

- 19. Brusasco et al<sup>320</sup>** realizaron un estudio observacional retrospectivo sobre pacientes COVID-19 positivos ingresados, tanto en planta como en UCI, por fallo respiratorio hipoxémico agudo en el hospital Galliera de Génova entre el 16 de marzo y el 12 de abril del 2020. Los criterios para el inicio de soporte respiratorio con CPAP fueron  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ,  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg respirando aire ambiente, frecuencia respiratoria  $> 30$  respiraciones por minuto o sensación subjetiva de disnea en reposo o con mínimos esfuerzos. Ingresaron con estas características 258 pacientes, recibiendo tratamiento con CPAP 64. Hubo 11 (17,2%) fracasos de CPAP. Según el análisis multivariante mediante regresión logística, solo la HTA resultó ser un factor de riesgo independiente para el fracaso del tratamiento con CPAP.
- 20. Burns et al<sup>321</sup>** analizan 28 pacientes con COVID-19 tratados en planta con ONI entre el 23 de marzo al 24 de abril de 2020. La edad media fue de 81,5 años, el 54% eran hombres. La mediana en la escala de fragilidad fue de 5. El 82,1% de los pacientes recibió CPAP y el resto BiPAP. La media de CPAP fue de 12,7  $\text{cmH}_2\text{O}$ , la de IPAP fue de 22,4  $\text{cmH}_2\text{O}$  y la EPAP de 10,2  $\text{cmH}_2\text{O}$ . El 50% de los pacientes fallecieron en el hospital.
- 21. Cammarota et al<sup>322</sup>** llevan a cabo un estudio retrospectivo, multicéntrico italiano entre el 1 de marzo y el 30 de abril del 2020, de pacientes COVID-19 ingresados en UCI, a los que se les aplica VNI inmediata tras la extubación temprana. Fueron analizados 65 pacientes tratados con VNI tras extubación temprana y comparados con 55 pacientes extubados de forma convencional. La VMI fue interrumpida a día 11 de media en el grupo control y a 9 días en el grupo de VNI facilitada ( $p = 0,002$ ). En el grupo control, el 60% de los pacientes recibieron VNI preventiva (con una mediana de duración de dos días). La duración de la VNI en el grupo con extubación facilitada, fue de dos días, utilizándose VNI en 78,8% y CPAP en el 21,2% de los pacientes. El fracaso de la extubación fue del 18,2% en el grupo con VNI facilitadora y 45,5% en el grupo control ( $p = 0,002$ ). La reintubación se llevó a cabo en el 18,2 y 40%, respectivamente ( $p = 0,009$ ), pero la mortalidad no difirió en los dos grupos, 9,1% frente a 10,9%, respectivamente.
- 22. Carpagnano et al<sup>323</sup>** presentaron un estudio observacional retrospectivo sobre 78 pacientes ingresados de forma consecutiva entre el 11 de marzo y el 27 de abril del 2020 en una Unidad de Cuidados Intermedios y/o en UCI por SDRA moderado o grave. El objetivo primario consistía en analizar las diferencias entre los pacientes tratados con CPAP y los que recibieron soporte con BiPAP. La mayoría eran hombres (73%) y la media de edad fue de 69 años, con una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  al ingreso de  $186,36 \pm 80,39$ . Del total, fallecieron 35 pacientes (45%) y precisaron intubación orotraqueal 24 (31%), siendo la media desde el inicio del soporte hasta la conexión a VMI de  $2,96 \pm 2,73$  días. De los pacientes intubados, murieron 22 (92%). De los 78 casos, 36 recibieron CPAP, 25 BiPAP y 7 OAF. El grupo de pacientes con CPAP era más joven ( $64,08 \pm 12,34$  años frente a  $71,36 \pm 13,15$  años), con una puntuación menor en la escala de Charlson ( $3,36 \pm 2,27$  y  $4,72 \pm 2,85$  respectivamente) y con una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  mayor ( $207,69 \pm 77,40$  frente a  $163,32 \pm 73,47$ ) que los pacientes con BiPAP. La mortalidad fue del 48% en el grupo de CPAP y del 52% en el de BiPAP, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos.
- 23. Carteaux et al<sup>324</sup>** realizan un estudio donde analizan si el añadir un filtro antimicrobiano afecta al funcionamiento de un dispositivo de CPAP de Boussignac y su uso en el paciente fuera de la UCI. Los pacientes analizados eran sin limitación de esfuerzo terapéutico, recibiendo CPAP como primera línea de tratamiento, ingresados entre 14 de marzo y 14

de abril de 2020. Fueron analizados 85 pacientes (tras excluirse 13 por presentar ONI). La mediana de edad era 60 años, 83,5% hombres. La mediana de la frecuencia respiratoria era de 34 respiraciones por minuto y la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 160 mmHg (con cálculo aproximado de la FiO<sub>2</sub>). La CPAP fue iniciada con una mediana de 9 días desde el inicio de los síntomas. El 85% de los pacientes fueron tratados en planta y el resto en UCI. El 80% de los pacientes requirieron ingreso en UCI. El 64% de los pacientes requieren intubación dentro de los 28 días, con una mediana de 2 días de tratamiento con CPAP. Los factores de riesgo para fracaso de CPAP mediante análisis univariante fueron una mayor frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y un menor índice ROX. La mortalidad a los 28 días fue del 27,1% en el grupo global, 44,2% en el grupo con fracaso de CPAP y ningún muerto en el de éxito ( $p < 0,001$ ).

**24. Chacko et al**<sup>325</sup> realizaron un estudio prospectivo sobre el uso de la VNI en una UCI de un hospital de India en pacientes COVID-19 con insuficiencia respiratoria aguda ingresados entre el 1 de abril y el 15 de septiembre del 2020. Se incluyeron 286 pacientes, con predominio masculino (240 hombres) y una media de edad de  $53,1 \pm 11,6$  años. Los criterios para el inicio de VNI fueron frecuencia respiratoria por encima de 24 respiraciones por minuto y/o uso de musculatura accesoria. La frecuencia respiratoria media era de  $35,4 \pm 8,7$ , la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $160,8 \pm 80$  y la puntuación en la escala SOFA de  $3,2 \pm 1,3$ . Se definió fracaso de VNI como muerte o necesidad de intubación. La mediana hasta la intubación desde el ingreso en UCI fue de 4 días. De los 286 pacientes con VNI, 22 murieron sin intubarse al presentar ONI y 82 fueron intubados, por tanto, el fracaso de la VNI se objetivó en 104 (36,4%) pacientes. La mortalidad en los pacientes con intubación orotraqueal tras VNI fue del 78%, mientras que la mortalidad en el grupo de pacientes con VMI de entrada fue del 66,7%. Del total, el 20,6% desarrollaron fracaso renal, precisando terapias de depuración extrarrenal el 7% y el 23,1% desarrollaron infección nosocomial. Los factores independientes asociados al fracaso de la VNI según el análisis de regresión logística fueron puntuación elevada en la escala APACHE II, dímero-D por encima de 1000 ng/mL, SDRA grave al ingreso y la necesidad de soporte vasoactivo o técnicas de depuración extrarrenal. Además, en el grupo de éxito se objetivó una mejoría de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> tras el primer día de ingreso, mientras que en el grupo de fracaso la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> se mantuvo sin apenas cambios durante los 3 primeros días de soporte. Tanto la estancia en UCI como en hospital fue mayor en el grupo de fracaso de la VNI.

**25. Chelly et al**<sup>326</sup> realizan un estudio retrospectivo multicéntrico en 7 UCIs francesas entre el 1 de julio y el 15 de diciembre de 2020. Se dividió a los pacientes en tres grupos, OAF sola, VNI sola o en combinación con OAF, y CPAP sola o en combinación con OAF. Fueron excluidos los pacientes con VNI o CPAP con menos de 3 horas de duración de utilización. Fueron analizados 355 pacientes de un total de 519. La media de edad era de 67 años, SAPS II de 42 y la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 130, con 12% de los pacientes con ONI. Aunque sin mostrar significación estadística, los pacientes con VNI presentaban más edad, menor PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y mayor SAPS II. Así mismo, mayor número de pacientes con enfermedad respiratoria crónica. El índice de comorbilidad de Charlson fue más elevado en el grupo VNI y CPAP. Recibieron únicamente OAF 160 (45%) pacientes, 115 (32,4%) VNI y 80 (22,5%) CPAP. El 84% de los pacientes con VNI también recibieron OAF y el 99% del grupo CPAP. La mayoría de los pacientes recibieron mascarilla facial. El prono despierto fue utilizado en el 61%, 21% y 16% en los grupos CPAP, OAF y VNI respectivamente. La intubación se llevó a cabo en 36% de los pacientes. La mortalidad a día 28 fue de 22%. El *endpoint* primario fue necesidad de intubación o muerte en UCI sin intubar a día 28. Este ocurrió en el 41%, 60% y 31% en los grupos OAF, VNI y CPAP ( $p < 0,001$ ). La intubación endotraqueal en 33, 48 y 26% ( $p = 0,007$ ). Vivo a día 28 fue de 79, 70 y 86% ( $p = 0,014$ ). Mediante análisis univariante los factores relacionados con un menor

*endpoint* primario fue la posición de prono despierto, una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 130 mmHg al ingreso, mientras que la edad ≥ 60 años, una SAPS II ≥ 35, el uso de VNI y la anticoagulación terapéutica fue relacionado con un peor pronóstico. Tras el análisis univariante, la incidencia de resultado primario y la incidencia de intubación fue menor con una mayor supervivencia a 28 días en grupo CPAP comparado con OAF, pero sin llegar a la significación estadística. Sin embargo, el resultado primario fue más elevado en el grupo VNI que en el OAF, aunque la mortalidad a los 28 días no difirió entre los dos grupos. Los autores refieren que por el tamaño muestral no realizan un análisis multivariante para controlar las variables de confusión.

26. **Colaianni et al**<sup>327</sup> realizan un estudio prospectivo unicéntrico entre el 1 de junio del 2020 al 31 de diciembre de 2020 en una unidad de intermedios respiratorios. El soporte respiratorio a utilizar se realizaba mediante un árbol de decisión. Los pacientes con IRA y frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, necesidad de terapia con ≥ litros de oxígeno por minuto o una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 mm Hg, recibían tratamiento con OAF y posición de prono. Ante la presencia de una frecuencia respiratoria ≥ 30 o SpO<sub>2</sub> < 94% con al menos una FiO<sub>2</sub> de 0,6, se procedía a tratamiento con CPAP con mascarilla oronasal o *helmet*. Fueron analizados 113 pacientes, 65 con OAF de los cuales 10 fueron intubados por intolerancia a mascarilla de CPAP y 6 de ellos murieron. Los otros 48 pacientes recibieron CPAP y OAF, de los cuales 20 (41,7%) fueron intubados y 10 murieron. En total hubo 30 fracasos con el uso de DRNI (26,5%) y la mortalidad del 14,1%. Los pacientes con fracaso presentaban mayor edad, mayor gravedad medida mediante APACHE II y SOFA. Sin embargo, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> era similar en el grupo éxito y fracaso, 106 y 103 mmHg (p = 0,22). El índice ROX a los 30 minutos no difería entre los dos grupos, pero a los 2, 6 y 12 horas era significativamente más elevado en el grupo de éxito. La mediana de estancia hospitalaria fue menor en el grupo éxito (12 versus 26 días; p < 0,001), y la mortalidad 0 frente a 55,2% (p < 0,001).
27. **Colaianni et al**<sup>299</sup> en un segundo estudio analizan el papel del índice ROX en predecir el pronóstico de los pacientes COVID-19 tratados con CPAP. Entre junio de 2020 a septiembre de 2021, 112 pacientes con IRA debido a COVID-19 recibieron CPAP. Se utilizó mascarilla facial o *helmet*. La mediana de PEEP administrada fue de 12. El 39% de los pacientes precisaron intubación con una mediana de tiempo hasta la intubación de 2 días. El índice ROX a las 2, 6 y 12 horas de iniciar la CPAP presentaban una aérea bajo la curva por debajo de 0,75. A las 24 horas de iniciada CPAP el área bajo la curva del índice ROX para predecir el fracaso fue de 0,94. El punto de corte, a las 24 horas de terapia no invasiva, de 6,64 presentaba una sensibilidad del 97% y una especificidad del 75%.
28. **Coppadoro et al**<sup>328</sup> presentaron un estudio retrospectivo observacional de pacientes con IRA hipoxémica por COVID-19 tratados con CPAP a través del *helmet* en planta de hospitalización entre el 3 de marzo y el 3 de abril del 2020. El inicio de la CPAP se basaba en la presencia de uno de los siguientes criterios: saturación menor del 93% con oxigenoterapia convencional, taquipnea superior a 24 respiraciones por minuto, PaCO<sub>2</sub> < 35 mmHg o asincronía toraco-abdominal. Definieron como fracaso de la CPAP la necesidad de intubación orotraqueal o la muerte del paciente. Incluyeron 306 pacientes (77% hombres), con una mediana de edad de 67 años. La hipertensión arterial fue la comorbilidad más prevalente (52%). El 42% contaba con una ONI. La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> era menor de 150 en casi dos tercios del total y la frecuencia respiratoria era de 28 respiraciones por minuto. La CPAP se mantuvo durante 6 días (durante 21 horas diarias los dos primeros días y 19 horas al día entre el tercer y el quinto día), con una PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O y una FiO<sub>2</sub> de 0,65. Fracasó el 48% (n = 147) incluyendo a aquellos pacientes con ONI. Al analizar solo aquellos pacientes candidatos a VMI, la CPAP se mantuvo

durante 6 días, con una PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O y una FiO<sub>2</sub> de 0,5. El fracaso desciende al 31% (n = 54), siendo el tiempo mediana hasta la intubación de 4 días desde el inicio de la CPAP. La mortalidad del grupo de pacientes sin limitación en el tratamiento fue del 12,5%. Según el análisis multivariante mediante regresión logística, los valores de PC-R, la edad y la presencia de comorbilidades son factores de riesgo independientes para el fracaso del tratamiento con CPAP. Por otro lado, los días desde el ingreso con oxigenoterapia convencional hasta el inicio del soporte no invasivo y la mejoría de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> durante el tratamiento fueron factores protectores.

- 29. Coppola et al**<sup>329</sup> realizaron un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico en dos hospitales de Milán (Italia). Analizaron pacientes con IRA por COVID-19 ingresados en Unidades de Intermedia-Alta Dependencia entre marzo y mayo del 2020 tratados con VNI o CPAP. Los criterios de inclusión fueron PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300, disnea, taquipnea > 30 respiraciones por minuto o uso de musculatura accesoria a pesar de tratamiento con mascarilla Venturi o reservorio a 12 litros por minuto. El objetivo primario fue evaluar la necesidad de conexión a VMI. Se definió como fracaso de la CPAP como persistencia de la taquipnea, uso de musculatura accesoria, empeoramiento de la saturación con respecto a la presente al inicio del tratamiento, intolerancia o aparición de acidosis o alcalosis respiratoria. Si fracasaba la CPAP, se iniciaba en tratamiento con VNI, excepto en los casos en los que existiera un SDRA grave, que se procedía a intubación orotraqueal directamente. Para la CPAP se usaba el *helmet* y para la BiPAP mascarilla oronasal o *totalface*. Se analizaron 156 pacientes, 76% hombres y con una media de edad de 61 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA (37%), diabetes (16%) y cardiopatía isquémica crónica (11%). La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inicial fue de 269 y la frecuencia respiratoria de 24 respiraciones por minuto. El fracaso de CPAP se observó en 63 (40,4%) pacientes, 18 intubados y 45 recibieron BiPAP. La mortalidad global fue del 19,2%, en los que fracasó la CPAP del 42,9% y del 57% en los que finalmente fueron intubados. El análisis de los factores de riesgo para fracaso se realizó mediante análisis univariante: el género masculino, una edad menor, tabaquismo e HTA se relacionaron con fracaso de CPAP. Ni la frecuencia respiratoria ni la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> se relacionó con el fracaso.
- 30. Corradi et al**<sup>330</sup> realizan un estudio prospectivo en 27 pacientes ingresados en UCI entre el 19 de marzo a 20 de abril de 2020 y que recibían CPAP para analizar el efecto en el soporte no invasivo de la presencia de la fracción de engrosamiento del diafragma medido mediante ecografía antes de iniciar CPAP. El 33,3% de los pacientes precisaron ser intubados. Mediante análisis multivariante, la única variable relacionada con el fracaso de CPAP fue la fracción de engrosamiento del diafragma.
- 31. Correa et al**<sup>331</sup> analizaron las características y los resultados de los pacientes ingresados en una UCI de un hospital brasileño con IRA hipoxémica por COVID-19 a través de un estudio observacional retrospectivo que tuvo lugar entre el 4 de marzo del 2020 y el 28 de febrero del 2021. Recogieron 1296 casos, de los cuales sobrevivieron 1078 (86,4%) y fallecieron 170 (13,6%), teniendo en cuenta que al publicar este estudio 48 continuaban aun hospitalizados. La mediana de edad fue de 66 años, el 66,5% eran hombres y la mediana del SAPS III era de 49. Las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión (59,4%), diabetes (35,8%) y obesidad (30,7%). Entre los que fallecieron, tanto la edad (80 frente a 60; p < 0,001), como el SAPS 3 (59 frente a 47; p < 0,001) y el SOFA (6 frente a 1; p < 0,001) eran mayores en los fallecidos que en los supervivientes. Durante su

estancia en UCI, 56,6% (n = 733) recibió VNI, 32,9% (n= 426) VMI y 31,3% (n = 406) OAF. El 6,4% precisó vasopresores y el 0,3% terapias de depuración extrarrenal. De los pacientes con VNI falleció el 14% (n = 104), de los conectados a VMI el 31,2% (n = 133) y de los que fueron tratados con OAF el 17,7% (n = 72). La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes intubados que en los no intubados ( $p < 0,001$ ). Tras realizar el análisis multivariante mediante regresión logística, los factores independientes que se asocian con un aumento de la mortalidad fueron edad, SOFA, Índice de Charlson, VMI, OAF, terapias de depuración extrarrenal y ECMO.

**32. Costa et al<sup>332</sup>** realizaron un estudio retrospectivo unicéntrico en el que compararon OAF con la VNI como soporte respiratorio en los pacientes con fallo respiratorio agudo hipoxémico secundario a COVID-19 ingresados en UCI. La VNI se aplicó mediante interfaz oronasal o *totalface*, con PEEP igual o mayor a 8 cmH<sub>2</sub>O. El objetivo de ambas era mantener una saturación periférica por encima del 92%. Entre marzo y abril del 2020 ingresaron 138 pacientes, de los cuales se incluyeron en el estudio 37. La media de edad fue de  $68,8 \pm 18,5$  y el género predominante fue el masculino (70,3%). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (64,8%), diabetes (37,8%) y dislipemia (32,4%). El SOFA al ingreso fue de 4,8. Del total, 14 pacientes recibieron VNI y 23 OAF. La gravedad medida mediante la escala APACHE II fue mayor en el grupo con VNI (23 frente a 11;  $p < 0,05$ ), aunque según la escala SOFA no existía diferencia estadística. La saturación al ingreso fue de 91% y 90% respectivamente. La saturación aumentaba durante el uso de la VNI; sin embargo, este aumento no se mantenía al retirarla. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la saturación ni durante ni después del tratamiento entre ambos grupos ( $p = 0,17$ ), así como tampoco en la frecuencia respiratoria ni en la tasa de intubación orotraqueal (57,1% en grupo VNI y 69,6% en grupo OAF). El índice de ROX aumentaba durante y tras el soporte respiratorio, sin hallar diferencias entre ambos. Fallecieron 5 (35,7%) pacientes con VNI y 5 (21,4%) con OAF, sin que esta diferencia resultase significativa ( $p = 0,45$ ). En el grupo con VNI hubo una broncoaspiración (7,14%) y una úlcera por presión (7,14%). Con respecto al otro grupo, 5 presentaron úlceras por presión (21,7%).

**33. COVID-ICU<sup>333</sup>** es un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional que recoge 138 hospitales distribuidos entre Francia, Bélgica y Suiza cuyo objetivo era describir la gravedad del SDRA, el soporte respiratorio y los resultados de los pacientes ingresados en la UCI por fallo respiratorio agudo secundario a COVID-19, determinando los factores de riesgo asociados a la mortalidad a los 90 días del ingreso. Incluyeron 4643 pacientes ingresados entre el 25 de febrero y el 4 de mayo del 2020, con una mediana de edad de 63 años y una puntuación en la escala SAPS II de 37. La mayoría fueron hombres (74%) y las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (48%), diabetes (28%) e inmunosupresión (7%). La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso en UCI fue de 9 días. A su ingreso, el 29% recibió OBF, el 19% OAF y el 6% VNI. El 63% fueron intubados durante las primeras 24 horas de ingreso. La tasa global de IOT fue del 80%. La mortalidad fue del 24% (n = 292) en los pacientes que el primer día de ingreso recibieron OBF, del 26% (n = 202) en los de alto flujo, del 42% (n = 96) en VNI y del 31% en los intubados durante las primeras 24 horas (n = 1.298). Entre los pacientes con ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) presentaban SDRA leve el 24%, moderado

el 52% y grave el 24% a su ingreso en UCI. Fallecieron el 36% de los pacientes conectados a VMI y el 11% de los no intubados. Los factores predictores de mortalidad a los 90 días fueron edad, inmunosupresión, obesidad (IMC igual o mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>), diabetes, puntuación en el componente renal y/o cardiovascular de la escala SOFA, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> baja y duración menor entre el inicio de los síntomas y el ingreso en UCI.

- 34. COVID-ICU<sup>334</sup>** es un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional que recoge 138 hospitales distribuidos entre Francia, Bélgica y Suiza que analizaron el impacto de la oxigenoterapia de bajo y alto flujo y de la VNI como soporte respiratorio en los pacientes con COVID-19 ingresados en UCI por fallo respiratorio agudo hipoxémico. Incluyeron 1491 pacientes entre el 25 de febrero y el 4 de mayo del 2020, de los cuales el 51% (n = 766) recibieron OBF, el 38% (n = 567) OAF y el 11% (n = 158) VNI. Definieron como fracaso la necesidad de intubación o la muerte del paciente. La media de edad fue de 63 años, siendo varones el 73%. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA (48%), diabetes (28%) e inmunosupresión (7%). Los pacientes con OAF o VNI eran más ancianos, tenían una mayor puntuación en la escala SOFA y presentaban un grado de hipoxemia mayor. El 10% de los pacientes presentaban ONI, siendo más prevalente en el grupo con VNI (23%, n = 36). Fracasó en total el 50% (n = 739), siendo intubados 678 y falleciendo 61. El fracaso por subgrupos fue del 49% en OBF, 48% en OAF y 60% en VNI, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La proporción de pacientes fallecidos sin intubar, así como la tasa de fracaso medido con intubación, fue mayor entre los pacientes con VNI. Fallecieron 13 (2%) de paciente con OBF, 30 (5%) con alto flujo y 18 (11%) con VNI. La mortalidad a los 90 días de ingreso en UCI fue del 21%. Según el análisis multivariante, los factores independientes de fracaso fueron la gravedad al ingreso medido mediante la escala SAPS II, el tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso en UCI (menor a 7 días), el soporte respiratorio al ingreso, una mayor puntuación renal en la escala SOFA, menor PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y la presencia de lactato elevado. La OAF se asoció a un menor fracaso en la oxigenación (p = 0,013), al contrario que la VNI. La VNI se asoció a un aumento de la mortalidad (p < 0,001).
- 35. Daniel et al<sup>335</sup>** publicaron un estudio retrospectivo observacional que comparaba la mortalidad a los 30 días de ingreso en planta hospitalaria por fallo respiratorio agudo secundario a COVID-19 entre el 12 de marzo y el 13 de abril del 2020. Dividieron a los pacientes en tres grupos: VNI, VMI tras VNI y VMI. Se incluyeron 222 casos. La mediana de edad fue de 69,5 años y predominaba el género masculino (58%). Las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión (76%), diabetes (61%) y asma enfermedad coronaria (17%). EL 46% presentaba saturación periférica por debajo del 90%, el 26% tenía un qSOFA mayor o igual a 2 puntos y la mediana de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fue de 138. La mortalidad total fue del 77,5%. El 41% (n = 91) fueron intubados a su ingreso, el 20% (n = 44) se intubaron tras recibir VNI y el 39% (n = 87) solo precisaron VNI. La mortalidad en el grupo de VMI fue del 82%, en los intubados tras VNI del 84% y en el de VNI del 69%. Tras el análisis multivariante mediante regresión logística, la VNI como soporte respiratorio único actuaba como factor protector (OR 0,30; IC95% 0,13-0,69). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad observada en el grupo con VMI con respecto a VMI tras VNI.

- 36. De Vita et al<sup>336</sup>** publicaron un estudio observacional retrospectivo y multicéntrico que incluía pacientes ingresados en planta de hospitalización por fallo respiratorio agudo secundario a COVID-19 tratados con CPAP y candidatos a intubación orotraqueal en caso de fracaso de la misma. Recogieron 397 casos entre el 1 de marzo y el 15 de abril del 2020 en seis hospitales del norte de Italia. La interfaz elegida fue el *helmet* o la oronasal. Iniciaban el soporte con CPAP cuando el paciente recibía una FiO<sub>2</sub> de 0,5 a través de la mascarilla Venturi y la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> era menor de 200. La PEEP de inicio era de 10-12 cmH<sub>2</sub>O. De los 397 pacientes, 30 (7,6%) se excluyeron del estudio por precisar intubación el mismo día del inicio de la CPAP. De los 367 restantes, 217 pacientes tuvieron éxito y 150 (40,9%) fracasaron (sumando los 30 que se intubaron el primer día, la tasa de fracaso asciende al 45,3%), precisando conexión a VMI. El *helmet* se utilizó en el 77% de los pacientes con éxito y en el 85% de los del grupo de fracaso. Del total, 15 utilizaron tanto el *helmet* como la oronasal. La duración del soporte fue significativamente menor en los pacientes con fracaso (8 días frente a 4 días;  $p < 0,001$ ). El análisis multivariante demostró que actuaron como factores de riesgo independientes para la intubación orotraqueal la edad (RR 1,03; IC95% 1,01-1,04), el género (RR 1,71; IC95% 1,09-2,70) y la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (RR 0,998; IC95% 0,996-0,999).
- 37. Di Domenico et al<sup>337</sup>** realizaron un estudio retrospectivo unicéntrico sobre pacientes ingresados por COVID-19 en un hospital italiano entre el 29 de febrero y el 19 de marzo del 2020. Ingresaron 269 pacientes de manera consecutiva, de los cuales 90 recibieron VNI (32,6%) y 49 fueron intubados (17,8%). Se iniciaba soporte no invasivo en aquellos pacientes con saturación menor del 90% o con saturación entre el 90% y el 94% a pesar de oxigenoterapia a 12 litros por minuto. La mediana de edad fue de 67 años y la mayoría fueron varones (65,5%). De los pacientes tratados con VNI, 27 tenían ONI, de los cuales fallecieron 24 (88,9%). De los 63 pacientes restantes con VNI, fracasaron 36 (57,1%), de los cuales fallecieron 17 (47,2%). De los 36 que fracasaron, 29 lo hicieron durante las primeras 24 horas de soporte no invasivo. De los 27 pacientes que tuvieron éxito en el tratamiento con VNI, sobrevivieron 26 (96,3%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad, la comorbilidad ni el grado de hipoxemia medido mediante PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre los pacientes con VNI y los intubados de manera inicial, ni entre los pacientes con VNI y los que fracasaron. En el análisis multivariante mediante regresión de Cox se objetivó que eran factores de riesgo independientes para aumento de la mortalidad la edad (OR 1,54; IC95% 1,16-2,05) ( $p = 0,003$ ), la diabetes (OR 1,91; IC95% 1,03-3,55) ( $p = 0,04$ ), la obesidad (OR 1,98; IC95% 1,05-3,75) ( $p = 0,036$ ) y haber sido fumador (OR 2,54; IC95% 1,23-5,25) ( $p = 0,012$ ).
- 38. Di Lecce et al<sup>338</sup>** publicaron un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en el que recogían a todos los pacientes ingresados en una UCI respiratoria entre el 11 de marzo y el 31 de mayo del 2020 por fallo respiratorio agudo secundario a COVID-19. Analizaron 97 pacientes, con edad media de  $69,6 \pm 14$  años, siendo predominantemente hombres (72%). Las comorbilidades más prevalentes fueron HTA (64,5%), enfermedad coronaria (54,5%), enfermedad renal crónica (47,4%) y diabetes (30,5%). La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> media fue de  $186,4 \pm 80$ . Del total, el 11% recibió OBF, el 3% OAF, el 40% CPAP, el 38% BiPAP y el 8% fueron conectados a VMI. En este estudio no se muestra comparaciones

entre grupos. Lo único que muestran es que el 51% de los pacientes fueron dados de alta a planta convencional, 30% transferidos a UCI y 19% muertos en UCI.

- 39. Diaz-Teran et al**<sup>137</sup> llevan a cabo un estudio observacional y retrospectivo en dos unidades de cuidados intermedios respiratoria de dos hospitales, entre el 14 de marzo y el 20 de mayo de 2020. De ellos, 24 fueron inmediatamente intubados, y 138 recibieron tratamiento con VNI. La VNI fue administrada con ventiladores de críticos o específicos para VNI con doble rama. La ventilación se realizó mediante soporte de presión, doble nivel de presión y alguno con ventilación controlada por presión. El objetivo primario fue fracaso VNI fue intubación endotraqueal y mortalidad hospitalaria y a los 28 días. La frecuencia respiratoria era de  $32 \pm 2$  respiraciones por minuto, y la  $PaO_2/FiO_2$  de  $203 \pm 36$ . El éxito de la VNI fue del 72,5%. De los 38 fracasos (27,5%), 12 fueron intubados (6 muertos) y 26 murieron sin intubación (24 de ellos presentaban ONI). La mortalidad hospitalaria fue del 23,2% en la unidad de intermedios respiratoria. Las variables relacionadas con fracaso de la VNI, mediante análisis univariante, fueron: mayor edad, mayor número de linfocitos, un mayor nivel de interleucina 6, una menor  $PaO_2$  y  $PaCO_2$  al ingreso, una menor ratio  $PaO_2/FiO_2$  al ingreso, mayor frecuencia respiratoria y cardíaca más elevadas al ingreso, la frecuencia respiratoria, la  $PaO_2$  y  $PaO_2/FiO_2$  entre las 1 y 6 horas. Mediante análisis multivariante, los factores independientes que se relacionan con mortalidad hospitalaria fueron la edad, nivel de PC-R, la frecuencia respiratoria entre las 1 y 6 horas, y la  $PaO_2/FiO_2$  entre las 1 y 6 horas.
- 40. Duan et al**<sup>339</sup> llevaron a cabo un estudio observacional retrospectivo en cuatro hospitales de China entre enero y marzo del 2020. Recogieron 36 pacientes ingresados por insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19, de los cuales 23 utilizaron OAF como soporte respiratorio inicial y los otros 13 VNI. Del total de pacientes, 35 ingresaron en habitaciones con presión negativa de planta de hospitalización y uno en UCI. La PEEP inicial era de 8-10 cmH<sub>2</sub>O y el flujo de entre 30 y 60 litros por minuto. El objetivo era mantener una saturación periférica por encima del 93%. En ocasiones, la OAF se utilizó como rescate en aquellos pacientes que no toleraron la VNI. De manera contraria, la VNI fue el segundo escalón en los pacientes con OAF que no alcanzaban la saturación objetivo o que tenían sensación subjetiva de disnea. La edad media fue de  $60 \pm 16$  años y el 67% eran hombres. El SOFA al ingreso fue de  $4 \pm 1$  puntos y el APACHE II de  $9 \pm 4$  puntos. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión (25%), cardiopatía (17%) y diabetes (11%). El 39% de los pacientes presentaba  $PaO_2/FiO_2$  entre 150 y 200 y el 28% entre 100 y 150. La media de edad fue significativamente menor en el grupo con VNI. No existieron diferencias entre la gravedad de la hipoxemia, la tasa de comorbilidad ni el nivel de oxigenación entre ambos grupos. Entre los pacientes con oxigenoterapia de alto flujo, el 43% (n = 10) precisaron VNI. Entre los de VNI, un paciente (8%) utilizó alto flujo como rescate por intolerancia. Se intubaron el 17% (n = 4) de los pacientes con oxigenoterapia y el 15% (n = 2) de los pacientes con VNI. Con respecto a la mortalidad, fue del 4% (n = 1) y del 8% (n = 1), respectivamente. Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la duración del tratamiento, la tasa de intubación, ni en la mortalidad. Según el análisis multivariante mediante regresión logística, solo la PC-R se consideró un factor de riesgo independiente para intubación orotraqueal.
- 41. Duca et al**<sup>340</sup> realizaron un estudio observacional retrospectivo en el que recogieron los pacientes con sospecha de infección por COVID-19 que acudieron a Urgencias de un hospital italiano entre el 29 de febrero y el 10 de marzo del 2020. Evaluaron 611

pacientes, de los cuales ingresaron en planta de hospitalización 320 (52%) y 99 de ellos precisaron inicio inmediato de soporte respiratorio: 81% CPAP (n = 80), 7% BiPAP (n = 7) y 12% VMI (n = 12). De éstos, 85 (86%) presentó test de antígeno positivo para COVID-19 y fueron incluidos en el estudio. Se iniciaba CPAP a través de *helmet* si el paciente presentaba una PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg o mantenía una taquipnea superior a 30 respiraciones por minuto después de 30 minutos de oxigenoterapia a 15 litros por minuto. Se iniciaba BiPAP si los pacientes con CPAP mantenían acidosis respiratoria (pCO<sub>2</sub> > 40 mmHg o pH < 7,35) o si presentaba uso de musculatura accesoria. La conexión a VMI se realizaba si el paciente persistía con PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg con CPAP o BiPAP con FiO<sub>2</sub> de 1. La mediana de edad fue de 70 años y predominaban los varones (84%). Las comorbilidades más prevalentes fueron HTA (54%), diabetes (22%) y cardiopatía (16,5%). La mediana de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fue de 128, siendo de 76 en los pacientes con VMI y de 131 en los tratados con CPAP. El porcentaje de pacientes con SDRA grave fue del 66,7% en VMI, 50% en BiPAP y 24,2% en CPAP (p = 0,048). De los 85 casos incluidos en el estudio, fallecieron 65 (76,5%). Todos los pacientes que recibieron VMI como tratamiento inicial murieron. De los pacientes con VNI, ninguno fue intubado y fallecieron 4 (57,1%). Con respecto a la CPAP, 39 fallecieron (54,9%), 26 precisaron intubación orotraqueal (36,6%) y, de éstos, murieron 15 (57,7%). La tasa global de fracaso del soporte no invasivo, medido como intubación o muerte, fue del 88,5%.

42. **Essay et al**<sup>341</sup> analiza una base de datos de seis estados norteamericanos, analizando a los pacientes adultos con COVID-19, ingresados entre el 3 de enero y el 29 de septiembre de 2020, requiriendo soporte con dispositivos respiratorios invasivos y no invasivos, excluyendo a los pacientes que recibieron OBF. Del total de 1334 pacientes ingresados en UCI, 501 paciente recibieron VNI como primera línea de tratamiento y 85 tras ser previamente intubados. La tasa de fracaso (intubación endotraqueal) en los pacientes con VNI de primera línea fue del 72,1%, mientras que la de los pacientes tratados con OAF fue del 91,5%. La mortalidad de los pacientes que recibieron VNI y de los que fracasó la VNI fue de 24,2% y 36,8%, respectivamente. La mortalidad de los pacientes que recibieron OAF y de los que fracasó la OAF fue de 61,5% y 89%, respectivamente. La mortalidad de los pacientes intubados sin recibir otro soporte respiratorio fue del 43,3%.
43. **Faraone et al**<sup>298</sup> realizaron un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico cuya finalidad era valorar la efectividad y la seguridad de la CPAP en la IRA por COVID-19. Analizaron 50 pacientes ingresados de manera consecutiva en planta de hospitalización entre el 6 de marzo y el 7 de mayo del 2020. Utilizaron mascarilla oronasal o *totalface* y los criterios para el inicio de la CPAP eran pacientes con saturación periférica < 92% con OBF, con fatiga muscular o con acidosis respiratoria. La PEEP inicial era de 5 cmH<sub>2</sub>O y se incrementaba paulatinamente hasta un máximo de 12 cmH<sub>2</sub>O. Se escalaba a BiPAP en pacientes con persistencia de hipercapnia y/o de fatiga muscular. La media de edad fue de 74,6 ± 11 años y el 66% eran varones. El SOFA inicial fue de 3,1 ± 1,2 puntos y la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 130,1 ± 63,5. El 50% de los pacientes tenía ONI. Las comorbilidades más prevalentes fueron HTA (56%), cardiopatía (44%), fibrilación auricular (28%) y diabetes (24%). Del total de pacientes, tuvieron éxito con el soporte no invasivo 22 (44%). De los 25 pacientes sin limitación, 16 (64%) respondieron al tratamiento y 9 (36%) precisó intubación orotraqueal, de los cuales fallecieron 3 (33,3%). Fallecieron en total el 50% (n = 25). El análisis multivariante mediante regresión logística determinó que eran factores predictores del éxito del soporte no invasivo el uso de corticoides (OR 15,4; IC95% 1,19-132,57) (p = 0,013) y el incremento de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> a las 24-28 horas de su inicio (OR

- 1,02; IC95% 1-1,03). Por otro lado, era factor de riesgo la presencia de ONI (OR 0,03; IC95% 0,01-0,57).
- 44. Forrest et al**<sup>342</sup> analiza, en un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en la primera ola, a 688 pacientes COVID-19 que recibieron VMI (n = 154) o VNI (n = 534). La mortalidad fue del 83% y 32% respectivamente, siendo la global de todos fue de 43%. Mediante análisis de propensión apareado se seleccionaron 154 pacientes con VMI y se compararon con los tratados con VNI. La OR para mortalidad en el grupo VMI fue de 8. Estos resultados no diferían si los pacientes eran tratados en UCI o fuera de UCI. Cuando se estratificaba los pacientes según la SpO2 inicial, los pacientes más graves con SpO2 entre 84-87% la supervivencia era mayor con VNI, pero sin alcanzar la significación estadística. En los que presentaban una SpO2 < 84% no había diferencias en la mortalidad.
- 45. Franco et al**<sup>343</sup> analizaron el uso del soporte no invasivo en planta de hospitalización en pacientes con el fallo respiratorio agudo por COVID-19. Para ello llevaron a cabo un estudio observacional con 670 pacientes ingresados por dicho motivo en 9 hospitales entre el 1 de marzo y el 10 de mayo del 2020. La terapia inicial de elección fue la CPAP a través del *helmet*, siendo la OAF y la VNI tratamientos de segunda línea. La media de edad fue de 68,3 ± 13,3 años, predominando los hombres (69,3%). El SOFA inicial fue de 3,3 ± 1,7 puntos, con una PaO2/FiO2 de 152 ± 79 y una frecuencia respiratoria de 28 ± 7 respiraciones por minuto. Las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión (51,2%), diabetes (20,6%), obesidad (17,8%) y cardiopatía (17,3%). El 4,2% tenía ONI. De los 670 casos, 330 (49,3%) precisaron CPAP, 163 (24,3%) oxigenoterapia de alto flujo y 177 (26,4%) BiPAP. Fallecieron 114 pacientes con soporte no invasivo (17%). Precisarón intubación orotraqueal el 26,6% del total (n = 178). Se realizó un análisis de la tasa de mortalidad a los 30 días de ingreso, ajustado por edad, PaO2/FiO2 al ingreso, número de comorbilidades y dosis de esteroides, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas de la mortalidad, de la tasa de intubación orotraqueal ni de la duración de la estancia hospitalaria entre los tres grupos.
- 46. Fu et al**<sup>344</sup> realizaron un estudio observacional y retrospectivo cuyo objetivo primario era identificar los factores de riesgo asociados el fracaso de la VNI, definiendo como fracaso la necesidad de intubación orotraqueal. Para ello analizaron 39 pacientes ingresados en UCI entre el 1 de enero y el 31 de agosto del 2020 por fallo respiratorio agudo hipoxémico secundario a COVID-19. Todos los pacientes fueron tratados con doble nivel de presión. La mediana de IPAP fue 13, EPAP de 6 y la FiO2 de 0,5. Del total, 16 fueron intubados (41%) y 3 murieron (8%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad, las comorbilidades o la puntuación en las escalas de gravedad (APACHE II) entre los pacientes con éxito y los que precisaron conexión a VM. Los pacientes que precisaron intubación tenían menor PaO2/FiO2 al ingreso: 144,1 frente a 180 (p = 0,016). El porcentaje de casos con PaO2/FiO2 ≤ 200 mmHg tras 2 horas de inicio de la VNI también era mayor en el grupo de fracaso (68,8% frente a 17,4%; p = 0,002). La mortalidad fue mayor en el grupo que precisó intubación orotraqueal (18,8% versus 0%; p = 0,061). El análisis multivariante mediante regresión logística demostró que mantener una PaO2/FiO2 < 200 a las 2 horas de inicio de la VNI (OR 9,35; IC95% 1,84-47,62) (p = 0,007) y precisar VNI como rescate tras el fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo (OR 5,43; IC95% 1,09-27,12) (p = 0,039) eran factores de riesgo de intubación orotraqueal. Se hizo un análisis de subgrupos entre los pacientes en los que se utilizó la VNI como rescate tras el fracaso de OAF frente a aquellos con VNI como tratamiento inicial. Se objetivó que tanto la estancia hospitalaria (42 días frente a 34,5 días; p = 0,005) como la tasa de intubación (64,7% versus 22,7%; p = 0,007) fue mayor

- en el grupo en el que la VNI se usó como rescate. No hallaron diferencias estadísticamente significativas en lo relativo a la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> previa al inicio de tratamiento (VNI inicial 174,4 frente a VNI de rescate 179,27; p = 0,468) ni en la mortalidad intrahospitalaria (VNI inicial 4,5% versus VNI de rescate 11,8%; p = 0,570).
47. **García et al**<sup>345</sup> realizan un estudio multicéntrico internacional, basado en un registro de pacientes COVID-19, el uso de DRNI. En este estudio se analizan pacientes entre 15 de febrero 2020 a 12 abril de 2021. Fueron seleccionados 13.454 sujetos, 93% sin limitación de tratamiento, que recibieron suplementos de oxígeno: 60% mediante OBF, 21% recibieron OAF, 7% VNI y 12% ambas modalidades. El uso de OAF en los hospitales analizados presentan una mediana de 27% (rango entre 1 y 69%), en el caso de la VNI la mediana de uso fue del 23% (rango entre 2 y 78%). Del total de pacientes analizados, el 27,1% acabo recibiendo VMI. La tasa de fracaso de los pacientes que recibieron únicamente OBF fue del 22,5%, 29,3% de los que recibieron OAF, 33% VNI y 43,3% de los que recibieron ambos dispositivos. La tasa de VMI en los pacientes que habían recibido OAF y/o VNI que lleva a la VMI fue del 34%. La tasa de mortalidad global fue del 21,9%, y de los 4 grupos analizados fue del 16%, 28,4%, 33,5% y 34,2%.
48. **Gaulton et al**<sup>346</sup> realizó un análisis retrospectivo sobre pacientes ingresados en una UCI por fallo respiratorio agudo secundario a COVID-19, publicado en 2020, sin especificar en qué mes habían ingresado. Comparó dos tipos de soporte respiratorio no invasivo: OAF y CPAP a través de interfaz tipo *helmet*. El flujo de la oxigenoterapia era de entre 40 y 60 litros por minuto y la presión de la CPAP entre 5 y 10 cmH<sub>2</sub>O. El objetivo de ambos tratamientos era que el paciente mantuviese una saturación periférica por encima del 92%. Excluyeron del análisis a aquellos pacientes con ONI. El *endpoint* primario era la tasa de intubación a los 7 días de inicio del soporte. Recogieron 59 casos: 17 con CPAP (28,8%) y 42 con OAF (71,2%). La edad media fue de 60 ± 15 años, siendo el 47,5% varones. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA (59,3%), diabetes (35,6%) y enfermedad renal crónica (28,8%). El 17,7% (n = 3) de pacientes con CPAP precisaron intubación orotraqueal, frente al 52,4% (n = 22) de pacientes con OAF (p = 0,01). Según el análisis de regresión logística ajustado por edad, el uso de la CPAP se asociaba con una menor tasa de intubación (OR 0,17; IC95% 0,04-0,70) (p = 0,01).
49. **Goel et al**<sup>347</sup> analizan una cohorte retrospectiva de pacientes admitidos en 5 departamentos de emergencias norteamericanas para describir el uso de DRNI en COVID-19 grave, entre el 1 de marzo y 10 de julio de 2020. Se analizaron 634 sujeto que requirieron ingreso en UCI. El 68% de los pacientes únicamente requirieron oxígeno a bajo flujo, el 17% recibieron dispositivos respiratorios no invasivos, 8,5% fueron inicialmente intubados y 6,5% recibieron dispositivos respiratorios no invasivos antes de ser, finalmente, intubados. De los 149 pacientes tratados con DRNI, 42 (28,2%) acabaron finalmente intubados. No hubo diferencias en el uso entre los diferentes centros analizados ni entre los diferentes meses del periodo de estudio. La mayor gravedad de la enfermedad, padecer de enfermedad pulmonar previa, EPOC o asma, también aumento la posibilidad de recibir VMI utilizada como primera línea o tras recibir un DRNI. La mayor edad disminuye la posibilidad de recibir VMI.
50. **Guia et al**<sup>348</sup> publica un trabajo multicéntrico prospectivo que analiza la utilidad de la escala HACOR para predecir el éxito de CPAP en la IRA debida a COVID-19 ingresados en una unidad de cuidados respiratorios intermedios entre los meses de abril y junio de 2020. Fueron analizados 118 pacientes. Al inicio, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> era de 147 mmHg y la frecuencia respiratoria de 24. La CPAP fue aplicada con una media de 10 cmH<sub>2</sub>O y FiO<sub>2</sub> de 0,54, se utilizó una mascarilla oronasal en el 63% y helmet en el 24%, y circuito de doble tubuladura. La posición de prono se utilizó en el 42% de los casos. La media de la

- escala HACOR a la hora fue de  $3,27 \pm 3,84$ . Fracaso de CPAP se observó en el 27,3%. La mortalidad fue del 23%. Los pacientes con fracaso de CPAP presentaban mayor edad y menor PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso, con un mayor HACOR basal. Mediante análisis multivariante la escala HACOR y la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> a la hora de iniciar la CPAP eran variables que predecían bien el fracaso de la CPAP.
- 51. Gudem et al<sup>349</sup>** realizaron un estudio observacional retrospectivo sobre una base de datos prospectiva que incluía a todos los pacientes ingresados en la UCI de un hospital noruego por fallo respiratorio agudo secundario a COVID-19 entre el 5 de marzo y el 28 de mayo del 2020. Los pacientes se dividieron en tres grupos: OBF, VNI y VMI. Ingresaron en el hospital 165 pacientes, siendo aceptados en UCI 26 (16%). De éstos, se excluyeron 4 por presentar ONI. De los 22 pacientes incluidos finalmente, 11 recibieron VMI (de los cuales 2 habían sido tratados previamente con VNI), 4 VNI y 7 OBF. La media de edad fue de 56 años y el 77% fueron varones. Las comorbilidades más prevalentes fueron la hipertensión (41%) y la enfermedad coronaria (41%), siendo la media del Índice de Charlson de 1 punto. La media en la escala SOFA fue de 3 puntos en los pacientes con oxigenoterapia de bajo flujo y con VNI, siendo de 4 puntos en los pacientes con VMI. La frecuencia respiratoria era de 33 respiraciones por minuto y la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 195, siendo de 240 en el grupo con oxigenoterapia, 262,5 en la VNI y 157,5 en la VMI. La mortalidad fue del 9% (n = 2), formando parte ambos pacientes del grupo de VM. La media de estancia en la Unidad fue de 4 días en los pacientes con oxigenoterapia, 5 con VNI y 25 en los intubados.
- 52. Gupta et al<sup>350</sup>** llevaron a cabo un estudio retrospectivo, unicéntrico, entre julio y septiembre de 2020. El objetivo fue analizar la utilidad del gradiente A-a de oxígeno antes de iniciar terapia con soporte no invasivo para predecir la mortalidad a los 28 días. Para ello fueron analizados 165 pacientes, con una media de 53 años y 61% hombres. El valor de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> media era de 90 mmHg y el gradiente alveolo-arterial de oxígeno antes de iniciar tratamiento con VNI era de 404. En la serie hubo 34 muertos (20,6%). Compararon el valor del gradiente, la ratio de oxigenación, el índice respiratorio, la PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub>, así como el pH arterial y el bicarbonato. La mayor área bajo la curva la presentaba el gradiente A-a de oxígeno, con un valor de 0,76, y con un punto de corte de 430, presentaba una sensibilidad de 67,9%, especificidad de 82,3%, con un cociente de probabilidad positivo de 3,85 y negativo de 0,39 para predecir la muerte a los 28 días.
- 53. Holm et al<sup>351</sup>** analiza en un estudio retrospectivo unicéntrico entre el 15 de marzo al 30 de diciembre del 2020. Los pacientes se seleccionaron en planta. Se analizaron 178 pacientes, divididos según el momento del ingreso: grupo 1 (82 pacientes ingresados entre 15 de marzo y 16 de junio de 2020) y grupo 2 (96 pacientes ingresados entre 17 de junio y 30 de diciembre 2020). Los pacientes con ONI fueron el 41% y 30% respectivamente, y el uso con CPAP fue en el 71% y 91% respectivamente. Los pacientes sin ONI recibieron CPAP el 79% del grupo 1 y el 94% del grupo 2, mientras que el porcentaje de pacientes que recibieron CPAP en los dos grupos fueron 59% y 83% respectivamente. La mortalidad hospitalaria fue del 29% en pacientes sin ONI y del 82% con ONI. Sin embargo, en este estudio no se analiza los fracasos de CPAP en ningún grupo analizado.
- 54. Isaac et al<sup>352</sup>** analizaron el uso de la VNI mediante un estudio observacional retrospectivo en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intermedios desde agosto hasta noviembre del 2020. Aquellos que necesitaban una FiO<sub>2</sub> superior al 60%, sufrían una parada cardiorrespiratoria o tenían algún tipo de contraindicación para el tratamiento

con VNI, eran ingresados en UCI directamente. Utilizaron interfaz oronasal. Inicialmente el paciente recibía CPAP con PEEP de 6 cmH<sub>2</sub>O. Si precisaba aumento hasta 10 cmH<sub>2</sub>O, se escalaba a BiPAP. Describieron como fracaso el paso a UCI, la intubación o el fallecimiento del paciente. Se incluyeron 168 pacientes, con una media de edad de 53,6 años y siendo predominantemente hombres (83,3%). Las comorbilidades más prevalentes fueron diabetes (78%) e HTA (44%). Al ingreso en la Unidad de Cuidados Intermedios, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> media era de 211 y la gravedad medida mediante la escala SOFA de 2,5 puntos. De los 168 pacientes, 129 recibieron VNI, teniendo éxito el 77%. De los que fracasaron, 20 fallecieron (19 tenían ONI) y 19 se trasladaron a UCI, de los cuales se intubaron 9 (falleciendo 6).

- 55. Jha et al<sup>353</sup>** realizaron un estudio observacional retrospectivo sobre el uso de VNI en pacientes ingresados en una UCI entre junio y octubre del 2020. Describieron como fracaso la necesidad de conexión a VMI o la muerte. Analizaron 30 pacientes, con una media de edad de 57,1 ± 11,9 años, predominantemente varones (83,3%). Las comorbilidades más prevalentes fueron HTA (46,7%) y diabetes (60%). El SOFA al ingreso fue de 3,4 puntos y el APACHE II de 9,53 puntos. La frecuencia respiratoria media fue de 27,4 ± 5 respiraciones por minuto y la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 150,1 ± 57,4. Fueron intubados el 30% (n = 9), de los cuales fallecieron 8. Entre los no intubados, la supervivencia fue del 100%. Las complicaciones más frecuentes fueron neumotórax (10%), enfisema subcutáneo (3,3%), neumonía nosocomial (6,7%) y úlcera facial (6,7%). La saturación periférica inicial fue menor en el grupo de fracaso (79% versus 85%; p = 0,073). La PaCO<sub>2</sub> al ingreso sí que fue significativamente menor en el grupo de fracaso (28,8 ± 4,3 versus 34,3 ± 6,1; p = 0,020). En este grupo también se utilizó de manera más frecuente la mascarilla facial como interfaz inicial (100% versus 66,7%; p = 0,031). La mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de fracaso (89,9% versus 0%; p < 0,001). Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística que incluyó factores como la edad, la mejoría de la saturación y de la frecuencia respiratoria a las 2 y a las 24 horas de inicio de la VNI y el uso de tocilizumab y remdesivir, sin que ninguno demostrase diferencias estadísticamente significativas.
- 56. Jog et al<sup>354</sup>** analizan en un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en India, entre el 1 de abril a 31 de diciembre de 2020, a todos los pacientes que habían recibido DRNI para el tratamiento de la IRA hipoxémica secundaria a COVID. De los pacientes, 236 recibieron OAF, 690 VNI y 275 ambos dispositivos. La mortalidad en los tres grupos fue del 44,9%, 59,9% y 59,6%, respectivamente (p < 0,001). De los pacientes que progresaron a VMI la mortalidad fue del 87,9%.
- 57. Karagiannidis et al<sup>355</sup>** realizaron un estudio observacional retrospectivo en el que comparaban el uso de VNI con VMI en los pacientes con IRA hipoxémica secundaria a COVID-19 ingresados en un hospital alemán entre el 1 de febrero del 2020 y el 28 de febrero del 2021. Los pacientes se dividieron en tres grupos: 1) pacientes intubados a su ingreso, 2) pacientes con VNI que no precisaron intubación orotraqueal y 3) pacientes con VNI que precisaron intubación orotraqueal como segundo escalón de soporte respiratorio tras 24 horas o más de VNI (si eran intubados antes de las 24 horas de tratamiento, pasaban a formar parte del grupo 1). Recogieron 16.328 pacientes. La media de edad fue de 69,3 ± 13,1 años y el 64,2% fueron varones. Las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión (68,8%), diabetes (43%) y arritmias (42,9%). El 42,5% (n = 7.235) recibió VM, el 26,3% (n = 4.469) se trató con VNI y el 20,4% (n = 3.472) fracasó en la VNI, precisando intubación orotraqueal. La tasa de fracaso de la VNI fue del 44% (aunque no estaban contabilizados los pacientes con intubaciones en las primeras 24 horas). Hubo 695 pacientes no incluidos en el estudio por no precisar ninguno de estos dos soportes. El fracaso de la VNI fue más prevalente en los pacientes de entre 60 y 79 años, y en hombres (69%) que en mujeres (31%). La media de la duración de la VNI

en los pacientes con éxito fue de 2,7 días, En los pacientes intubados, la media de VM fue de 14 días en aquellos intubados a su ingreso y de 16 días en los que se conectaron a VM tras fracasar la VNI. La mortalidad fue del 53,5% (n = 3.874) en los pacientes con VM al ingreso, del 43,6% (n = 1.949) en los pacientes con VNI y del 66,4% (n = 2.306) en los que fracasó la VNI. La mortalidad de los pacientes con necesidad de intubación tras VNI fue del 32% cuando se intubaban en el primer día y del 72% en los que se intubaban a día 5 o más tarde. En este estudio se objetivó una disminución muy importante entre los intubados directamente entre primera y segunda ola del 75,5% al 37% y con incremento del uso de la VNI.

58. **Koduri et al**<sup>356</sup> analizaron, mediante un estudio observacional retrospectivo, 500 pacientes ingresados en un hospital de Reino Unido por COVID-19 entre el 20 de febrero y el 7 de mayo del 2020. Su objetivo primario consistía en determinar cuáles eran los factores predictivos de mortalidad o de necesidad de ventilación mecánica. La media de edad fue de 69,4 años y el 58% eran hombres. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA (37%), cardiopatía (36%) y diabetes (26%). Fallecieron 193 pacientes (38,6%). El 11,2% (n = 56) precisaron CPAP, de los cuales fallecieron 20 (35,7%). El 12,8% (n = 64) fueron intubados y conectados a VMI, falleciendo 28 (43,7%). Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística que determinó que eran factores de riesgo para mortalidad la edad (OR 1,035; IC95% 1,01-1,058; p < 0,001), la SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (OR 1,132; IC95% 1,130-1,530; p < 0,001) y la PC-R (OR 1,006; IC95% 1,003-1,009; p < 0,001).
59. **Kofod et al**<sup>357</sup> analizaron, mediante un estudio observacional retrospectivo, 53 pacientes ingresados en planta de hospitalización desde el 31 de marzo hasta el 1 de julio del 2020 que recibieron tratamiento con CPAP. Este soporte se iniciaba cuando el paciente precisaba más de 10 litros por minuto de oxígeno para mantener una saturación periférica igual o superior al 92%. Se utilizaba interfaz oronasal, con una PEEP inicial de 10 cmH<sub>2</sub>O. La media de edad fue de 68 años y el 66% eran varones. Las comorbilidades más prevalentes fueron HTA (40%), diabetes (40%) y cardiopatía (36%). La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al inicio fue de 105 ± 33,4. De los 53 pacientes que iniciaron el estudio, 9 lo abandonaron por falta de colaboración por parte del paciente debido a *discomfort*, ansiedad o claustrofobia no controladas. El 49% (n = 20) tenían ONI. Finalmente se analizaron 44 pacientes, con una mediana de 3 días de CPAP. Fracasó el 73% (13 precisó intubación orotraqueal y 19 fallecieron con CPAP). En total fallecieron 22 pacientes. Se establecieron como factores de riesgo independientes para el fracaso, mediante análisis multivariante, la edad (OR 1,19; IC95% 1,03-1,37; p < 0,01) y mayor necesidad de FiO<sub>2</sub> inicial (OR 1,26; IC95% 1,04-1,52; p < 0,01). Se estableció como factor protector el descenso de la frecuencia respiratoria al inicio del tratamiento (OR 0,87; IC95% 0,78-0,97; p < 0,01).
60. **Kovacevic et al**<sup>358</sup> realizaron un estudio observacional retrospectivo cuyo objetivo primario consistía en analizar cuáles eran los factores predictivos de fracaso de la VNI en los pacientes COVID-19 con fallo respiratorio agudo hipoxémico. Incluyeron 73 pacientes ingresados entre julio del 2020 y febrero del 2021 en UCI. Los dividieron en dos grupos: grupo 1 o fracaso (n = 54) y grupo 2 o éxito (n = 19). Definieron como fracaso la necesidad de intubación orotraqueal. Los criterios de intubación orotraqueal fueron: acidosis grave (pH < 7,25), hipoxemia grave (PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg) o alteraciones del nivel de conciencia. La media de edad fue de 65,3 ± 9,81 años y la mayoría eran varones (67,1%). La tasa de fracaso fue del 74%. La presencia de disnea, astenia o la presión arterial media alta al ingreso hospitalario o una mayor duración de la VNI fueron factores estadísticamente significativos de fracaso. El Índice de Charlson era estadísticamente mayor en el grupo 1 que en el grupo 2 (3,37 versus 1,68; p = 0,045). Tras realizar el análisis multivariante mediante regresión logística, se objetivó que eran factores de riesgo independientes para el fracaso de la VNI la presencia de disnea al ingreso hospitalario, la afectación radiológica al inicio de la VNI, la duración de la VNI y la urea al inicio de la VNI.

- 61. Kurtz et al**<sup>359</sup> llevaron a cabo un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico que incluyó 126 Unidades de Cuidados Intensivos de Brasil. Analizaron a los pacientes ingresados en dichas Unidades por fallo respiratorio agudo por COVID-19 desde el 27 de febrero hasta el 28 de octubre del 2020. Recogieron 13.301 casos, de los cuales 4.188 (31%) precisaron soporte respiratorio, invasivo (42%, n = 1.765) o no invasivo (58%, n = 2.423). De los pacientes con soporte, la media de edad fue de 54 años, siendo el 58% varones. La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> media fue de 221. De los 2.423 pacientes con soporte no invasivo, 2.061 precisaron VNI (85%), 168 OAF (5,6%) y 226 ambos (9,3%). Del total de pacientes con VNI (sola o con OAF) fracasaron 816 (35,7%). La mortalidad fue mayor entre los intubados al inicio o los intubados tras el fracaso del soporte no invasivo comparados con aquellos en los que las terapias no invasivas fueron exitosas (58%, 51% y 4,6% respectivamente). Mediante análisis multivariante la mortalidad a los 60 días de ingreso se relacionaba con la edad y la presencia de tres o más comorbilidades (p < 0,001). El soporte respiratorio no invasivo fue descrito como factor protector (HR 0,59; IC95% 0,54-0,65) (p < 0,001).
- 62. Lawton et al**<sup>360</sup> realizaron un estudio unicéntrico retrospectivo donde analizan pacientes ingresados entre el 26 de febrero al 1 de mayo de 2020. Ciento sesenta y cinco pacientes recibieron tratamiento con CPAP. El 58,2% de los pacientes eran hombres, con una mediana de edad de 64 años. De los 165 pacientes, 89 (53,4%) presentaban ONI y la mortalidad fue del 70,8%. De los 76 apropiados para escalar a intubación si era necesario, 53 fueron tratados únicamente con CPAP y la mortalidad fue del 5,7%, de los 23 pacientes con CPAP que precisaron intubación, la mortalidad fue del 56,5%.
- 63. Liu et al**<sup>361</sup> realizaron un estudio observacional retrospectivo y multicéntrico en pacientes ingresados en UCI entre el 1 de enero y el 29 de febrero del 2020, cuyo objetivo primario era conocer los factores predictores de fracaso del soporte no invasivo. Definieron fracaso como necesidad de intubación orotraqueal o muerte durante los 28 primeros días del ingreso. Incluyeron 21 hospitales, con 652 pacientes. La media de edad fue de 65 años, siendo el 65% hombres. Las comorbilidades más prevalentes fueron HTA (41%), diabetes (19%) y cardiopatía (13%). La mediana de la frecuencia respiratoria al ingreso fue de 24 respiraciones por minuto y de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 116. El 56% (n = 366) de los pacientes recibieron OAF y el 44% (n = 286) VNI. El soporte no invasivo fracasó en el 64% (n = 415) de los casos (74% de los pacientes con VNI y 56% de los pacientes con OAF): 288 pacientes (44%) se intubaron y 127 (19%) fallecieron. La mortalidad a los 28 días fue del 54% (n = 355), siendo del 49% en el grupo con oxigenoterapia (n = 178) y del 62% del grupo con VNI (n = 177). Los pacientes con VNI eran más graves que aquellos tratados con OAF (mayor puntuación en las escalas APACHE II y SOFA). Las variables predictoras de fracaso fueron: edad, APACHE II, los días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario y la mortalidad a los 28 días. También resultaron estadísticamente significativos la frecuencia respiratoria y cardíaca, SOFA máximo, la necesidad de soporte vasoactivo, una menor puntuación en la Escala de Coma de Glasgow y una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor durante el primer día de ingreso en UCI. Mediante regresión logística, los factores de riesgo independientes para el fracaso del soporte no invasivo fueron la edad, el número de comorbilidades, una puntuación menor de 9 en la Escala de Coma de Glasgow y el uso de vasopresores durante el primer día de ingreso en UCI.
- 64. Marti et al**<sup>362</sup> analizaron el soporte no invasivo utilizado en planta de hospitalización en los pacientes COVID-19 con fallo respiratorio agudo a través de un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico que englobaba 10 hospitales españoles entre el 1 de marzo y el 30 de abril del 2020. Definieron como fracaso la necesidad de intubación orotraqueal o la muerte a los 28 días de ingreso. Los criterios de inicio de dicho soporte fueron: sensación subjetiva de disnea moderada-grave, taquipnea por encima de 30

respiraciones por minuto o  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ . La oxigenoterapia de alto flujo se iniciaba con 50-60 litros por minuto, la CPAP con PEEP de 8-10  $\text{cmH}_2\text{O}$  y la VNI se ajustaba para lograr un *volumen tidal* menor de 9 ml/kg de peso ideal. Estas tres terapias se intentaban aplicar de manera continua durante las primeras 48 horas de tratamiento, con el objetivo de mantener una saturación periférica entre 92-96%, aunque, si esto no era posible, se requería mínimo 8 horas al día para ser incluido en este análisis. Se utilizó interfaz oronasal y *totalface*. Tras excluir a los pacientes con rechazo precoz del dispositivo, los que presentaban infección nosocomial,  $\text{PaCO}_2$  mayor de 45mmHg, embarazo, o una etiología de la IRA no relacionada con COVID-19, se recogieron 367 casos, con una media de edad de  $67,5 \pm 11,2$  años y siendo el 72% hombres. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA (56,9%), dislipemia (44,4%) diabetes (23,2%) y cardiopatía (23,2%). La mediana de la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  fue de 125,5 y de la frecuencia respiratoria de 26 respiraciones por minuto. Existía ONI en 140 (38%) pacientes. De total, el 42,2% (n = 155) se trataron con OAF, el 36,2% (n = 133) con CPAP y el 21,5% (n = 79) con VNI. Existían diferencias entre los criterios para aplicar una u otra terapia, pues el alto flujo y la CPAP fueron elegidas como tratamiento inicial, a diferencia de la VNI, que en todos los casos fue usada como segundo o tercer escalón. El fracaso de los DNRI, intubación o muerte a día 28, fue del 45,8% en OAF, 36,8% en CPAP y 60,8% en VNI. Tras ajustar por variables confusoras y teniendo como referencia el uso de OAF, la tasa de intubación o muerte a día 28 fue para VNI más elevada (HR 2,01, IC95% 1,32-3,08) mientras que para CPAP fue de 0,97 (IC95% 0,63-1,50). Los objetivos secundarios del estudio, intubación, mortalidad a 28 días o muerte hospitalaria eran más elevados en VNI, sin diferencias entre OAF y VNI. Del total de 73 pacientes intubados, la mortalidad de los que habían recibido OAF fue del 14%, del 36% en el grupo CPAP y del 52% en VNI (p = 0,007). La mediana de días entre inicio de DRNI e intubación fue de 3, 3,5 y 3 días respectivamente (p = 0,341). Los cruces de tratamiento fueron frecuentes, 8 en el grupo OAF fueron tratados con VNI, 28 del grupo CPAP (13 a OAF y 15 a VNI) y 8 del grupo VNI (7 a OAF y 1 a CPAP).

65. Menga et al<sup>363</sup> analizaron, mediante un estudio observacional prospectivo, la tasa de fracaso del soporte no invasivo en el fallo respiratorio agudo secundario a COVID-19. Incluyeron 120 pacientes ingresados en una UCI de Italia entre el 12 de marzo y el 20 de abril del 2020, de los que se seleccionaron 85. Los criterios de inclusión fueron  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  con oxigenoterapia convencional y la presencia de infiltrados alveolares bilaterales en una prueba de imagen (radiografía de tórax o TC). Fueron excluidos pacientes con patología pulmonar crónica que precisasen oxigenoterapia domiciliaria previamente a este ingreso o pacientes con ONI. Estos sujetos se compararon con un grupo control formado por pacientes con fallo respiratorio agudo e infiltrados alveolares debido a cualquier otra patología recogidos en otro estudio observacional previo. Se realizó un análisis de propensión con un ratio 1:1 entre ambos grupos, con las variables  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , SAPS II y edad. El objetivo primario fue la tasa de intubación orotraqueal y el secundario identificar los factores asociados a la intubación. Los pacientes incluidos fueron tratados con *helmet*, interfaz facial u OAF. La mediana de edad fue de 69 años, el 80% eran varones y las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión (60%) y diabetes (18%). El SAPS II fue de 33. Al ingreso, la mediana de la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  fue de 138. Del total, el 50% (n = 42) fueron tratados con *helmet*, el 22% (n = 19) con interfaz facial y el 28% (n = 24) con OAF. La mediana de la PEEP fue de 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  y el alto flujo de 50-60 litros por minuto. La mediana de la duración del soporte no invasivo fue de 66 horas, siendo más alta entre los pacientes que evitaron la VMI (91 horas). La tasa de fracaso fue del 61,2%. Aquellos pacientes que precisaron intubación orotraqueal eran de más edad, mayor puntuación en la escala SAPS II, la hipertensión era más prevalente y tenían niveles de urea y LDH mayores en sangre. La mortalidad a los 28 días fue del 27%, siendo mayor en el grupo de fracaso

(40%) que en el de éxito (6%) ( $p < 0,001$ ). Al realizar el análisis multivariante mediante regresión de Cox, los factores de riesgo independientes para el fracaso del soporte no invasivo fueron el SAPS II (OR 1,039; IC95% 1,018-1,061) y los niveles de LDH al ingreso (OR 1,002; IC95% 1,000-1,004). Al dicotomizar a los sujetos mediante estos dos parámetros, se objetivó que la tasa de conexión a VMI fue mayor en aquellos pacientes con SAPS II igual o mayor a 33 puntos y LDH igual o superior a 405 U/L. Al comparar este grupo de pacientes con el grupo de patología no COVID-19, se observó que los pacientes con COVID-19 presentaron una mayor tasa de intubación (59% versus 35%;  $p = 0,02$ ) (OR 2,0; IC95% 1,1-3,6).

66. **Menzella et al**<sup>364</sup> analizaron la efectividad de la VNI en el SDRA por COVID-19. Para ello realizaron un estudio observacional retrospectivo en pacientes COVID-19 positivos, ingresados entre el 10 de marzo al 14 de abril de 2020, con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 100 y 200 a pesar de oxigenoterapia convencional a través de mascarilla Venturi con FiO<sub>2</sub> de 0,6. Definieron fracaso de la VNI la necesidad de intubación orotraqueal, diferenciando entre fracaso precoz (antes de 48 horas de VNI) o tardío (después de 48 horas de VNI). La IPAP máxima era de 22 cmH<sub>2</sub>O y la PEEP de 12 cmH<sub>2</sub>O. La conexión a VMI se realizaba si el paciente presentaba saturación periférica menor del 88% o taquipnea superior a 36 respiraciones por minuto a pesar de VNI. Utilizaron interfaz *totalface*. Se analizaron 79 pacientes entre el 10 de marzo y el 14 de abril del 2020. La media de edad fue de 66,5 ± 11,4, siendo el 71% hombres. La media en el Índice de Charlson fue de 3,4 puntos y en la escala de SOFA al ingreso de 4,3 puntos. La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> era de 120,1 ± 78,6, con una frecuencia respiratoria de 24,6 ± 4,9 respiraciones por minuto. El 48,1% ( $n = 38$ ) de pacientes tuvieron éxito con la VNI, el 26,6% ( $n = 21$ ) precisaron intubación orotraqueal y el 25,3% ( $n = 20$ ) fallecieron con soporte no invasivo (de los cuales 18 tenían ONI). La media de la duración del mismo fue de 8,7 días en los pacientes con éxito, 2,9 días en los conectados a VMI y 6,3 días en los fallecidos. El análisis univariante encontró diferencias estadísticamente significativas en la escala SOFA al ingreso, el uso de Tocilizumab y el uso de betabloqueantes. Sin embargo, el análisis multivariante solo halló como factor de riesgo independiente de fracaso la escala SOFA al ingreso (HR 1,38; IC95% 1,07-1,78) ( $p = 0,013$ ). La mortalidad global fue del 38%. Al comparar el grupo de éxito con el grupo conectado a VMI, no se encontraron diferencias con respecto a la mortalidad (36% versus 43%) ( $p = 0,61$ ).
67. **Mukhtar et al**<sup>365</sup> realizaron un análisis observacional retrospectivo sobre el uso del soporte respiratorio no invasivo en el fallo respiratorio agudo por COVID-19. Recogieron 55 pacientes ingresados en UCI por este motivo entre el 14 de mayo y el 1 de julio del 2020. Se iniciaba VNI cuando la saturación periférica era menor del 92% o la frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto a pesar de oxigenoterapia convencional. Definieron como fracaso de la misma el empeoramiento de la sensación subjetiva de disnea, el empeoramiento o la falta de mejoría de la hipoxemia (saturación inferior al 90%), persistencia de la taquipnea (> 35 respiraciones por minuto), desarrollo de acidosis respiratoria ( $pH < 7,30$  y PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg), inestabilidad hemodinámica (necesidad de inicio de soporte vasoactivo para mantener una presión arterial media superior a 65 mmHg) o alteración del nivel de conciencia. En cualquiera de estas situaciones se procedía a intubación orotraqueal. La media de edad fue de 59 ± 14 años, siendo el 65% hombres. Las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión (56%), diabetes (51%) y obesidad (27%). La mediana de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso era de 190. De los 55 pacientes, 16 (29%) recibieron oxigenoterapia convencional. De los 39 que precisaron VNI, 30 tuvieron éxito (77%) y los 9 restantes fracasaron (23%). La mediana de duración de la VNI en los pacientes con éxito fue de dos días, igual que en los intubados (4 fracasaron en las primeras 48 horas y 5 tras 48 horas de VNI). Aquellos que

- fracasaron tras 48 horas fueron intubados por sepsis e hipotensión. Fallecieron 10 (18%) del total; 7 casos con VMI y 3 con VNI ( $p < 0,001$ ).
- 68. Mukhtar et al**<sup>366</sup> llevaron a cabo un estudio observacional retrospectivo cuya finalidad era evaluar la eficacia de la saturación periférica medida mediante pulsioximetría a su ingreso hospitalario como factor predictor de la necesidad de soporte respiratorio en los pacientes con COVID-19. Para ello medían la saturación periférica respirando aire ambiente y la frecuencia respiratoria y calculaban el Índice de ROX. Incluyeron 72 pacientes ingresados entre el 14 de mayo al 25 de junio de 2020, cuya media de edad fue de  $59 \pm 13$  años, siendo el 68% varones. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (64%), diabetes (54%) y cardiopatía isquémica crónica (23%). De los 72 pacientes, 50 (69%) precisaron soporte respiratorio no invasivo, siendo exitoso en el 74% ( $n = 37$ ) de los casos. La mediana de días de VNI en los pacientes con éxito fue de 3 días y de 2 días en los que fracasaron. Fallecieron 17 pacientes (23%). Aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la saturación periférica ni el índice ROX entre ambos grupos, el área bajo la curva del Índice de ROX tendía a ser superior a la de la saturación. El punto de corte del índice ROX para predecir el fracaso precoz de la VNI (antes de 48 horas) era  $< 1,4$ ; con una sensibilidad del 85%, una especificidad del 86% y un área bajo la curva (AUC) de 0,86 (IC95% 0,73-0,94). El punto de corte de la saturación periférica para predecir el fracaso precoz de la VNI (antes de 48 horas) era  $< 60\%$ ; con una sensibilidad del 57%, una especificidad del 84% y un AUC de 0,76 (IC95% 0,60 – 0,86). El análisis multivariante demostró que el Índice ROX es un factor de riesgo independiente para el fracaso precoz de la VNI tras ajustarlo por edad ( $p = 0,013$ ).
- 69. Nadeem et al**<sup>367</sup> analizaron, de forma retrospectiva, los pacientes ingresados en un centro del Reino Unido en la Unidad de Soporte Respiratorio entre el 1 de marzo de 2020 a 28 de febrero de 2021. Fueron analizados 100 pacientes, 39 mujeres, y con una mediana de edad de 78 años. De los pacientes analizados, 44 recibieron OAF, 53 CPAP y 3 BiPAP. El valor medio de la ratio de oxigenación fue de 124 mmHg. La mortalidad hospitalaria fue del 72%. Cuando los pacientes se agrupaban según el nivel de fragilidad (bajo, intermedio, alto y muy alto) se observó una relación significativa entre fragilidad y mortalidad hospitalaria. La mortalidad en los pacientes tratados con OAF fue de 79,5%, 67,9% en los tratados con CPAP y 66% en los que recibieron BiPAP.
- 70. Neves da Silva et al**<sup>368</sup> publicaron un trabajo retrospectivo de pacientes ingresados entre 1 de octubre de 2020 a 31 marzo de 2021, incluyendo a pacientes COVID-19 que hubieran necesitado VNI más de 24 horas y excluyéndose pacientes con neoplasias hematológicas o de órgano sólido avanzado, los que recibían VNI domiciliaria, y los que recibieron VNI mediante ventiladores considerados no idóneos. El fracaso de la VNI fue definido como la muerte hospitalaria relacionada con COVID-19. De 132 pacientes COVID, fueron analizados 103, de ellos 39 (37,9%) mueren en el hospital. La edad media fue de 66 años, el 38,8% fueron mujeres, y el 82,5% eran autónomos en la vida diaria. La  $PaO_2/FiO_2$  al ingreso presentaba un valor mediana de 204 mmHg, sin diferencias entre vivos y muertos. Los pacientes que murieron eran de mayor edad, con más comorbilidades, peor estado funcional y con una mediana de días menor entre inicio de enfermedad e ingreso hospitalario. La mediana de días con VNI fue de 6 días y la mediana de EPAP de 10  $cmH_2O$ . Mediante análisis multivariante, los factores predictivos independientes para fracaso de la VNI fueron edad, días con  $FiO_2$  elevada, los días con VNI, días con máxima EPAP y días entre inicio de enfermedad e ingreso en hospital.
- 71. Nevola et al**<sup>369</sup> realizaron un estudio prospectivo y controlado para evaluar el mejor momento para iniciar la terapia con CPAP/VNI. Fue realizado en dos centros italianos entre 13 diciembre de 2020 a 13 mayo de 2021. Fueron seleccionados pacientes COVID-19 con  $PaO_2/FiO_2$  menor o igual a 200 mmHg, excluyéndose los que presentaban este nivel de oxigenación al ingreso hospitalario. Fueron excluidos los pacientes con

hipercapnia. Según el ingreso en planta de medicina interna o infecciosas, la CPAP/VNI se iniciaba con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  (grupo A) o cuando ésta era  $< 150$  (grupo B). Los pacientes excluidos por rechazo del paciente a formar parte del estudio, cuando alcanzaban  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  se les volvía a ofrecer formar parte del estudio (grupo C). El tratamiento fue secuencial, ya que, si no respondían a CPAP, se iniciaba VNI. La PEEP inicial era de 7  $\text{cmH}_2\text{O}$ . Los pacientes recibían VNI si pese a CPAP no mejoraban con respecto al intercambio gaseoso tras 4-6 horas de tratamiento, presentaban frecuencia respiratoria  $> 30$  respiraciones por minuto, aumento del lactato, activación de musculatura accesoria o hipercapnia. La presión de soporte inicial era de 6-8  $\text{cmH}_2\text{O}$ . Una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor de 100 durante 6 horas o más se consideraba motivo de intubación. Se utilizó *helmet* o mascarilla *totalface*. Fue utilizado doble circuito en el ventilador. Fueron analizados 29 pacientes en grupo A, 68 en grupo B y 31 en grupo C. La mortalidad global fue del 17,2%. El fracaso de CPAP, entendido como el cambio a VNI, se produjo en el 17,2% de los pacientes en grupo A y 19,1% en grupo B, y el fracaso de VNI, traducido como necesidad de intubación orotraqueal, fue del 6,9 y 11,8% respectivamente. La mortalidad global fue del 13,4%. No hubo diferencias ni en la tasa de intubación, ni en la mortalidad, ni en la duración de la hospitalización entre los grupos A y B. La tasa de intubación del grupo C fue del 12,9% y la de mortalidad del 29%. Al agrupar A + B se evidenció una menor tasa de necesidad de cambiar a VNI, mortalidad y estancia hospitalaria con respecto al grupo C. El fracaso de CPAP/VNI se relacionó mediante análisis univariante con edad, índice de comorbilidad de Charlson, la presencia de variables que motivaron la necesidad de conversión a VNI y ventilación continua más que intermitente. Mediante análisis multivariante los factores predictivos independientes fueron edad, índice de Charlson y necesidad de ventilación continua.

- 72. Nightingale et al**<sup>370</sup> analizaron el uso de la CPAP en el fallo respiratorio agudo hipoxémico por COVID-19 mediante un estudio observacional retrospectivo realizado en planta de hospitalización entre el 1 y el 30 de abril del 2020. Recogieron 24 pacientes, con una mediana de edad de 52 años y siendo el 88% hombres. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (33%), diabetes (25%) y cardiopatía (13%). La  $\text{PaFiO}_2$  era de 122 y la frecuencia respiratoria de 33 respiraciones por minuto. El 58% ( $n = 14$ ) tuvieron éxito, mientras que el 38% ( $n = 9$ ) precisó intubación orotraqueal y un (8%) murió sin intubación. De los 9 intubados, todos lo fueron durante las primeras 24 horas de tratamiento con CPAP y fallecieron 4 (44%). La mediana de tiempo con CPAP fue de 4,5 días. Cuatro pacientes más murieron durante la VMI. La mortalidad global fue del 21%.
- 73. Noeman et al**<sup>371</sup> analizaron los resultados de la CPAP en el fallo respiratorio agudo hipoxémico por COVID-19 mediante un estudio observacional retrospectivo realizado en una Unidad de Cuidados Respiratorios con 52 pacientes ingresados entre el 1 de marzo y el 30 de abril del 2020. El 40% ( $n = 21$ ) tuvieron éxito, 10 fallecieron con VNI (tenían ONI previa) y mientras que los 21 restantes precisaron intubación orotraqueal, falleciendo el 38%. Comparando las características demográficas de ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad, el género ni el IMC. Era significativamente mayor la frecuencia respiratoria (29,8 versus 25,5;  $p = 0,037$ ) y menor la  $\text{PaFiO}_2/\text{FiO}_2$  (123,15 versus 140) en el grupo de fracaso. En todos los grupos la  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  mejoró tras el tratamiento con CPAP, mejorando más en aquellos pacientes con éxito ( $p < 0,05$ ). Se estimó que la  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  entre 30 y 120 minutos del cese de la terapia era un buen predictor de éxito ( $\text{AUC} = 0,807$ ) ( $p < 0,001$ ). Según este estudio, se identificaron cinco predictores independientes de éxito del tratamiento con CPAP: frecuencia respiratoria,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , la tasa neutrófilos/linfocitos,  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  pre-CPAP y  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  post-CPAP. Una  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  de 180 post-CPAP se consideró el mejor predictor ( $\text{AUC} = 0,8$ ).

74. **Nova et al**<sup>372</sup> realizaron un estudio unicéntrico prospectivo entre febrero y abril de 2021 para analizar el valor diagnóstico de un *score* recogido mediante un ultrasonido pulmonar para detectar fracaso de la VNI y compararlo con el índice ROX. Fueron analizados 79 pacientes en el departamento de emergencias, todos ellos tratados con VNI (84% con *helmet* con PEEP de 8 cmH<sub>2</sub>O de mediana). El fracaso de la VNI, definido como la necesidad de intubación o muerte se produjo en 24 (30%) de los pacientes. En el análisis univariante, la inmunosupresión, la necesidad de FiO<sub>2</sub> a dosis altas, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, el índice ROX, el valor de la escala de ultrasonidos pulmonar y la relación entre dicha escala y el índice ROX fueron variables relacionadas con el fracaso de la VNI. Mediante análisis multivariante, las tres escalas utilizadas se asocian a fracaso de la VNI, pero el mejor relacionado es la ratio entre el *score* de ultrasonidos pulmonar y el índice ROX.
75. **Oranger et al**<sup>373</sup> realiza un estudio retrospectivo en una unidad de neumología, de los pacientes ingresados entre 11 de marzo y el 8 de abril de 2020, comparándose los resultados entre dos grupos, los ingresados entre el 11 y 23 de marzo, y los ingresados entre 24 de marzo y 8 de abril. En el primer periodo, solo se utilizaba oxigenoterapia simple (grupo control), mientras que en el segundo se utiliza CPAP, al menos dos horas al día (grupo casos). No se incluyeron en el análisis los pacientes que recibieron CPAP en el primer periodo, ni los que se intubaron con CPAP en los primeros 30 minutos de tratamiento. El objetivo principal, fracaso de la terapia, fue intubación a día 7 o muerte (en pacientes con ONI). De los 97 pacientes con IRA debido a COVID, fueron seleccionados 52 (12 en el grupo control y 38 casos). El grupo de casos recibió CPAP con una mediana de 5 días con un uso de 8 horas al día de mediana. El fracaso de la terapia se objetivó en el 57% de los controles y 23% de los casos ( $p = 0,043$ ). La supervivencia libre de intubación a día 7 fue mayor en pacientes del segundo grupo.
76. **Pagano et al**<sup>374</sup> analiza de forma prospectiva a 18 pacientes con SDRA ligero moderado relacionado con COVID-19 y tratados con CPAP-*helmet*, ingresados entre marzo y abril de 2020. Los autores definen al paciente respondedor cuando a la hora de CPAP se produce una mejoría de la ratio de oxigenación de al menos 15%. En este estudio el 45% de los pacientes fueron no respondedores. El 61% de los pacientes fallecieron.
77. **Parker et al**<sup>375</sup> compara retrospectivamente 110 pacientes COVID-19 ingresados en UCI en la primera ola (17 de marzo a 31 de mayo de 2020) y 100 en la segunda ola (1 de septiembre y 10 de diciembre). Un 19% de los pacientes presentaban ONI. La proporción de pacientes con dispositivos respiratorio no invasivos fue similar en las dos olas, así como el fracaso de la misma. De los 60 pacientes que recibieron intubación endotraqueal, el 48% había recibido previamente VNI, y de los 46 intubados de la segunda ola, el 63% habían recibido VNI ( $p = 0,17$ ). Sin embargo, la duración en su uso fue más prolongado en la segunda ola, una mediana de 10 horas a 34 horas.
78. **Peng et al**<sup>376</sup> publicaban en 2020 una de las primeras series de casos de pacientes tratados con VNI. Fueron siete pacientes con fallo respiratorio agudo grave por COVID-19 ingresados en UCI entre el 20 de enero y el 6 de febrero del 2020 y tratados con soporte respiratorio secuencial no invasivo de manera precoz. La mediana de edad fue de 56 años y el 57,1% fueron mujeres. Inicialmente los pacientes recibían una FiO<sub>2</sub> de 0,6, IPAP de entre 8 y 12 cmH<sub>2</sub>O y EPAP de 6 cmH<sub>2</sub>O. Ninguno de los pacientes mejoró la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> tras las primeras dos horas de tratamiento, por lo que el 100% fueron intubados. La mediana de duración de la ventilación mecánica fue de 9,9 días. Ningún paciente falleció. La mediana de estancia en UCI fue de 12,9 días.
79. **Polok et al**<sup>377</sup> realizaron un subestudio de una cohorte multicéntrica internacional (15 países), entre marzo 2020 a abril 2021, de pacientes COVID-19 con una edad  $\geq 70$  años ingresados en UCI que fueron tratados con VNI. Fueron analizados 791 pacientes. La tasa de uso de VNI varía entre los países participantes entre el 1,1% de los ingresados en

Bélgica hasta el 62% en Gales. Del total, 79,6% de los casos fue utilizada como primera línea y 19,8% durante la postextubación. De los 408 pacientes españoles, el porcentaje de utilización de VNI fue del 11,3% (el 66% como primera línea de tratamiento y el 34% durante la postextubación). La edad media fue de 76,4 años y el 71,4% hombres. La mediana de SOFA al ingreso fue de 4. La duración de la VNI utilizada de primera línea fue de 33,5 horas. El fracaso de la VNI definido como la necesidad de intubación o muerte a día 30 desde el ingreso en UCI ocurre en el 74,7% de los casos de tratamiento con VNI de primera línea. La mortalidad a día 30 fue del 52,9% y la intubación del 52,4% en el grupo de VNI primera línea, mientras que la mortalidad fue del 14% en el grupo VNI durante el periodo postextubación. En los pacientes intubados tras VNI la mortalidad no difiere con la del resto de pacientes (58,2 versus 47%,  $p = 0,32$ ). El análisis multivariante mostró que el índice SOFA al ingreso ( $OR = 3,73$ ) y mayor fragilidad al ingreso ( $OR = 1,46$ ) fueron predictores de fracaso, mientras que la HTA fue un factor protector ( $OR = 0,50$ ). La comparación entre los pacientes tratados con VNI y VMI de forma inicial mostró que los pacientes con VNI eran de mayor edad y mayor fragilidad, con mayor número de comorbilidades y un menor SOFA al ingreso (4 versus 7). La retirada de tratamiento de soporte vital fue similar en ambos grupos (24 versus 22,5%, respectivamente). La mortalidad cruda de los pacientes tratados inicialmente con VMI fue menor que los tratados inicialmente con VNI (47,7% versus 52,9%;  $p = 0,003$ ). Se realizaron dos análisis de sensibilidad, uno tras excluir los pacientes con limitación de esfuerzo terapéutico durante la modalidad inicial, y entonces la mortalidad fue mayor en el grupo VMI (43,2% versus 29,5%;  $p = 0,001$ ), y otro análisis en los que se excluyeron los pacientes con limitación del esfuerzo terapéutico que se realizó en los primeros 30 días de estancia en UCI, en este caso la mortalidad a 30 días fue similar (28 versus 29,5%;  $p = 0,55$ ).

80. **Potalivo et al**<sup>378</sup> realizaron un estudio observacional prospectivo con el objetivo de analizar la mortalidad a los 60 días de ingreso en hospitalario de pacientes COVID-19 con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica según la estrategia ventilatoria recibida. Recogieron 520 casos ingresados entre el 26 de febrero y el 18 de abril del 2020 y los dividieron en cuatro grupos: oxigenoterapia convencional a través de mascarilla Venturi o reservorio, VNI o CPAP, VMI y VMI tras fracaso de VNI. Definieron como fracaso la aparición o persistencia de trabajo muscular o el empeoramiento del intercambio gaseoso según gasometría arterial. Los pacientes eran ingresados en UCI si precisaban VMI, sino eran tratados en planta hospitalaria. La media de edad fue de  $70,7 \pm 14,1$  años, siendo predominantemente hombres (67,3%). Del total, 408 (78,5%) recibieron oxigenoterapia convencional, 71 (13,6%) VNI y 41 (7,9%) VMI a su ingreso. De los 73 pacientes con VNI, 25 (35,2%) precisaron intubación orotraqueal y 8 (11,3%) fallecieron sin ser intubados, el fracaso de la VNI fue establecido en 33 (46,5%) de los casos. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la  $PaO_2/FiO_2$  a su ingreso de los pacientes con éxito en la VNI frente a los que precisaron conexión a VMI ( $119,4 \pm 46,2$  versus  $92,1 \pm 23,8$ ) ( $p = 0,003$ ). No se encontraron diferencias significativas con respecto a la duración de la VNI. El AUC ROC de la capacidad discriminante de la  $PaO_2/FiO_2$  en el fracaso de la VNI fue de 0,71 (IC95% 0,59-0,83), siendo el punto de corte de 115,5 mmHg el que mejor definía este evento. La media de duración de la VNI fue de 3,8 días y desde el ingreso hasta la VMI fue de 5 días. La mortalidad global fue del 22,5% ( $n = 117$ ). La mortalidad de los 112 pacientes con soporte respiratorio, fue del 25,9% a los 30 días y del 27,7% ( $n = 31$ ) a los 60 días; 8 con VNI y 23 con VMI, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos. Según el análisis multivariante mediante regresión de Cox solo la edad (HR 1,097; IC95% 1,073-1,120;  $p < 0,001$ ) y el género masculino (HR 1,597; IC95% 1,072-2,379,  $p = 0,021$ ) resultaron ser factores independientes de riesgo relacionados con la mortalidad.

- 81. Privitera et al**<sup>379</sup> publicaron una serie de casos sobre pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica por COVID-19 tratados con CPAP a través de *helmet* recogidos de manera retrospectiva entre el 18 de marzo y el 18 de abril del 2020. Todos los pacientes presentaban SpO<sub>2</sub> menor del 94% y taquipnea superior a 27 respiraciones por minuto a pesar de 5 litros por minuto de aporte de oxígeno mediante oxigenoterapia convencional. La PEEP inicial era de 7,5 cmH<sub>2</sub>O; que se incrementaba paulatinamente según las necesidades del paciente hasta un máximo de 12,5 cmH<sub>2</sub>O. Aquellos pacientes que presentaban riesgo de desarrollar fatiga muscular (pacientes con EPOC o enfermedad neuromuscular previamente diagnosticada) eran tratados con BiPAP a través de mascarilla oronasal. Si tras dos horas de tratamiento el paciente mantenía saturación por encima del 94% y frecuencia respiratoria por debajo de 25 respiraciones por minuto, se continuaba con CPAP alternando periodos de descanso con OAF. Si por el contrario estos parámetros no se lograban, se valoraba si el paciente era candidato a intubación orotraqueal. En caso afirmativo, ingresaba en UCI y se conectaba a VMI. En caso contrario, se mantenía con CPAP a través del *helmet*. Se analizaron 52 casos, con una mediana de edad de 62,5 años, siendo la mayoría hombres (76,9%). Las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión (44,23%), obesidad (26,9%) y cardiopatía (17,3%). La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al inicio del tratamiento fue de 143,5. De los 52, 38 (73%) se consideraban candidatos a intubación orotraqueal, precisando finalmente intubación 18 (34,6%). La mediana de tiempo entre el ingreso y la conexión a VMI fue de 2 días. Solo se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con éxito frente a los que fracasaron en la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (214 versus 103; p = 0,03). Fallecieron 16 pacientes, 7 intubados y 9 de los 14 con ONI. Del total de 52 pacientes, el fracaso de la VNI se objetivó en 27 (52%) de los pacientes, 18 intubados y 9 muertos sin intubar por presentar ONI.
- 82. Puxty et al**<sup>380</sup> realizan un estudio retrospectivo sobre una base de datos escocesa de pacientes con COVID-19 que precisaron ingreso en UCI entre el 1 de marzo del 2020 a 25 de diciembre del 2021, para analizar los pacientes que precisaron soporte con CPAP de forma prolongada. Se analizaron pacientes con terapia con CPAP o con CPAP alternando con OAF, excluyéndose los que recibieron CPAP tras extubación. La CPAP prolongada fue definida como el uso de este soporte respiratorio 5 o más de 5 días. Del total de 4.829 pacientes ingresados en UCI, 1.961 (40,6%) recibieron CPAP y, de ellos, 733 (37,4%) CPAP prolongada. La mediana de duración del tratamiento con CPAP en el grupo completo fue de 4 días, siendo de 2 en el grupo de CPAP no prolongada y de 6 días en el prolongado. El porcentaje de CPAP prolongada fue bajo en la primera ola, aumentando de forma progresiva en las olas subsiguientes. Del total de pacientes con CPAP, el 47,7% recibió además OAF, siendo más frecuente en el grupo de CPAP prolongada (60,6% frente a 40,1%; p < 0,001). La mortalidad no difirió entre CPAP prolongada o no prolongada: 38,8% frente a 42,8% (p = 0,102). La mortalidad de los pacientes intubados fue del 63%, La comparación sin ajustar entre pacientes con CPAP prolongada frente a no prolongada fue de 73,9% frente a 58,7% (p = 0,002), pero tras ajustar por variables de confusión, la mortalidad no difirió entre los dos grupos de forma significativa.
- 83. Radovanovic et al**<sup>381</sup> analizan en un estudio unicéntrico, observacional y prospectivo los predictores de fracaso en el destete de CPAP-*helmet* en pacientes COVID-19 ingresados en una unidad de alta dependencia, entre marzo 2020 a febrero 2021. Se definía fracaso de destete la necesidad de reiniciar CPAP debido a distrés respiratorio o una SpO<sub>2</sub> ≤ 94% en cualquier momento desde el inicio del descenso de PEEP y durante las siguientes 12 horas. Fueron analizados 74 pacientes, 61 (82,5%) con *weaning* exitoso y 13 (17,5%) con fracaso. Los pacientes con fracaso tenían mayor índice SOFA, gradiente A-a y frecuencia respiratoria, así como una menor ratio de oxigenación, índice ROX e índice ROX

modificado. El índice ROX modificado presentaba la mejor AUC (0,830), y el valor 8,4 mmHg/respiraciones por minuto presentaba una sensibilidad de 0,80 y especificidad de 0,77. Este punto de corte fue el utilizado en una cohorte de validación de 44 pacientes, donde el fracaso se presentó en el 27,3%. El área bajo la curva del índice ROX modificado fue de 0,828. Los pacientes que presentaban esta valor o superior tras 5 días con CPAP tenían dos veces más probabilidades de estar libre de CPAP que los que presentaban un índice inferior.

- 84. Ranieri et al**<sup>382</sup> publicaron un análisis secundario de otros cuatro estudios previamente publicados, cuya finalidad consistía en comparar pacientes con fallo respiratorio agudo hipoxémico por COVID-19 que habían recibido soporte respiratorio con OAF o VNI. Estos pacientes ingresaron en un hospital italiano entre febrero y diciembre del 2020. Los criterios de inclusión eran: empeoramiento de la clínica durante la última semana, aparición de imágenes bilaterales en la radiografía de tórax y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300. Los pacientes con ONI fueron excluidos del estudio. Se incluyeron 315 pacientes: 184 con alto flujo y 131 con VNI. El alto flujo se iniciaba a los 2 días del ingreso con un flujo de 55 litros por minuto y la VNI a los 2 días del ingreso, con una PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O y una presión soporte de 10 cmH<sub>2</sub>O. La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en el grupo de alto flujo fue de 128, mientras que en el de VNI fue de 147 mmHg. El 60,9% (n = 112) de casos con oxigenoterapia de alto flujo y el 52,7% (n = 69) de casos con VNI precisaron intubación orotraqueal. La mortalidad a los 28 días en los pacientes con alto flujo que no se conectaron a VMI fue del 4,2%, mientras que en lo que sí fueron intubados fue del 28,6% (p < 0,001). Entre los tratados con VNI, la mortalidad de los no intubados fue del 1,6% y de los intubados del 44,9%. Con respecto a la mortalidad global, el 19% de los pacientes con OAF y el 24,4% de los pacientes con VNI fallecieron, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (OR 0,603; IC95% 0,320-1,137).
- 85. Ramírez et al**<sup>383</sup> analizaron el uso de la CPAP como soporte respiratorio en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 que presentaban ONI mediante un análisis observacional prospectivo en una planta de hospitalización de Italia ingresados entre el 25 de febrero y el 28 de mayo del 2020. Se incluyeron 159 pacientes, de los cuales 38 (24%) tenían ONI. Entre éstos existía una mayor proporción de pacientes con tres o más comorbilidades (79% versus 41%; p < 0,001) y la puntuación en la escala SOFA era mayor (4 versus 2 puntos; p < 0,001). La mediana de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en los pacientes con ONI fue de 78, frente a 98 en el resto (p = 0,011). De los 159 pacientes, 77 (48%) fracasaron: 41 precisaron intubación orotraqueal y 36 fallecieron. De los 41 casos conectados a ventilación mecánica, murieron 15 (37%). De entre los pacientes con ONI, sobrevivieron el 29% (n = 11), mientras que de los 121 restantes sobrevivió el 80%. La mortalidad global fue del 32%. Los pacientes con ONI, mostraban más alteraciones en los parámetros hemodinámicos (sobre todo presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca), saturación periférica menor en los descansos de CPAP, así como mayor frecuencia respiratoria, sobre todo en el día dos de tratamiento. El análisis multivariante determinó que antecedentes de cardiopatía congestiva o enfermedad hematológica, la necesidad de aumento de PEEP, un bajo recuento plaquetario o la ausencia de cambios posturales fueron factores de riesgo asociados con el fracaso de esta terapia respiratoria. Dentro del grupo con ONI, la mortalidad fue mayor en el género femenino (100%).
- 86. Reyes et al**<sup>384</sup> realizan un estudio observacional multicéntrico y prospectivo de pacientes de los 5 continentes. Se analizan pacientes con soporte respiratorio avanzado, OAF, VNI (CPAP o BiPAP) o VMI. Fueron analizados 66.565 pacientes, el 63,5% eran hombres, con un 44% de pacientes entre 60 y 80 años. En las primeras 24 horas de estancia en el hospital, el 42,5% fue tratado con OAF, 36,2% recibieron VNI y 21,3% VMI. Más del 85% de los pacientes presentaban al menos 1 comorbilidad, 41,3% HTA, 30,3% diabetes, 22,8% habían sido fumadores. El 23,2% desarrolla SDRA y el 20,1% insuficiencia renal

aguda. El 61,3% recibe corticoides y el 54,6% precisa ingreso en UCI. La necesidad de vasopresores fue del 20,4%, relacionada con el escalamiento del soporte respiratorio, 7,7%, 17,8% y 50,2%, respectivamente. Casi un cuarto de los pacientes precisó pronó. El fracaso de los DRNI (OAF/VNI) fue del 15,5%, 12,5% en OAF y 28% en VNI. La mortalidad a los 28 días fue similar en los tres tipos de soporte respiratorio, 33,9% en OAF, 38,1% en VNI y 37,1% en VMI. La mortalidad fue mayor en los pacientes con necesidad de más de un soporte respiratorio. Los factores de riesgo para fracaso de DRNI fueron: edad, plaquetas bajas, y mayor leucocitosis durante las primeras 24 horas de estancia en hospital. Mediante regresión logística, los factores relacionados con necesidad de VMI de rescate fueron un nivel de leucocitos más elevado al ingreso, vivir en un país de bajos ingresos, y la taquipnea al ingreso. Los factores predictivos independientes de mortalidad a día 28 fueron: edad, parada cardíaca durante la hospitalización, pertenecer a un país con bajos o medianos ingresos, mayor nivel de leucos, el fracaso de los DRNI, presencia de insuficiencia renal aguda o SDRA, la frecuencia cardíaca y respiratoria, la presencia de enfermedad cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica y diabetes mellitus. La presencia de mayor nivel de hemoglobina fue un factor protector, así como la presencia de HTA o niveles elevados de presión arterial sistólica, el género femenino, las cifras de plaquetas, la SpO<sub>2</sub> y la presión arterial diastólica.

87. **Reyes et al**<sup>385</sup> publicaron un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico en el que analizaron 40.440 pacientes de 43 países diferentes ingresados por COVID-19 entre el 17 de enero y el 31 de diciembre de 2020 y que precisaron soporte respiratorio (VMI, VNI u OAF). La mayoría eran varones (62,9%), con una media de edad de 67 años y solían sufrir al menos una comorbilidad previa al ingreso (63,2%), siendo la más frecuente la HTA (29,5%). El 49,5% precisó ingreso en UCI. Los síntomas más frecuentes fueron disnea (59,2%), fiebre (52,2%) y tos (52,1%). Con respecto a las constantes vitales al ingreso hospitalario, la mediana de temperatura fue de 37,3°C (RIQ 36,7-38,2), de frecuencia cardíaca 93 lpm (RIQ 81-108) y de frecuencia respiratoria 24 rpm (RIQ 20-28). De los 40.440 pacientes, 25.433 precisaron OAF (62,9%), 15.522 VNI (38,4%) y 11.957 VMI (29,5%). El 87,3% recibieron antibioterapia, el 28,3% corticoterapia y el 19,8% antivirales. El 64,4% desarrolló algún tipo de complicación, siendo la más frecuente el SDRA (28,7%). La mortalidad a los 28 días fue del 34,9% y a los 90 días del 37,7%.
88. **Rodrigues et al**<sup>386</sup> estudiaron el uso del soporte respiratorio no invasivo en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 en una Unidad de Cuidados Intermedios de un hospital de Portugal mediante un estudio observacional prospectivo que incluía pacientes ingresados entre el 18 de noviembre del 2020 y el 18 de febrero del 2021. Estos pacientes recibían soporte con OAF si tenían una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 200 a pesar de FiO<sub>2</sub> de 0,4 y/o una frecuencia respiratoria superior a 25 respiraciones por minuto. Si, a pesar de OAF, presentaban saturación periférica menor del 92% y/o taquipnea superior a 25 respiraciones por minuto, se escalaba a CPAP o VNI. Utilizaban interfaz oronasal. Incluyeron 190 pacientes, de los cuales 50 (26%) ingresaron en UCI para conexión a VM (25,2% del grupo con oxigenoterapia de alto flujo y 29,4% de CPAP/VNI; p = 0,366). La mortalidad fue del 24,2% en la Unidad de Cuidados Intermedios (todos contaban con ONI). La supervivencia global fue del 63,7%, siendo del 53,2% en pacientes tratados exclusivamente con terapias no invasivas fuera de UCI. Treinta y un pacientes precisaron intubación orotraqueal: 23 de los tratados con OAF (27,1%) y 8 con CPAP/VNI (53,3%) (OR 1,82; IC95% 0,47-7,02) (p = 0,388). Con respecto a la mortalidad, fallecieron 69 pacientes (36,3%): 38 (27,3%) del grupo de OAF y 31 (60,8%) del grupo de CPAP/VNI (OR 1,27; IC95% 0,27-5,97) (p = 0,765).
89. **Santus et al**<sup>387</sup> realizaron un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, cuya finalidad consistía en analizar los predictores de fracaso de la CPAP a través de *helmet* como soporte respiratorio en los pacientes con neumonía por COVID-19. Incluyeron

pacientes ingresados en Unidades de Alta Dependencia Respiratoria ingresados entre marzo del 2020 y marzo del 2021. Definieron fracaso como necesidad de traslado a UCI (para iniciar VNI o VMI) o muerte. Analizaron 354 pacientes, cuya media de edad fue de 64 años, siendo el 73% hombres. De éstos fracasó el 38,4% (n = 136). 51 casos tenían ONI (14,4%), falleciendo 32 (62,7%). De entre los 97 traslados a UCI, 64 (65,8%) fueron conectados a VMI. Los restantes recibieron VNI, precisando todos los pacientes, finalmente, conexión a VMI. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes intubados tras el fracaso de CPAP frente a aquellos que se intubaron tras VNI (60% versus 58,4%; p = 0,742). La mortalidad hospitalaria fue del 27,1% y la mortalidad intra-UCI del 66% de los que finalmente fueron ingresados en UCI. La mortalidad de los pacientes con fracaso de CPAP fue del 66% en UCI y 70,6% en el hospital. Los pacientes en los que fracasó la CPAP tenían más edad, más comorbilidades y más gravedad al ingreso medida mediante el grado de hipoxemia, el Índice ROX modificado y la escala HACOR. Mediante el análisis de regresión logística que incluyó la edad, la cardiopatía o la enfermedad pulmonar crónicas, los niveles de Dímero-D y PC-R al ingreso, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, la frecuencia respiratoria, el Índice ROX modificado y la escala HACOR, solo la escala HACOR era un factor de riesgo independiente para el fracaso de la CPAP (OR 1,361; IC95% 1,103-1,680; p = 0,004).

90. **Sargent et al**<sup>388</sup> realizaron un estudio de casos y controles con la finalidad de estimar el valor pronóstico de la afectación radiológica al ingreso y al inicio del tratamiento con CPAP en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 tratados con soporte no invasivo. De una cohorte de 163 pacientes COVID-19, fueron analizados 58 pacientes ingresados entre el 23 de marzo y el 17 de abril del 2020. El único criterio de exclusión fue el uso previo de CPAP domiciliaria. La edad media fue de 59 años, siendo el 76,3% varones. Las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión (51,7%), diabetes (37,9%) y enfermedad pulmonar crónica (17,2%). El 39,7% (n = 23) precisó intubación orotraqueal, el 34,5% (n = 20) fallecieron sin intubar y el 25,9% (n = 15) tuvieron éxito con la terapia no invasiva. La tasa de fracaso global fue del 74,1%. La afectación radiológica al ingreso resultó ser un predictor independiente de mortalidad (OR 1,27; IC95% 1,11-1,46; p < 0,001) para la cohorte completa. Sin embargo, en el análisis multivariante mediante regresión logística la afectación radiológica antes del inicio del tratamiento con CPAP no mostró ser predictor de riesgo (OR 0,97; IC95% 0,75-1,26) (p = 0,856).
91. **Sekar et al**<sup>389</sup> realizan un estudio observacional y retrospectivo unicéntrico, de todos los pacientes COVID-19 ingresados en UCI entre mayo 2020 y enero 2021 tratados con OAF o CPAP. Fueron analizados 127 pacientes, de los cuales el 75% reciben únicamente OAF y el resto terapia combinada, CPAP, VNI y OAF. El fracaso de los DRNI fue del 26% y fueron finalmente intubados. Mediante análisis multivariante, únicamente el índice ROX a las 2 y 6 horas predecían de forma independiente el fracaso de los DRNI.
92. **Sivaloganathan et al**<sup>390</sup> realizaron un estudio longitudinal y observacional para evaluar el uso del soporte respiratorio en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 en un centro británico del 6 de marzo al 14 de mayo del 2020. Los dividieron en grupo 1 aquellos candidatos a UCI y grupo 2 a los que contaban con una ONI, que eran ingresados en una zona especial llamada "Área de nivel 2". Presentaron los resultados de 103 pacientes con soporte ventilatorio (VNI o VMI): 79 en UCI recibiendo VNI o VMI (31 únicamente VNI, 27 VNI y VMI, y 21 únicamente VMI), y 24 en un área de menor nivel recibiendo VNI como techo terapéutico. La edad media fue menor en los pacientes con VNI únicamente (50 años), VNI y VMI (57 años), VMI únicamente (61 años) y los de VNI como techo terapéutico (66 años). Los que presentaron menor gravedad (medida por APACHE II y SOFA) fueron los pacientes con VNI como único soporte. De los 58 pacientes que inicialmente recibieron VNI, 27 (46,6%) fueron intubados. La

- mortalidad del grupo con VNI únicamente fue del 0%, del 11,1% de los intubados tras VNI, del 28,6% de los VMI desde el inicio y del 83,3% en los pacientes con VNI como techo terapéutico. La duración de la VNI en el grupo de VNI única fue de 72 (RIQ 41-132) horas. Entre los pacientes con VNI y elegibles para intubación, la mortalidad fue del 14%.
- 93. Suardi et al<sup>391</sup>** analizaron, mediante un estudio observacional retrospectivo, los factores de riesgo de la VNI y de la VMI en la insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19. Incluyeron 97 pacientes ingresados en un hospital de Italia entre el 25 de febrero y el 25 de abril del 2020. La mediana de edad fue de 64 años, siendo el 61,9% hombres. De los 97, 92 precisaron soporte respiratorio: 10 gafas nasales, 41 mascarilla tipo Venturi, 29 CPAP, 2 BiPAP y 10 VMI. La mortalidad fue del 9,3% (n = 9), de los cuales 7 precisaron VNI/VMI. Según el análisis univariante, IMC > 30, diabetes tipo 2, disnea, astenia, SOFA igual o mayor a 2 puntos, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300, fiebre > 38°C, LDH, ALT, PC-R y Dímero-D > 1000 ng/mL al ingreso aumentaban el riesgo de precisar soporte respiratorio con VNI/VMI. Al realizar el análisis multivariante mediante regresión logística, determinaron como factores de riesgo independientes para necesidad de soporte ventilatorio: fiebre > 38°C (OR 21,2; IC95% 3,5-124,5; p < 0,001), LDH > 250 U/l (OR 15,2; IC95% 1,8-128,8; p = 0,012) y Dímero-D > 1000 ng/mL (OR 4,5; IC95% 1,2-17,3) (p = 0,027).
- 94. Tetaj et al<sup>392</sup>** realizaron un estudio unicéntrico, entre el 29 de enero a 30 de septiembre de 2020, presenta datos de 942 pacientes COVID-19, de ellos 224 reciben VNI y 718 oxigenoterapia convencional. Del total, 128 pacientes presentaban SDRA relacionado con COVID-19 y fueron ingresados en UCI, 88 recibieron VNI (y tras intubación dos de ellos transferidos a otro hospital) y 40 oxigenoterapia convencional. Los pacientes asignados a grupo VNI fueron aquellos que recibieron BiPAP o CPAP con una duración mayor de 24 horas. La CPAP fue administrada mediante *helmet* o válvula de Bousssignac. No se utilizó en estos pacientes el OAF al no disponer el hospital. La edad media de la muestra global fue de 60 años (Grupo VNI 63 años y No VNI: 59; p = 0,048). La obesidad fue más frecuente en los tratados con VNI (25,9% vs 11,8%; p < 0,001). En el grupo de VNI, el 10,7% presentaban una ratio de oxigenación < 100 mmHg en el momento de iniciar la VNI. De los 128 pacientes ingresados en UCI, 104 (81,2%) fueron intubados y 100 (78,1%) murieron. La tasa global de fracaso de la VNI en todos los pacientes con neumonía debida a COVID-19 fue del 37,5%, mientras que de los 88 pacientes con SDRA que recibieron VNI en UCI, fueron intubados 62 (70,5%). La mortalidad global de los pacientes ingresados en UCI fue del 27,3%. Mediante análisis univariante los factores relacionados con el fracaso (intubación o muerte a los 28 días) de la VNI fueron mujer (OR = 2,15), mayor edad (OR = 1,62 por cada 10 años), HTA (OR = 2,6), EPOC (OR = 6,23), historia de neoplasia en los últimos 5 años (OR = 3,2) y el grado de hipoxemia. Mediante análisis multivariante, el género femenino (OR = 2,12), y mayor hipoxemia PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en VNI fueron los dos únicos factores que se relacionaron con el fracaso de la VNI.
- 95. Tonetti et al<sup>393</sup>** analizaron retrospectivamente los pacientes ingresados en 30 hospitales de 3 regiones italianas en las primeras dos semanas de la pandemia (24 de febrero a 8 de marzo de 2020). Fueron ingresados en UCI 805 (12,6%) pacientes de un total de 6.378. Había datos disponibles de 542 pacientes ingresados en UCI y de 260 ingresados en planta con dispositivos respiratorios. Los dispositivos de soporte respiratorio se utilizaron fuera de UCI en el 0,6% el día 24 de febrero, elevándose al 37% el día 8 de marzo, evidenciándose al mismo tiempo un descenso de los pacientes en UCI. Los pacientes con dispositivos respiratorios en planta presentaban mayor edad, más enfermedad cerebrovascular y renal. El 72,7% habían sido catalogados por sus médicos con ONI. El 52,7% de los pacientes en planta con dispositivos respiratorios precisaron CPAP, VNI u OAF. El 81,8% de los pacientes en UCI precisaron intubación endotraqueal. La mortalidad de los pacientes en planta no difiere entre pacientes con oxigenoterapia convencional (58,8%) y los que precisaron DRNI (52%). La mortalidad a los 28 días fue

del 47,3% en los ingresados en UCI y del 52,1% en los que recibieron soporte respiratorio fuera de UCI ( $p = 0,011$ ).

- 96. Urbina et al<sup>394</sup>** realizaron un estudio observacional retrospectivo en dos hospitales franceses entre el 1 de julio de 2020 a 31 de enero de 2021. Los autores analizan todos los pacientes que de forma consecutiva presentan IRA y necesidad de OAF solo o combinado con VNI dentro de las primeras 24 horas de estancia en UCI. Los pacientes inicialmente recibían OAF y se iniciaba la VNI mediante mascarilla facial para mantener una  $SpO_2 > 92\%$  pese a terapia con OAF con  $FiO_2$  del 100%, o en casos de persistencia de los signos de distrés respiratorio pese a implementación de OAF. La VNI se aplicaba de forma intermitente por al menos una hora cada 4 horas con una PEEP entre 5 y 10  $cmH_2O$  y un soporte de 4 a 12  $cmH_2O$  para conseguir un adecuado volumen tidal y la mejoría de los signos de distrés respiratorio. El objetivo primario fue la necesidad de intubación a día 28. Fueron analizados 128 pacientes, 88 (69%) recibieron OAF solo y 40 (31%) recibieron terapia combinada. La mediana de duración de VNI fue de 4 días y de 4 horas por día. La mediana de presión soporte fue de 7,5  $cmH_2O$ , PEEP de 5 y  $FiO_2$  de 0,70. La mediana de  $PaO_2/FiO_2$  al ingreso fue de 95 mmHg en grupo HFNC y de 89 mmHg en el grupo de terapia combinada. El índice ROX al ingreso y el tratamiento inmunomodulador no difirió entre los dos grupos. Todos los pacientes recibieron corticoides. La tasa de intubación endotraqueal fue menor en el grupo con terapia combinada (38% frente a 60%; HR ajustada de 0,46; IC 95% = 0,23 – 0,95). La mortalidad a día 28 fue de 28% y 20% respectivamente (HR = 0,75, IC 95% = 0,15-3,82). Se realizó un análisis de propensión apareado, eligiéndose 40 pacientes por grupo con una proporción de intubados de 38% y 60% ( $p = 0,01$ ), con una mortalidad a día 28 de 23% y 13%, respectivamente ( $p = 0,76$ ). Tanto en el análisis global como el ajustado, el número de días libres de VMI a día 28 fue mayor en el grupo combinado.
- 97. Vaschetto et al<sup>395</sup>** analizaron, mediante un estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo, los resultados de los pacientes COVID-19 tratados de manera inicial con CPAP en planta de hospitalización. Incluyeron 537 pacientes ingresados entre el 1 de marzo y el 15 de abril del 2020, de los cuales 140 tenían ONI y 397 sin ONI. La mediana de edad fue de 69 años, siendo el 73% hombres. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (52%), diabetes (26%) y cardiopatía isquémica (12%). La  $PaO_2/FiO_2$  era de 108 y la frecuencia respiratoria de 24 respiraciones por minuto. La mediana de duración de la CPAP fue de 4 días. El 74% utilizaron el *helmet* como interfaz, el 23% mascarilla facial y el 3% alternó ambas modalidades. El número de pacientes con fracaso de la VNI fue de 180 pacientes intubados en el grupo sin ONI y 102 muertos en el grupo ONI, lo que supone el 52,5% del total. La mortalidad global a los 60 días fue del 34%; siendo del 21% en pacientes candidatos a conexión a VMI y del 73% en pacientes con ONI. La mortalidad a los 60 días fue mayor en aquellos pacientes que precisaron CPAP durante más de 3 días frente a aquellos que pudieron desconectarse antes. De los pacientes candidatos, precisó intubación orotraqueal el 45% ( $n = 180$ ), falleciendo el 42%. De entre los que tuvieron éxito ( $n = 217$ ), solo falleció el 2%. El análisis multivariante demostró que el retraso en la intubación orotraqueal actuaba como factor de riesgo independiente de mortalidad, aumentando en un 9,4% el riesgo de fallecer por cada día de tratamiento (HR 1,094; IC95% 1,010-1,184).
- 98. Vianello et al<sup>396</sup>** analizaron el uso del soporte no invasivo en pacientes octogenarios con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 mediante un estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo llevado a cabo entre el 24 de febrero del 2020 y el 31 de marzo del 2021. Todos presentaban  $PaO_2/FiO_2 < 250$  a pesar de oxigenoterapia a través de mascarilla Venturi. Incluyeron 252 pacientes, de los cuales 228 (90,5%) fue tratado solo con soporte respiratorio no invasivo y 24 (9,5%) con VMI tras fracaso de la terapia no invasiva. La  $PaO_2/FiO_2$  era de 110 y la frecuencia respiratoria de 26 respiraciones por

minuto. La mortalidad hospitalaria y a los 90 días fue del 61,9% y 64,6%, respectivamente. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mortalidad intrahospitalaria entre ambos grupos (61% versus 70,8%;  $p = 0,507$ ). Según el análisis univariante de Cox, la edad, los niveles de Proteína C Reactiva, la puntuación en la escala SOFA y el nivel de dependencia eran factores de riesgo independientes con respecto a la mortalidad a los 90 días, mientras que niveles elevados de saturación periférica y la duración de la VMI actuaban como factores protectores. A pesar de que se objetivó un aumento de 2,18 veces (IC95% 1,33-3,56) con respecto a la mortalidad en el grupo que precisó conexión a VMI frente al tratamiento no invasivo, al realizar un análisis multivariante, la diferencia dejó de ser estadísticamente significativa. Los factores que en el análisis multivariante fueron considerados factores predictivos independientes fueron edad, índice de comorbilidad ajustado por edad, el nivel de PC-R, el score SOFA y SpO<sub>2</sub>.

99. **Walker et al**<sup>397</sup> mediante un estudio unicéntrico retrospectivo el papel de la CPAP para impedir la intubación endotraqueal y como “techo” de tratamiento en pacientes hospitalizados con COVID-19 entre el 10 de marzo a 29 de abril de 2020. Fueron analizados 294 pacientes, de los cuales 45 (15,3%) recibieron únicamente CPAP mientras que otros 24 recibieron CPAP previa a intubación. El 53,4% de los pacientes tenían limitación del esfuerzo terapéutico (63 casos se estableció esa directriz antes del ingreso, 75 en las primeras 24 horas desde el ingreso y 19 casos más tarde). La mortalidad global fue del 35%, 33% en los pacientes que recibieron como máximo OBF, 46,7% en los que recibieron CPAP y 41,2% en los que recibieron VMI. De los 69 pacientes que recibieron CPAP, la mortalidad en los que tenían “techo” terapéutico fue del 84,2%.
100. **Wang et al**<sup>398</sup> realizaron un estudio observacional retrospectivo y multicéntrico cuyo objetivo consistía en analizar la tasa de fracaso del soporte respiratorio no invasivo en pacientes COVID-19 con insuficiencia respiratoria aguda en relación a la enfermedad cardiovascular y la hipoxemia grave. Incluyeron 1.078 pacientes ingresados entre el 1 de marzo y el 28 de abril del 2020, divididos en: grupo 1 (solo OAF) y grupo 2 (VNI con o sin OAF previamente). El grupo 1 contó con 331 pacientes (30,7%) y el grupo 2 con 747 (69,3%). La mediana de la SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en los pacientes con oxigenoterapia de alto flujo fue de 98 y la de los pacientes con VNI de 97. De los 331 pacientes del grupo 1, 154 (46,5%) fueron dados de alta con éxito. De los 177 (53,5%) que fracasaron, 100 (56,5%) precisaron intubación orotraqueal (de los cuales fallecieron el 58%), y 77 (43,5%) fallecieron con soporte no invasivo. Con respecto a los 747 pacientes del grupo 2, 167 fueron dados de alta con éxito (22,4%). De los 572 (76,6%) con fracaso de la VNI, 338 (59,1%) fueron conectados a VMI (falleciendo el 77,8%) y 234 (40,9%) fallecieron con VNI. Según el análisis multivariante, padecer patología cardiovascular previa al ingreso (HR 1,40; IC95% 1,07-1,84) y niveles elevados de interleucina-6 (HR 1,13; IC95% 1,02-1,26) son factores de riesgo independientes para el fracaso de la VNI. Por otro lado, actúan como factores protectores niveles elevados de SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (HR 0,34; IC95% 0,21-0,55), hemoglobina (HR 0,41; IC95% 0,19-0,88) y el porcentaje de población linfocitaria (HR 0,74; IC95% 0,59-0,94).
101. **Wendel Garcia et al**<sup>296</sup> realizaron un subanálisis retrospectivo sobre un registro prospectivo multinacional (*RISC-19-UCI*) sobre paciente con COVID-19 cuya finalidad era analizar el soporte respiratorio no invasivo en este tipo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda ingresados en UCI. Entre el 13 de marzo y el 6 de septiembre del 2020 se incluyeron en este subanálisis 877 pacientes. Se dividieron en cuatro grupos a su ingreso en UCI: grupo 1 (n = 85, 10%) con oxigenoterapia convencional mayor a 10 litros por minuto, grupo 2 (n = 87, 10%) con OAF, grupo 3 (n = 87, 10%) con VNI y grupo 4 (n = 618, 70%) con VMI. Se realizó un ajuste apareado incluyendo finalmente 351 casos en el estudio: 85 pacientes en el grupo 1, 87 en el 2 y en el 3 y 92 en el grupo 4. La mediana

de edad fue de 63 años, predominantemente hombres (73%) y siendo las comorbilidades más prevalentes hipertensión (43%), diabetes (25%) y EPOC (11%). La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fue de 123 y la frecuencia respiratoria de 26 respiraciones por minuto. La mortalidad fue significativamente mayor en el grupo con VNI (37%), frente al resto (18% grupo 1, 20% grupo 2 y 25% grupo 3) ( $p = 0,016$ ). La mediana de días de hospitalización hasta la intubación también fue mayor en el grupo con VNI (4 días) comparado con el grupo 1 (3 días) y el grupo 2 (3 días) ( $p < 0,001$ ). El día de intubación, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 137, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos. La mortalidad en los pacientes que precisaron intubación fue del 28% ( $n = 65$ ). Los pacientes inicialmente tratados con VNI que finalmente precisaron conexión a VM mostraron una mortalidad mayor (37%) que los de los otros dos grupos (21% en el grupo 1, 31% en el grupo 2), aunque esta no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,073$ ). Tras realizar el análisis multivariante, los autores concluyeron que la VNI era un factor de riesgo independiente relacionado con la mortalidad intraUCI (HR 2,67; IC95% 1,14-6,25), aumentando también la mortalidad en aquellos pacientes en los que fracasaba la VNI (HR 2,96; IC95% 1,07-8,23).

102. **Wendel Garcia et al**<sup>399</sup> analizaron a los pacientes de un registro prospectivo internacional de pacientes COVID-19 admitidos en UCI. Entre marzo del 2020 a septiembre de 2021, 4041 pacientes críticos fueron incluidos en 90 centros de 22 países. El 70% de los pacientes eran hombres, la edad media de 61 años y el IMC de 29 kg/m<sup>2</sup>. La media de días entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario fue de 9, y fueron transferidos a UCI con una media de 3 días más tarde. El 43% de los pacientes fueron directamente intubados. En total el 66% fueron ventilados invasivamente, y murieron el 26% en UCI. El periodo de estudio fue dividido en 4 tramos de tiempos, observándose un incremento del uso de la VNI desde el primer periodo (14%), segundo (25%), tercero (39%) y cuarto (24%). Igual sucedió con el uso de OAF: 5%, 10%, 24% y 20%. La mortalidad de los distintos periodos de tiempo fue de 23%, 23%, 29% y 18%, respectivamente.
103. **Wendel García et al**<sup>400</sup> analizaron de forma retrospectiva la cohorte de pacientes ingresados en UCI de 32 centros, entre 14 de marzo y 15 de abril de 2020. De 1.703 pacientes fueron evaluados 1.093 pacientes, 553 recibieron oxigenoterapia mediante mascarilla facial de bajo flujo, 439 OAF y 101 VNI. De los 610 pacientes excluidos, 69 fueron intubado en otro centro, 201 intubados al ingreso, 31 sin soporte respiratorio o con gafas nasales de bajo flujo y 309 por combinación de oxigenoterapia con mascarilla, OAF y VNI. La edad global era de 63 años, y el 68% eran hombres. La intubación se realizó en el 82% del global, 91% en los que recibieron oxígeno con mascarilla, 70% en OAF y 88% en los que recibieron VNI. La mortalidad global fue del 28%, siendo del 30%, 24% y 36% en los tres grupos analizados, respectivamente.
104. **White et al**<sup>401</sup> analiza, de forma retrospectiva, 69 casos de COVID-19 tratados con BiPAP y 33 con OAF ingresados entre el 1 de marzo y 30 de abril de 2020. La media de edad fue 66 años. La tasa de intubación en el grupo VNI fue de 24,6% y la mortalidad del 70,1%, mientras que fue del 30,3% y 54,5%, respectivamente, en el grupo OAF. En los casos sin limitación de esfuerzo terapéutico, el tiempo medio hasta la intubación fue de 5,2 días en grupo VNI y 4,3 en OAF.
105. **Wozniak et al**<sup>402</sup> analizaron el uso de la CPAP en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 mediante un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en una UCI británica entre el 14 de marzo y el 6 de mayo del 2020. Se recogieron 23 casos, con una media de edad de  $54 \pm 13,2$  años y siendo la mayoría hombres (66,7%). Las comorbilidades más prevalentes fueron obesidad (42,4%), hipertensión (27,3%) y asma/EPOC (15,2%). El fracaso de la CPAP se objetivó en el 39%. De los 9 pacientes que fracasaron, precisando intubación orotraqueal, 5 lo hicieron

durante las primeras 6 horas de CPAP. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con éxito y los que fracasaron con respecto a la edad, la gravedad de la hipoxemia al inicio del tratamiento, ni la mejoría de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> durante la terapia no invasiva. Los pacientes con éxito presentaban cifras más bajas de PC-R, IL-6 y dímero-D.

- 106.** **Yaroshetskiy et al**<sup>403</sup> analizan de forma prospectiva 80 pacientes con SDRA debido a COVID-19 tratados con VNI entre el 1 octubre de 2020 y 31 de mayo 2021. Incluían a pacientes si previamente toleraban un curso de 2 horas de VNI mediante mascarilla oronasal (EPAP de 8 y presión de soporte entre 8 y 12 cmH<sub>2</sub>O). Si el paciente no toleraba la VNI o presenta signos de deterioro respiratorio, el paciente no se incluía en el estudio. Los pacientes que presentaban agitación o *discomfort* recibían propofol para mantener el RASS entre -1 y +2 puntos. De los 102 pacientes con VNI por SDRA grave, 22 no fueron analizados por precisar intubación temprana, 13 presentaron intolerancia a la VNI y fueron intubados y 9 murieron en las primeras 24 horas. Por lo tanto, fueron analizados 80 SDRA moderados a graves tratados con VNI, de los cuales fracasaron 57 (71,3%) pacientes. Mediante análisis univariante, los pacientes con fracaso de VNI eran de mayor edad, presentaban mayor fragilidad, mayor duración de la enfermedad al ingreso en UCI y mayor incidencia de uso de CPAP antes de ingresar en UCI. Los parámetros respiratorios que predicen bien el fracaso de la VNI son sobre todo a partir de las 48 horas. Todos los pacientes intubados fallecieron. La duración mediana de VNI en el grupo con éxito fue de 6 días y de 4 días en el grupo con fracaso. Aunque la tasa de fracaso en este estudio fue del 71,3%, si se tienen en cuenta todos los pacientes que fueron inicialmente evaluados y tratados con CPAP (un total de 22 intubados de forma temprana y los 80 analizados), muestra que el fracaso global de la CPAP fue del 77,5% (79 de 102 pacientes).
- 107.** **Zhou et al**<sup>404</sup> analizaron el efecto del soporte respiratorio no invasivo y los factores de riesgo para el fracaso del mismo en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 mediante un estudio observacional, multicéntrico y retrospectivo llevado a cabo entre el 1 de enero y el 31 de marzo del 2020. Los criterios para el inicio de la oxigenoterapia de alto flujo o de la VNI era PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 a pesar de oxigenoterapia convencional. Los criterios de intubación consistían en PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 a pesar de VNI, imposibilidad para proteger vía aérea de forma segura, intolerancia a la VNI o empeoramiento de la hipoxemia a pesar de aumento de la FiO<sub>2</sub> o con aparición de hipercapnia. También era criterio de intubación la ausencia de mejoría de la hipoxemia tras 2 horas de soporte no invasivo (oxigenoterapia de alto flujo o VNI). Se incluyeron 683 pacientes, con una mediana de edad de 43 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (14,3%) y diabetes (8,9%). De estos, 68 precisaron OAF o VNI, fracasando el 25% (n = 17), de los cuales fallecieron 4. El análisis univariante, de la cohorte completa, mostró que la edad (OR 1,06; IC95% 1,03-1,07), el desarrollo de sobreinfección bacteriana (OR 31,62; IC95% 9,91-110,92), la presencia de expectoración (OR 4,7; IC95% 1,62-13,41), la sensación subjetiva de disnea (OR 9,77; IC95% 3,22-29,61), la fatiga muscular (OR 4,85; IC95% 1,62-14,55) y el recuento de neutrófilos (OR 1,15; IC95% 1,03-1,28) eran factores de riesgo para intubación orotraqueal. Según el análisis multivariante, solo el desarrollo de sobreinfección bacteriana era un factor de riesgo para el fracaso del soporte no invasivo (OR 6,87; IC95% 1,63-29,02).

## Ensayos controlados y aleatorizados

Los ensayos clínicos disponibles en la actualidad que evalúan la eficacia de la VNI en el tratamiento de la IRA hipoxémica se muestran a continuación.

1. **Al Hashim et al**<sup>405</sup> realizaron un ensayo clínico abierto, entre el 4 de febrero a 9 de agosto de 2021, comparando en pacientes COVID-10 con una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 300 mmHg, el uso de OAF, CPAP a través de mascarilla facial y CPAP a través de helmet. La presión utilizada en estos dos últimos grupos era de 8-10 cmH<sub>2</sub>O, con un máximo de 15. El ensayo clínico tuvo que interrumpirse de forma prematura ante el descenso relevante del número de casos. Finalmente fueron evaluados 151 pacientes de los 159 aleatorizados. La edad media era de 52 años y el 75% hombres. La intubación endotraqueal en los tres grupos analizados no varió desde el punto de vista estadístico, 44, 45 y 46%, respectivamente (p = 0,99). La mediana de tiempo hasta la intubación fue de 7, 5,5 y 4,5 días. La mortalidad a día 90, no difirió entre los grupos y fue del 43, 48 y 40,5%, respectivamente.
2. **Arabi et al**<sup>406</sup> realizaron un ECA multicéntrico, pragmático en 7 centros de Arabia Saudí y uno en Kuwait para analizar el uso de la VNI administrada mediante *helmet* comparándolo con cuidados habituales respiratorios en pacientes con IRA debida a COVID-19 ingresados en UCI. Los criterios de inclusión era la presencia de una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 mmHg con oxigenoterapia de por lo menos 10 litros por minuto y neumonía sospechada o confirmada por COVID-19. En el grupo intervención se utilizó presión de soporte a través de *helmet* con un soporte inicial de 8-10 cmH<sub>2</sub>O y PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O. Se podía usar dexmedetomidina para mejorar la confortabilidad del paciente. En el grupo de cuidados respiratorios usuales, el paciente recibía lo que era práctica clínica habitual en el hospital donde ingresaba, incluyendo VNI, OAF y oxígeno estándar. El objetivo primario fue mortalidad por cualquier causa a día 28. Las características basales no diferían entre los dos grupos analizados. El porcentaje de pacientes en el grupo control que recibió DRNI fue elevado, el 68,9% recibieron VNI a través de mascarilla o a través de *helmet* (2,5%), y un 75,8% OAF durante algún momento del estudio. Los pacientes del grupo intervención, recibieron VNI a través de *helmet* en el 95,6%, VNI mediante mascarilla en el 27% y OAF en el 57,2%. Ni el análisis por intención de tratar ni por protocolo muestran diferencias significativas en el objetivo primario en los dos grupos. La mortalidad a día 28 fue del 27% en intervención y 26,1% en control. Tampoco la mortalidad en UCI (35,2 vs 37,3%) ni hospitalaria (38,4 vs 39,8%) difirió entre los dos grupos. La intubación en el grupo intervención (47,2%) no difirió con la del grupo control (50,3%). Ningún otro resultado secundario mostró diferencias entre los dos grupos.
3. **Bouadma et al**<sup>407</sup> analizan mediante un estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado y factorial el uso de diferentes dosis de dexametasona y las estrategias de oxigenación (oxígeno convencional, OAF y CPAP) en pacientes COVID-19 e IRA ingresados en UCI. Para analizar la eficacia de las diferentes estrategias de oxigenación el objetivo principal fue alcanzar criterios de intubación dentro de los primeros 28 días tras la intubación. Los pacientes fueron reclutados entre 10 de abril al 17 de septiembre de 2020. En el análisis de las estrategias de oxigenación fueron incluidos 333 pacientes (109 en grupo oxígeno convencional, 109 en grupo CPAP y 115 en grupo OAF). Los criterios completos para

intubación y VMI se alcanzó en 41,4% en el grupo de oxigenoterapia convencional, 43% en el grupo de CPAP y 43,8% en el grupo con OAF. La incidencia acumulada de intubación a día 28 fue del 28,6%, 31,4% y 32,6%, respectivamente. La supervivencia a día 60 fue del 71%, 71,7% y 73,9%, respectivamente. No se mostró interacción entre las intervenciones con dexametasona y estrategias de oxigenación. Tampoco se logró mejoría en ninguno de los objetivos secundarios, tampoco en los eventos adversos.

- 4. Grieco et al<sup>408</sup>** llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado, entre octubre y diciembre del 2020, en el que comparaban la VNI a través de la mascarilla *helmet* seguido de OAF versus OAF como único soporte respiratorio en aquellos pacientes con fallo respiratorio agudo moderado o grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg) debido a COVID-19. Analizaron 109 pacientes ingresados en cuatro UCIs italianas. La mediana de edad fue de 67 años, siendo la mayoría hombres (63,8%). Los pacientes se dividían en dos grupos: un grupo recibía 48 horas de tratamiento con *helmet* (con PEEP entre 10-12 cmH<sub>2</sub>O y presión de soporte de 10-12 cmH<sub>2</sub>O) seguidos eventualmente de OAF y el otro grupo recibía únicamente OAF (60 litros por minuto). La  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  con la mascarilla Venturi era de 102 y la frecuencia respiratoria de 28 respiraciones por minuto. En el grupo *helmet* cumplieron las 48 horas 49 pacientes (91%), 2 toleraron solo 16 horas (4%), otros 2 (4%) no toleraron la interfaz y uno no recibió VNI a pesar de ser aleatorizado a este grupo. En el grupo con OAF, 48 pacientes recibieron 48 horas continuas (87%), 6 (10%) recibieron solo 16 horas y 1 fracasó y pasó a recibir VNI. La  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  fue de  $188 \pm 73$  en el grupo del *helmet* y de  $138 \pm 46$  en el de OAF ( $p < 0,001$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario, días libres de soporte respiratorio, aunque sí presentaron una menor tasa de intubación los pacientes que recibieron VNI (30% frente al 51%;  $p = 0,03$ ). La mortalidad hospitalaria fue del 24% en el grupo *helmet* y 25% en grupo OAF. En el análisis multivariante *post hoc* ajustado por tiempo de aleatorización, SAPS II y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  al inicio, la tasa de intubación continuaba siendo significativamente menor en el grupo con VNI (OR 0,27; IC95% 0,10 – 0,70) ( $p = 0,02$ ).

Los autores publican un segundo artículo relacionado con este ensayo clínico, mediante un análisis *post hoc* de subgrupos<sup>409</sup>. Los pacientes fueron divididos utilizando una  $\text{PaCO}_2$  de 35 mmHg como punto de corte y un punto de corte de 30 para el índice  $\text{PaO}_2/(\text{FiO}_2 \times \text{VAS disnea})$ . La VAS era medida mediante una escala visual analógica entre 0 y 10. Entre los 109 pacientes analizados, 59 pacientes tenían  $< 35$  mmHg y 50 pacientes  $\geq 35$  mmHg. En los pacientes aleatorizado a *helmet*-VNI los días libres de soporte respiratoria a los 28 días post-aleatorización fue de 21 días y en el grupo OAF de 14 ( $p = 0,07$ ). Sin embargo, la tasa de intubación era significativamente menor en el grupo *helmet*-VNI: 18% versus 61% ( $p = 0,002$ ) y la mortalidad en UCI del 11% y 39%, respectivamente ( $p = 0,015$ ). En el subgrupo de pacientes con  $\text{PaCO}_2 \geq 35$  mmHg no hubo diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas.

En relación con la variable  $\text{PaO}_2/(\text{FiO}_2 \times \text{VAS disnea})$ , de los 109 pacientes, 55 presentaban un valor  $\geq 30$  y 54 pacientes con  $< 30$ . En los pacientes con un valor  $< 30$  en el análisis ajustado, el número de días libres de soporte respiratorio a día 28 fue significativamente mayor en el grupo *helmet*-VNI (13 versus 1 día;  $p = 0,04$ ), un menor número de intubaciones (37% versus 70%) En el subgrupo con un valor  $\geq 30$  no mostró diferencias en ninguna variable analizada. Los resultados de este análisis apuntan a que

el *helmet*-VNI es beneficioso sobre todo en pacientes con mayor alteración en la oxigenación y esfuerzo inspiratorio intenso.

5. **Nair et al**<sup>410</sup> realizan un ECA en una UCI de un hospital de India en pacientes con COVID-19 grave, ingresados entre agosto y diciembre del 2020, y fracaso de la oxigenación convencional. Los criterios de inclusión consistían en un distrés respiratorio con frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto y/o saturación periférica por debajo del 90% con oxigenoterapia convencional. En el brazo de oxigenoterapia de OAF, al inicio se administraban 50 litros por minuto y FiO<sub>2</sub> de 1. En el de VNI, presión soporte de entre 10 y 20 cmH<sub>2</sub>O (ajustado para obtener un volumen tidal de entre 7-10 mililitros/kilo de peso ideal), PEEP de 5-10 cmH<sub>2</sub>O y FiO<sub>2</sub> de 0,5-1. El objetivo eran mantener una saturación periférica por encima del 94%. Se incluyeron 109 pacientes: 55 recibieron OAF y 54 VNI. La mediana de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fue de 105,3 y de 111,2 respectivamente. A las 48 horas de inicio de ambas terapias, 11 pacientes con alto flujo (20%) y 18 con VNI (33,3%) precisaron intubación orotraqueal (RR 0,6; IC95% 0,31-1,15) (p = 0,12). La tasa de intubación a los 7 días fue del 27,3% entre los pacientes con OAF y del 46,3% entre los pacientes con VNI (RR 0,59; IC95% 0,35-0,99) (p = 0,045). Variables como saturación, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y frecuencia respiratoria a las 2 y 24 horas de inicio del tratamiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La mortalidad hospitalaria tampoco mostró diferencias, siendo del 29,1% en el grupo con OAF y del 46,2% en el grupo con VNI (RR 0,6; IC 95% 0,38-1,04) (p = 0,06). Los autores concluyeron su trabajo afirmando que ni los parámetros de oxigenación ni el resultado final difiere entre los pacientes tratados con OAF y VNI.
6. **Perkins et al**<sup>411</sup> realizan un ECA multicéntrico en 48 hospitales del Reino Unido y Jersey. Era un ECA de tres grupos paralelos, abierto y adaptativo, para evaluar la efectividad clínica de CPAP o OAF comparada con oxigenoterapia convencional en pacientes hospitalizados con IRA debida a COVID-19. El diseño multigrupo fue esencialmente conducido como dos ensayos separados comparando CPAP y OAF con un grupo común de oxigenoterapia convencional. Los criterios de inclusión eran pacientes con IRA con una SpO<sub>2</sub> ≤ 94% recibiendo oxigenoterapia con una FiO<sub>2</sub> de, al menos, 40% y candidatos a tratamiento completo, incluido la intubación endotraqueal. Fueron excluidos pacientes con necesidad de intubación inmediata, embarazo, y aquellos en los que podía plantearse la limitación del esfuerzo terapéutico. En el estudio se permitía el cruzamiento de intervenciones entre los pacientes, dependiendo de las circunstancias clínicas. El resultado principal era de tipo compuesto formado por intubación endotraqueal o mortalidad dentro de los 30 días desde la aleatorización. El ensayo fue interrumpido prematuramente por un descenso de reclutamiento al disminuir los casos en el Reino Unido. El reclutamiento se realizó desde 6 abril de 2020 a 3 de mayo de 2021, con un total de 1.278 pacientes aleatorizados, de los que se analizaron 1.273, 380 en grupo CPAP, 418 en el grupo OAF, 475 en oxígeno convencional. Ocho pacientes retiraron el consentimiento y 5 se perdieron en el seguimiento. Los análisis se realizaron sobre el 99% (n = 1.260) de los pacientes. Las características clínicas eran similares al ingreso, la edad media fue de 57,4 años y 66,3% eran hombres. La mediana de tiempo entre inicio de síntomas y aleatorización fue de 9 días. El nivel medio de CPAP utilizado fue de 8,3 cm H<sub>2</sub>O. Cruzamiento de tratamiento se objetivó en el 17,1% de los participantes, 15,3%

en el grupo CPAP, 11,5% en el OAF y 23,6% en oxigenoterapia convencional. La comparación entre CPAP y oxigenoterapia convencional mostro una reducción del objetivo primario (36,3% vs 44,4%; reducción absoluta del 8% ((IC95% -15 a -1%; p = 0,03)). La comparación entre OAF vs oxigenoterapia convencional mostró unos resultados similares, 44,3% vs 45,1%. La diferencia entre CPAP y oxigenoterapia convencional se consiguió por el descenso significativo observado en la tasa de intubación a los 30 días (33,4% vs 41,3%) pero no en la mortalidad. Un análisis *post hoc* entre pacientes con CPAP y OAF muestra que el objetivo primario se observó en el 34,6% y 44,3%, respectivamente (p = 0,02). Los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo con CPAP.

7. **Schifino et al**<sup>412</sup> llevan a cabo un ensayo clínico aleatorizado cruzado para analizar las variables fisiológicas relacionadas con el esfuerzo inspiratorio en 21 pacientes COVID-19. Los pacientes recibieron tratamiento con OAF, CPAP y VNI durante 30 minutos de forma aleatorizada. Tras cada curso de 30 minutos de un dispositivo no invasivo, los pacientes recibían terapia con OBF mediante mascarilla *Venturi*. No se encontraron diferencias del patrón respiratorio ni de la PaCO<sub>2</sub> entre los tres tratamientos. La ratio de oxigenación mejoró de forma significativa durante la VNI y CPAP con respecto a la oxigenoterapia con bajo flujo. La VNI fue el único dispositivo que fue capaz de reducir la presión esofágica. El 14% de los pacientes precisaron intubación endotraqueal.

## Revisiones sistemáticas

Las principales revisiones que evalúan de forma sistemática la abundante bibliografía disponible se resumen a continuación.

- 1. Beran et al<sup>300</sup>** publicaron una revisión sistemática y meta-análisis en el que comparaban el uso de la oxigenoterapia de alto flujo frente a la VNI en los pacientes COVID-19 con fallo respiratorio hipoxémico. Recogieron estudios, observacionales y controlados, incluidos en *PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials* y versiones preimpresas (*medRxiv y Research Square*) publicados hasta el 10 de febrero del 2022. El objetivo primario era conocer la proporción de pacientes intubados en un grupo frente al otro. El secundario fue analizar la mortalidad, estancia hospitalaria y el cambio en la oxigenación entre OAF y VNI. Encontraron 2005 estudios, de los que seleccionaron finalmente 19, tres controlados y aleatorizados y 16 observacionales, los cuales incluían 3606 pacientes; 1880 con OAF y 1726 con VNI. De entre éstos últimos, 6 estudios utilizaron CPAP, otros 6 BiPAP, 4 tanto CPAP como BiPAP y los otros 3 no diferenciaban entre presión continua o doble nivel de presión. Con respecto al objetivo primario, el 46% de los pacientes con OAF precisó intubación, frente al 37,8% con VNI. La proporción fue muy similar y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (RR 1,01; IC95% 0,85-1,20) ( $p = 0,89$ ). Si que se encontraron diferencias significativas con respecto a la mortalidad, siendo del 28,2% en el grupo con OAF y del 34,6% en el que recibió VNI (RR 0,81; IC95% 0,66-0,98) ( $p = 0,03$ ). En el análisis de subgrupos, la diferencia en la mortalidad solo era estadísticamente significativa si comparábamos el soporte con OAF con BiPAP (RR 0,63; IC95% 0,48-0,84) ( $p = 0,001$ ); no siendo significativa entre oxigenoterapia y CPAP, ni entre CPAP y BiPAP. Tampoco se encontraron diferencias con respecto a la estancia hospitalaria. Cinco de los estudios incluidos recogían la diferencia de oxigenación medido como la variación de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. El uso de VNI mejoraba la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de manera significativa frente a la OAF (diferencia de medias de 22,80; IC95% 5,30-40,31) ( $p = 0,01$ ).
- 2. Cammarota et al<sup>413</sup>** publican una revisión sistemática sobre el uso de soporte respiratorio no invasivo fuera de la UCI en el tratamiento de la IRA hipoxémica de la COVID-19. Analizan diferentes bases de datos, sin restricción de idiomas, buscando estudios observacionales y controlados, hasta febrero de 2021. Los autores encuentran 17 estudios, tres de ellos en fase pre-publicación, con un total de 18.204 pacientes. El 79,8% eran hombres y la edad media presentaba un rango entre 60 y 75 años. La mortalidad de los pacientes con DRNI era del 36% con una amplia variabilidad entre los diferentes estudios. Cuando se excluían a pacientes con ONI, la mortalidad disminuía al 19%. La tasa de intubación global fue del 26%.
- 3. Crimi et al<sup>414</sup>** publicaron una revisión sistemática en la que resumían la evidencia científica sobre el uso del soporte respiratorio no invasivo mediante oxigenoterapia de alto flujo o VNI en los pacientes con fallo respiratorio agudo hipoxémico secundario a COVID-19 y otras neumonías virales, incluyendo Influenza A-H1N1. Revisaron las publicaciones registradas en *MEDLINE, PubMed EMBASE* y dos servidores pre – impresión (*bioRxiv y medRxiv*) hasta el 14 de abril del 2020. Encontraron 4086 estudios, incluyendo finalmente 58. Entre los estudios seleccionados, el porcentaje de pacientes que precisó soporte respiratorio no invasivo oscilaba entre el 11% y el 96%, siendo más

elevado en China (62%) y el más bajo en América del Norte (20%) e Italia (11%). La VNI fue utilizada principalmente en UCI. La tasa global de uso de OAF fue del 31% y de VNI del 30%. La tasa de fracaso, entendido como necesidad de intubación o muerte del paciente, fue muy variable. En China la mortalidad oscilaba entre el 52% y el 92%, aunque estos datos no fueron uniformes y en algunas ocasiones la VNI se utilizaba tras el fracaso del OAF, no como soporte inicial. La tasa de mortalidad ni siquiera se incluía en muchas de las publicaciones. Con respecto al fallo respiratorio agudo por Influenza A-H1N1, el rango de pacientes tratados con soporte no invasivo también es muy amplio (entre el 13% y el 80%). De los estudios recogidos, solo tres hablaban de factores predictores de éxito de tratamiento con VNI: menor afectación radiológica, estabilidad hemodinámica, SOFA menor de 7 puntos y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Los factores predictores de fracaso en la oxigenoterapia de alto flujo, también eran mencionados solo en tres estudios, y fueron SOFA mayor o igual a 4 puntos y APACHE II mayor o igual a 12 puntos. La VNI solo ha sido estudiada en la infección por MERS en 105 pacientes. La tasa de intubación fue del 92,4% y la mortalidad a los 90 días del 65,7% (frente al 76,1% de los pacientes con VMI).

4. **Ginestra et al**<sup>415</sup> realizaron una revisión impulsada en datos sobre el uso del soporte respiratorio no invasivo en la COVID-19. Los ensayos clínicos aleatorizados realizados prepandemia que examinaban el uso de la OAF o de la VNI, incluyendo el modo CPAP a través de interfaz oronasal o *helmet*, como soporte en el fallo respiratorio agudo hipoxémico y en el SDRA demostraban un descenso del riesgo de intubación orotraqueal al compararlo con la oxigenoterapia convencional. Según la “*Living Systematic Reviews*” (revisiones sistemáticas que se actualizan continuamente para incorporar nuevas evidencias relevantes a medida que están disponibles) y algunos estudios observacionales en los que se analiza este tipo de soporte en los pacientes con COVID-19, sugieren, aunque todavía con poca evidencia científica, que el soporte no invasivo reduce el riesgo de intubación y la mortalidad comparado con la oxigenoterapia convencional y con la intubación precoz. Este grupo de expertos señala que, en el momento en el que esta revisión fue publicada, existían pocos estudios publicados que analizaran este tipo de soporte en los pacientes con fallo respiratorio agudo secundario a COVID-19, y que se necesitaban más ensayos clínicos que avalasen su uso en estos casos.
5. **Glenardi et al**<sup>416</sup> llevaron a cabo un metaanálisis en el que incluyeron artículos publicados sobre el soporte no invasivo (OAF o VNI) utilizado en los pacientes COVID-19 hasta junio del 2021. Las series de casos, las revisiones y los comentarios de artículos fueron excluidos de la búsqueda. Los objetivos de interés fueron la tasa de éxito, de intubación y de mortalidad entre los pacientes con alto flujo y con VNI. Se definió “éxito” como la ausencia de necesidad de cambio a otro soporte respiratorio. Se revisaron las bases de datos *Medline*, *ScienceDirect*, *EBSCO* y *Pro-Quest*. Se encontraron 2.781 estudios, de los cuales finalmente se seleccionaron 12. La mayoría fueron de origen chino (n = 4); el resto fueron de Suiza (n = 2), Bélgica (n = 1), Francia (n=1), Italia (n = 2), Austria (n = 1) y Grecia (n = 1). Uno de ellos era un ensayo clínico aleatorizado y los restantes fueron estudios observacionales (tanto prospectivos como retrospectivos). Seis eran multicéntricos y los otros cuatro unicéntricos. Los participantes fueron adultos entre 36 y 75 años, con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300. Del total, 9 estudios mostraban una mortalidad menor del alto flujo frente a la VNI (OR 0,49; IC95% 0,39-0,63) (p < 0,001; I<sup>2</sup> 0%). Con respecto a la tasa de éxito, el *forestplot* mostraba que ésta era mayor en los pacientes

con VNI (OR 0,39; IC95% 0,16-0,97) ( $p = 0,04$ ;  $I^2 0\%$ ). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de intubación entre los dos tipos de dispositivos.

6. **He et al**<sup>417</sup> publicaron una revisión sistemática en la que incluyeron estudios tras revisar *PubMed*, *Web of Science*, *Cochrane*, *Scopus*, *WHO database*, *China Biology Medicine Disc (SINOMED)* y *China National Knowledge Infrastructure (CNKI)* sobre los pacientes con fallo respiratorio hipoxémico secundario a COVID-19 tratados con OAF y/o VNI. De éstos, uno era un ensayo clínico, siete estudios observacionales retrospectivos y un observacional prospectivo, analizando un total de 1582 pacientes. Su objetivo primario consistía en analizar la mortalidad a los 28 días del ingreso. En el estudio de Jarou et al<sup>418</sup> y Duan et al<sup>419</sup>, el número total de casos era inferior a 30. Los investigadores analizaron la estrategia respiratoria de todos los estudios, así como la medicación concomitante en los dos grupos de soporte no invasivo. Solo el estudio de Burnim et al<sup>420</sup> no especificaba claramente dicha estrategia. En tres de los estudios, el grupo de VNI utilizó mascarilla oronasal o nasal. Bonnet et al<sup>421</sup>, Sayan et al<sup>422</sup> y Duan et al<sup>419</sup> utilizaron interfaces faciales, mientras que Jarou et al<sup>418</sup> usó nasales. El estudio de Grieco et al<sup>423</sup> utilizó el *helmet*. La mortalidad a los 28 días, solo reportada por cinco de los nueve estudios incluidos, mostró diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo con OAF ( $p < 0,001$ ). Cinco estudios mostraron datos de la incidencia de intubación orotraqueal, no encontrando diferencias entre ambos grupos ( $p = 0,31$ ). La estancia en UCI tampoco mostró diferencia estadística, siendo menor la estancia hospitalaria en el grupo con OAF ( $p = 0,04$ ). La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> durante las 24 primeras horas de ingreso fue mejor en este último grupo ( $p < 0,001$ ).
7. **Peng et al**<sup>424</sup> realizan una revisión sistemática y metaanálisis comparando el uso de OAF y VNI en pacientes COVID-19. Para ello analizan varias bases de datos hasta febrero de 2022, buscando estudios observacionales y controlados. Fueron analizados 23 estudios, 3 ECAs, 8 estudios observacionales prospectivos y 12 retrospectivos, que engloban a 5.354 pacientes. En 4 estudios se utilizó *helmet*, en 11 mascarilla facial, un estudio ambas interfaces y 7 estudios no se disponía de esta información. BiPAP fue aplicada en 6 estudios, CPAP en 7, 4 estudios ambos modos y en 6 estudios no se nombraba el modo ventilatorio. Mortalidad fue mostrada en un total de 5196 pacientes en 20 estudios. La mortalidad en el grupo OAF fue menor (OR = 0,66; IC 95% 0,51 a 0,84). Esta diferencia de mortalidad no se mantuvo entre OAF y VNI-*helmet*, y entre OAF y CPAP, únicamente entre OAF y VNI-mascarilla facial. Intubación fue mostrada en 21 estudios y 5.114 pacientes sin diferencias entre OAF y VNI, ni en la muestra global ni en las comparaciones entre subgrupos. Tampoco se observó diferencias entre los dos grupos en la mejoría de la oxigenación ni en la estancia en hospital.
8. **Piltre et al**<sup>425</sup> han publicado la más reciente revisión sistemática sobre el uso de estrategias no invasivas de oxigenación en adultos con IRA hipoxémica donde se incluyen a pacientes COVID-19. En ella se incluyen 35 ECAs y un total de 7046 pacientes. La mortalidad se analiza en 30 de ellos, con un total de 6.114 pacientes, mostrando una mortalidad del 25,2%. Analizando los diferentes subgrupos estudiados, se llegan a las siguientes conclusiones: el uso de CPAP-*helmet* probablemente reduce la mortalidad y OAF podría reducirla en comparación con oxigenoterapia. El uso de VNI en modo doble

nivel de presión mediante mascarilla o *helmet* podría bajar la mortalidad. El efecto de CPAP mediante mascarilla comparada con oxigenoterapia es incierta. La comparación de CPAP-*helmet* frente a OAF: probablemente muestre una reducción de mortalidad.

La repercusión sobre la intubación endotraqueal fue analizada en 32 ECAs con un total de 5499 pacientes. Las conclusiones de este subanálisis muestran que el uso de OAF, VNI-mascarilla facial probablemente reducen el riesgo de intubación con respecto a la oxigenoterapia simple. El uso de VNI-*helmet* o CPAP-*helmet* pueden reducir el riesgo de intubación comparado con el oxígeno convencional, mientras que el resultado es incierto cuando se compara oxigenoterapia simple con CPAP y mascarilla facial. El efecto de VNI-*helmet* con respecto a VNI-mascarilla probablemente reduzca el riesgo de intubación. La repercusión sobre la estancia hospitalaria tanto de la CPAP administrada por *helmet* o mascarilla facial, la VNI-*helmet* y la OAF es mejor que con el uso de oxigenoterapia convencional. Cuando se analiza la confortabilidad de los pacientes, el análisis favorece el uso de OAF y el *helmet*. Sin embargo, esta revisión, no se pronuncia sobre eventos adversos porque los datos reportados por los diferentes estudios son insuficientes.

9. **Schmid et al**<sup>426</sup> realiza una revisión sistemática sobre el uso de la posición de prono despierto, OAF y VNI en COVID-19, analizando únicamente ensayos controlados y aleatorizados sin restricción de idiomas, hasta octubre de 2021. Los hallazgos de esta revisión muestran tres ECAs abiertos comparando directamente OAF y VNI en pacientes con IRA grave. La mortalidad global intrahospitalaria ni a los 28 días no muestra diferencias entre los dos grupos. El resultado compuesto de muerte o IOT solo se valoró en un estudio y fue más frecuente en los pacientes con OAF (RR 1,14). La intubación fue más frecuente en el grupo OAF (RR 1,34).
10. **Wang et al**<sup>427</sup> realizan una revisión sistemática de las Guías de Práctica Clínica relacionada con el uso de dispositivos no invasivos en el tratamiento del fracaso respiratorio de la COVID-19, analizando *PubMed*, *Web of Science* y la *Liberia Cochrane*, así como sitios web de diferentes organismos internacionales, con búsqueda hasta el 23 de junio de 2020. La búsqueda fue limitada a idioma inglés. Fueron analizadas 26 Guías y la conclusión principal del estudio fue que se precisa mejorar la calidad metodológica de las Guías para que las conclusiones que se emanan de ellas sean posibles trasladarla al manejo de los pacientes.
11. **Weerakkady et al**<sup>428</sup> realizan una revisión de estudios observacionales y controlados aleatorizados para analizar el uso de DRNI en el manejo del paciente con IRA debida a COVID-19. Los autores revisan *PubMed*, *Embase*, *ScienceDirect*, *Scopus*, *Google Scholar* y *medRxiv* buscando artículos relevantes publicados en inglés entre el 1 de enero de 2020 a 1 de junio de 2021. Los autores identifican 84 artículos, con un total de 13.140 pacientes. La mayoría de estudios estaban realizado en países europeos occidentales (62 estudios), China (9 estudios) y Estados Unidos de Norteamérica (7 estudios). Además, un ECA preimpresión, lo que aumentó los pacientes a 13.931. Por tanto, analizaron 2 ECAs, 22 estudios observacionales prospectivos y 61 retrospectivos. La mediana de pacientes por estudio fue de 71 (RIQ 40-127). De los estudios observacionales, 34 fueron multicéntricos y 49 realizados en un único centro. La localización de los pacientes muestra que 24 estudios se realizaron en plantas fuera de UCI, 42 en UCIs y 6 estudios

en ambas localizaciones, mientras que en 13 casos no se especificó la localización. En total, 29 estudios analizan el pronóstico con CPAP, 23 con OAF y 6 BiPAP como única modalidad. Uso de dos modalidades fue realizada en 17 estudios y los tres tipos en otros 17 estudios. La mayoría de los estudios raramente especifica la proporción de pacientes que reciben más de una modalidad y cual reciben. Diez y seis estudios muestran el nivel de PEEP utilizada, mediana 10 cmH<sub>2</sub>O (RIQ 7,5-11). La duración del uso del DRNI fue muy variable. La supervivencia global de los 85 estudios analizados fue del 66,3%, con mortalidad analizada desde los 7 a los 60 días. Los estudios que analizan mortalidad hospitalaria o a los 60 días, muestran una supervivencia del 65%. La mayoría de los estudios no comunican complicaciones relacionados con los dispositivos, pero los que lo hacen muestran pocas complicaciones.

Los autores muestran los resultados diferenciando:

- A. Pacientes que reciben DRNI como “techo terapéutico”. En total se analizan 1.050 pacientes en 22 estudios. El número de pacientes por estudio fue de 26,5 (RIQ 13-67). La media de edad fue 70 años. Quince estudios utilizan CPAP solo (704 pacientes), OAF en dos pequeños estudios (23 pacientes) y 5 estudios (323 pacientes) utilizan una combinación de DRNI. La supervivencia global fue del 29,8% (mediana 29% [RIQ 15-45]), analizándose la mortalidad entre los 28 a 60 días o la hospitalaria. La duración del uso de DRNI solo se comunicó en 5 estudios, la duración fue menor en los pacientes con fracaso del DRNI.
- B. Pacientes sin limitación con posibilidad de escalada a VMI. En total se analizaron 5.120 pacientes en 40 estudios, con pronóstico establecido en 4.669 de ellos. La mediana de pacientes por estudio fue de 61 (RIQ 36-102). Cuando se utiliza una única modalidad de DRNI, la escalada a VMI se producía en el 41% de los casos (RIQ 29-52) utilizando OAF (11 estudios, 1.331 paciente), en el 39% (RIQ 31-51) de los manejados con CPAP (20 estudios, 2.445 pacientes), y 27% (rango 23-28%) de los manejados con BiPAP (3 estudios, 270 pacientes). Para los 10 estudios (1.074) pacientes recibiendo CPAP, BiPAP, OAF o una combinación de ellos, 330 (31% [RIQ 36-70]) requirieron VMI. Globalmente de los 5.120 pacientes, 1.880 (37%) progresó a VMI. La supervivencia global fue del 78%. La mediana de supervivencia fue similar en todas las modalidades, 79% para CPAP, 83% para OAF, 76% para BiPAP, y 78% para los que reciben terapia combinada. La duración del uso de DRNI fue mayor en los que presentaron éxito de la técnica en 13 de los 16 estudios que lo comunicaron.
- C. Pacientes en los que no se especificaba escalada a VMI. Cuarenta y dos estudios, 7.761 pacientes, no se comunicaba la presencia o no de ONI. La mediana de pacientes por estudio fue de 79 (RIQ 41-127). Cuando se utilizaba una única modalidad de DRNI, la escalada a VMI fue del 42% (RIQ 30-54) de los que recibieron OAF, 29% (RIQ 20-36) de los que recibieron CPAP y 23% (RIQ 16-38) de los que recibieron BiPAP. De los 21 estudios que recibieron diferentes modalidades combinadas, fue del 35% (RIQ 23-44). La supervivencia global (que variaba desde mortalidad en UCI hasta los 60 días) fue del 64,1%. Fue similar a todas las modalidades, 70% en OAF, 69% con CPAP, 62% con BiPAP y del 65% en

los que recibieron terapia combinada. En 8 de los 10 estudios que comunicaban la duración del DRNI, la duración fue mayor en los éxitos que en los fracasos.

- D. Factores de riesgo para "Fracaso del DRNI". Los factores de riesgo para fracaso se comunicaban en 54 estudios, bien mediante análisis uni o multivariante. Mediante análisis multivariante, el incremento en la edad, el número de comorbilidades, gravedad de la enfermedad, grado de hipoxemia en el momento de ingreso en el hospital, gravedad del fracaso respiratorio antes de iniciar el DRNI (mediante SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> o mediante el índice ROX), poca mejoría tras 1-6 horas de inicio del DRNI y elevación de la PC-R. Los factores de riesgo mediante análisis univariante incluyen género hombre, frecuencia respiratoria y otros marcadores inflamatorios (PC-R, LDH, Dímero D, IL-6, linfopenia, procalcitonina).
- E. Asociación entre momento de intubación y mortalidad. La relación entre el momento de intubarse e iniciar VMI y la mortalidad fue analizada en varios de los estudios revisados en este trabajo. Dupuis et al<sup>286</sup> muestra que la VMI instaurada en las primeras 48 horas desde el ingreso hospitalario se asocia a mayor mortalidad a los 60 días (42,7% vs 21,9% en intubados a partir de las 48 horas). Además, observó un incremento de la neumonía adquirida en UCI, bacteriemia y mayor estancia en UCI. Chandel et al<sup>429</sup> comunica una mayor mortalidad hospitalaria y peores resultados en general en los pacientes con fracaso de la VNI tardío (mediana 4 [RIQ 3 - 8] días) que en los precoces (mediana 1 [RIQ 0 - 1]). Daniel et al<sup>335</sup> no encuentra diferencias de mortalidad entre los intubados directamente de los que se intuban tras fracaso de la VNI. Menzella et al<sup>430</sup> encuentra una mortalidad similar entre los pacientes que requieren IET tras fracaso de la VNI que aquellos que requieren únicamente VNI. Mellado-Artigas et al<sup>431</sup> mediante análisis de propensión apareado compararon pacientes con VMI el primer día del ingreso en hospital con pacientes manejados con OAF. El uso de OAF fue asociado con incremento de días libres de ventilador y reducción de la estancia en UCI, sin diferencias de mortalidad. Sin embargo, Vascheto et al<sup>395</sup> muestra que el retraso de la IOT tras CPAP se asoció a un incremento de mortalidad (HR 1,093; IC 95% 1,010-1,184). Wendel García et al<sup>296</sup> mediante análisis de propensión apareado en pacientes de un registro multicéntrico que reciben OAF, VNI o VMI en el día 1 del ingreso, encuentra que la VNI se asocia a mayor mortalidad, pero sin diferencias significativas con los intubados. Por el contrario, el registro de 126 UCIs brasileñas<sup>359</sup> muestra una mortalidad hospitalaria del 4,7% de los pacientes manejados con DRNI solo, 53% de los que precisan escalamiento desde DRNI a VMI, y del 59% de los pacientes intubados de primera línea. Los pacientes que finalmente son intubados, de primera línea o tras fracaso de los DRNI, presentaban mayor edad, mayor fragilidad o comorbilidades, con mayor gravedad y una menor mediana en la ratio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Los pacientes que recibían DRNI y finalmente eran intubados, presentaban una edad, nivel de fragilidad o comorbilidad o gravedad similar a los intubados directamente, pero con menor PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> basal.

- F. Modificaciones en el uso de los DRNI a lo largo del tiempo. Diferentes estudios realizados en UCI en diferentes países han mostrado una modificación en el manejo y pronóstico de los pacientes durante la primera ola, y entre la primera y segunda ola de la pandemia. Todos muestran una reducción de la mortalidad y una menor estancia en los supervivientes, con una mayor utilización de los DRNI y menor de la VMI, incluso con el mismo nivel de gravedad.

Tabla I. Resumen de las principales características y resultados de los estudios analizados.

	Tipo	N	N VNI (%)	Modo	Interfaz	% Fracaso VNI	% Muerte total	% Muerte fracaso VNI
<i>Ahmad</i> <sup>302</sup>	Ob/Re	78	–	–	–	–	–	–
<i>Al Hashim</i> <sup>405</sup>	ECA	157	104 (68,9)	OAF CPAP	Totalface Helmet	48 (46,1)	47 (31,1)	–
<i>Aliberti</i> <sup>305</sup>	Ob/Pr	157	157 (100,0)	CPAP	Helmet	70 (44,6)	48 (28,7)	36 (51,4)
<i>Alharthy</i> <sup>303</sup>	Ob/Re	30	15 (50,0)	OAF CPAP	Helmet	3 (20,0)	–	–
<i>Alharthy</i> <sup>304</sup>	Ob/Re	352	20 (5,7)	OBF OAF CPAP VMI	Helmet	20 (100,0)	–	–
<i>Alkouh</i> <sup>306</sup>	Ob/Re	265	71 (26,8)	OAF VNI	–	33 (46,5)	128 (48,3)	27 (81,8)
<i>Alviset</i> <sup>307</sup>	Ob/Re	49	49 (100,0)	CPAP	Totalface	32 (65,3)	18 (36,7)	18 (100,0)
<i>Amati</i> <sup>308</sup>	Ob/Pr	34	34 (100,0)	CPAP	Helmet	–	–	–
<i>Arabi</i> <sup>236</sup>	ECA-Mc	322	159 (49,4)	OBF OAF CPAP	Helmet	75 (47,2)	125 (38,8)	–
<i>Arina</i> <sup>309</sup>	Ob/Re	93	93 (100,0)	CPAP	–	61 (66,0)	49 (67,1)	49 (80,3)
<i>Ashish</i> <sup>310</sup>	CC/Re	206	18 (8,7)	CPAP	–	9 (50,0)	–	9 (100,0)
<i>Avdeev</i> <sup>311</sup>	Co/Re	61	61 (100,0)	CPAP BiPAP	Oronasal	17 (27,9)	25 (24,6)	15 (88,2)
<i>Belenguer</i> <sup>312</sup>	SC	27	21 (77,8)	OAF VNI VMI	–	10 (47,6)	8 (29,6)	5 (50,0)
<i>Bellani</i> <sup>313</sup>	ObPr	909	778 (85,6)	OAF CPAP BiPAP	Helmet Totalface	300 (38,6)	227 (25,0)	227 (75,7)
<i>Beran</i> <sup>300</sup>	MT	3.606	1.726 (47,9)	OAF VNI	–	652 (37,8)	1.127 (31,3)	–
<i>Bertaina</i> <sup>314</sup>	Ob/Re-Mc	390	390 (100,0)	VNI	–	173 (44,4)	147 (37,7)	147 (85,0)
<i>Biasucci</i> <sup>315</sup>	Ob/Pr	70	36 (51,4)	OAF CPAP	Helmet	26 (72,2)	–	–
<i>Boniatti</i> <sup>316</sup>	Ob/Re	384	137 (35,7)	VNI postVMI	–	40 (29,2)	–	–
<i>Booker</i> <sup>317</sup>	Ob/Re	291	232 (79,7)	VNI VMI	–	113 (48,7)	50 (17,1)	40 (35,4)
<i>Boscolo</i> <sup>318</sup>	Ob/Re-Mc	280	280 (100,0)	IOT tras VNI	–	280 (100,0)	120 (43,0)	120 (43,0)

<i>Bouadma</i> <sup>407</sup>	ECA-Mc	333	109 (32,7)	OBF OAF CPAP	–	47 (43,1)	93 (27,9)	–
<i>Bradley</i> <sup>319</sup>	Ob/Re	70	70 (100,0)	CPAP	Totalface	49 (70,0)	49 (70,0)	–
<i>Brusasco</i> <sup>320</sup>	Ob/Re	258	64 (24,8)	CPAP	–	11 (17,2)	5 (7,8)	5 (45,5)
<i>Burns</i> <sup>321</sup>	Ob/Re	28	28 (100,0)	CPAP BiPAP	–	14 (50,0)	14 (50,0)	14 (100,0)
<i>Cammarota</i> <sup>413</sup>	Ob/Re	120	120 (100,0)	CPAP VNI	–	37 (30,8)	12 (10,0)	–
<i>Carpagnano</i> <sup>323</sup>	Ob/Re	78	78 (100,0)	CPAP BiPAP	–	59 (75,6)	57 (73,1)	57 (96,6)
<i>Carteaux</i> <sup>324</sup>	Ob/Pr	85	85 (100,0)	CPAP	–	54 (63,5)	23 (27,1)	23 (44,2)
<i>Chacko</i> <sup>325</sup>	Ob/Pr	286	286 (100,0)	VNI	–	104 (36,4)	116 (33,1)	86 (30,1)
<i>Chelly</i> <sup>326</sup>	Ob/Re-Mc	355	195 (54,9)	OAF CPAP BiPAP	Totalface Oronasal	94 (48,2)	78 (21,9)	–
<i>Colaiani</i> <sup>327</sup>	Ob/Pr	113	48 (42,5)	OAF CPAP	Helmet Oronasal	30 (62,5)	16 (14,1)	10 (33,3)
<i>Colaiani</i> <sup>299</sup>	Ob/Re	122	122 (100,0)	CPAP	Helmet Totalface	44 (39,2)	–	–
<i>Coppadoro</i> <sup>328</sup>	Ob/Re	306	306 (100,0)	CPAP	Helmet	147 (48,0)	114 (37,2)	114 (77,5)
<i>Coppola</i> <sup>329</sup>	Ob/Re-Mc	156	156 (100,0)	CPAP BiPAP	Oronasal Helmet Totalface	18 (11,5)	30 (19,2)	27 (42,9)
<i>Corradi</i> <sup>330</sup>	Ob/Pr	27	27 (100,0)	CPAP	–	9 (33,3)	–	–
<i>Correa</i> <sup>331</sup>	Ob/Re	1296	733 (56,6)	OAF VNI VMI	–	104 (8,0)	170 (13,6)	104 (61,2)
<i>Costa</i> <sup>332</sup>	Ob/Re	138	14 (10,1)	AA OBF OAF VNI	Totalface	8 (57,1)	37 (26,8)	5 (62,5)
<i>COVID – ICU</i> <sup>333</sup>	Ob/Pr-Mc	4643	279 (6,2)	OBF OAF VNI VMI	–	–	1439 (31,0)	–
<i>COVID – ICU</i> <sup>334</sup>	Ob/Pr-Mc	1491	158 (10,6)	OBF OAF VNI	–	739 (50,0)	313 (21,0)	–
<i>Daniel</i> <sup>335</sup>	Ob/Re	222	131 (59,0)	VNI VNI+VMI VMI	–	44 (33,6)	172 (77,5)	37 (84,1)
<i>De Vita</i> <sup>336</sup>	Ob/Re-Mc	367	367 (100,0)	CPAP	Helmet Oronasal	150 (40,9)	–	–
<i>Di Domenico</i> <sup>337</sup>	Ob/Re	269	90 (32,6)	VNI VMI	–	60 (66,7)	77 (28,6)	41 (68,3)

<i>Di Lecce</i> <sup>338</sup>	Ob/Re	97	75 (77,3)	OBF OAF CPAP BiPAP VMI	-	-	-	-
<i>Díaz – Terán</i> <sup>137</sup>	Ob/Re-Mc	138	138 (100,0)	VNI	-	38 (27,5)	32 (23,2)	32 (84,2)
<i>Duan</i> <sup>339</sup>	Ob/Re-Mc	36	13 (36,1)	OAF VNI	-	2 (15,0)	2 (5,5)	1 (8,0)
<i>Duca</i> <sup>340</sup>	Ob/Re	85	78 (91,8)	CPAP BiPAP VMI	Helmet Oronasal	69 (88,5)	65 (76,5)	58 (84,0)
<i>Essay</i> <sup>341</sup>	Ob/Re-Mc	1.334	501 (37,6)	OAF VNI VMI	-	361 (72,1)	549 (41,1)	133 (36,8)
<i>Faraone</i> <sup>432</sup>	Ob/Re	50	50 (100,0)	CPAP BiPAP	Oronasal Totalface	28 (56,0)	25 (50,0)	25 (89,3)
<i>Forrest</i> <sup>342</sup>	Ob/Re-Mc	688	534 (77,6)	VNI VMI	-	-	296 (43,2)	-
<i>Franco</i> <sup>343</sup>	Ob/Re-Mc	670	507 (75,7)	OAF CPAP BiPAP	Helmet	312 (46,5)	180 (26,9)	-
<i>Fu</i> <sup>344</sup>	Ob/Re	39	39 (100,0)	BiPAP	-	19 (48,7)	6 (15,4)	6 (31,6)
<i>García</i> <sup>345</sup>	Ob/Re-Mc	13.454	2.556 (18,9)	OBF OAF VNI	-	1.100 (39,5)	2.946 (21,9)	-
<i>Gaulton</i> <sup>346</sup>	Ob/Re	59	17 (28,8)	OAF CPAP	Helmet	25 (64,1)	-	-
<i>Goel</i> <sup>347</sup>	Ob/Re-Mc	634	149 (23,5)	OBF OAF VNI	-	42 (28,2)	-	-
<i>Grieco</i> <sup>423</sup>	ECA	109	51 (46,8)	OAF CPAP	Helmet	15 (29,4)	27 (24,8)	-
<i>Guida</i> <sup>348</sup>	Ob/Re-Mc	118	118 (100,0)	CPAP	Helmet Oronasal	32 (27,3)	27 (22,8)	27 (84,4)
<i>Gundem</i> <sup>349</sup>	Ob/Re	22	4 (18,2)	OBF VNI VMI	-	2 (9,1)	2 (9,1)	-
<i>Gupta</i> <sup>350</sup>	Ob/Re	165	165 (100,0)	VNI	-	-	34 (20,6)	-
<i>Holm</i> <sup>351</sup>	Ob/Re	178	151 (84,8)	OBF CPAP	-	-	85 (47,8)	-
<i>Isaac</i> <sup>352</sup>	Ob/Re	168	129 (76,8)	VNI	Oronasal	43 (33,3)	28 (16,7)	26 (60,5)
<i>Jha</i> <sup>353</sup>	Ob/Re	30	30 (100,0)	VNI	-	9 (30,0)	8 (26,7)	8 (100,0)
<i>Jog</i> <sup>354</sup>	Ob/Re-Mc	1.201	965 (80,3)	OAF VNI	-	-	577 (48,0)	-
<i>Karagiannidis</i> <sup>355</sup>	Ob/Re	16.328	7.941 (48,3)	VNI VMI	-	3.472 (20,4)	8.129 (49,8)	2.306 (66,4)
<i>Koduri</i> <sup>356</sup>	Ob/Re	500	56	CPAP	-	20	193	20

			(11,2)	VMI		(35,7)	(38,6)	(100,0)
<i>Kofod</i> <sup>357</sup>	Ob/Re	44	44 (100,0)	CPAP	Oronasal	32 (73,0)	22 (50,0)	22 (100,0)
<i>Kovacevic</i> <sup>358</sup>	Ob/Re	73	73 (100,0)	VNI	-	54 (74,0)	-	-
<i>Kurtz</i> <sup>359</sup>	Ob/Re-Mc	4.188	2.287 (54,6)	OAF VNI VMI	-	816 (35,7)	1.572 (38,0)	457 (53,0)
<i>Lawton</i> <sup>360</sup>	Ob/Re	165	165 (100,0)	CPAP	-	86 (52,1)	80 (48,5)	76 (88,4)
<i>Liu</i> <sup>361</sup>	Ob/Re-Mc	652	286 (44,4)	OAF VNI	-	211 (74,1)	367 (56,3)	131 (62,1)
		107	59 (55,3)			48 (81,1)	63 (50,2)	47 (79,8)
<i>Marti</i> <sup>362</sup>	Ob/Re-Mc	367	212 (57,8)	OAF CPAP VNI	Oronasal Totalface	97 (26,4)	123 (33,5)	-
<i>Menga</i> <sup>363</sup>	Ob/Re	85	61 (71,8)	OAF VNI	Helmet Totalface	52 (61,2)	23 (27,0)	21 (40,0)
<i>Menzella</i> <sup>364</sup>	Ob/Re	79	79 (100,0)	VNI	Totalface	41 (51,9)	30 (37,9)	29 (70,7)
<i>Mukhtar</i> <sup>365</sup>	Ob/Re	55	39 (70,9)	VNI	-	9 (23,1)	10 (18,2)	-
<i>Mukhtar</i> <sup>366</sup>	Ob/Re	72	50 (69,4)	VNI	-	37 (74,0)	17 (22,8)	-
<i>Nadeem</i> <sup>367</sup>	Ob/Re	100	56 (56,0)	OAF VNI	-	38 (67,8)	72 (72,0)	38 (100,0)
<i>Nair</i> <sup>410</sup>	ECA	109	54 (49,5)	OAF VNI	-	25 (46,3)	41 (37,6)	-
<i>Neves da Silva</i> <sup>368</sup>	Ob/Re	103	103 (100,0)	VNI	-	39 (37,9)	39 (37,9)	39 (100,0)
<i>Nevola</i> <sup>369</sup>	Ob/Re-Mc	128	128 (100,0)	CPAP BiPAP	Helmet Totalface	14 (10,9)	22 (17,2)	-
<i>Nightingale</i> <sup>370</sup>	Ob/Re	24	24 (100,0)	CPAP	-	9 (37,9)	8 (33,3)	8 (100,0)
<i>Noeman</i> <sup>371</sup>	Ob/Re	52	52 (100,0)	CPAP	-	31 (60,0)	19 (36,5)	19 (100,0)
<i>Nova</i> <sup>372</sup>	Ob/Pr	79	79 (100,0)	VNI	Helmet	24 (30,0)	-	-
<i>Oranger</i> <sup>373</sup>	CC	52	38 (73,1)	OBF CPAP	-	9 (23,7)	-	-
<i>Pagano</i> <sup>374</sup>	Ob/Pr	18	18 (100,0)	CPAP	Helmet	-	11 (60,8)	-
<i>Parker</i> <sup>375</sup>	Ob/Re	210	89 (42,3)	OAF VNI VMI	-	58 (65,2)	75 (35,7)	-
<i>Peng</i> <sup>376</sup>	SC	7	7 (100,0)	BiPAP	-	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Perkins</i> <sup>411</sup>	ECA-Mc	1.273	380 (29,8)	OBF OAF CPAP	-	131 (34,5)	236 (18,5)	-

<i>Polok</i> <sup>377</sup>	Ob/Pr-Mc	791	630 (79,6)	VNI VMI	-	591 (74,7)	-	344 (58,2)
<i>Potalivo</i> <sup>378</sup>	Ob/Re	520	71 (13,6)	OBF VNI VMI	-	33 (46,5)	117 (22,5)	31 (27,7)
<i>Privitera</i> <sup>379</sup>	SC	52	52 (100,0)	CPAP BiPAP	Helmet Oronasal	27 (52,0)	16 (30,8)	16 (100,0)
<i>Puxty</i> <sup>380</sup>	Ob/Pr-Mc	4.829	1.961 (40,6)	CPAP	-	-	810 (41,3)	-
<i>Radovanovic</i> <sup>381</sup>	Ob/Pr	74	74 (100,0)	CPAP	Helmet	13 (17,5)	-	-
<i>Ranieri</i> <sup>382</sup>	Ob/Re	315	131 (41,6)	OAF VNI	-	69 (52,7)	67 (21,3)	31 (44,9)
<i>Ramírez</i> <sup>383</sup>	Ob/Pr	159	159 (100,0)	CPAP	-	77 (48,1)	51 (32,1)	51 (100,0)
<i>Reyes</i> <sup>384</sup>	Ob/Pr-Mc	66.565	24.096 (36,2)	OAF VNI VMI	-	6.747 (28,0)	24.031 (36,1)	-
<i>Reyes</i> <sup>385</sup>	Ob/Pr-Mc	40.440	15.522 (38,4)	OAF VNI	-	-	14.394 (37,7)	-
<i>Rodrigues</i> <sup>386</sup>	Ob/Pr	190	51 (26,8)	OAF CPAP BiPAP	Oronasal	8 (15,7)	69 (30,3)	31 (60,8)
<i>Santus</i> <sup>387</sup>	Ob/Pr-Mc	354	354 (100,0)	CPAP	Helmet	136 (38,4)	96 (27,1)	96 (70,6)
<i>Sargent</i> <sup>388</sup>	CC	163	163 (100,0)	CPAP	-	121 (74,1)	-	-
<i>Schifino</i> <sup>412</sup>	ECA	21	15 (71,4)	OBF OAF CPAP BiPAP	-	3 (20,0)	-	-
<i>Sekar</i> <sup>389</sup>	Ob/Re	127	32 (25,2)	OAF VNI	-	8 (25,0)	-	-
<i>Sivaloganathan</i> <sup>390</sup>	Ob/Pr	103	82 (79,6)	VNI VMI	-	47 (57,3)	29 (28,2)	23 (28,0)
<i>Suardi</i> <sup>391</sup>	Ob/Re	97	31 (32,0)	GN VMK CPAP BiPAP VMI	-	-	9 (9,3)	-
<i>Tetaj</i> <sup>392</sup>	Ob/Re	128	88 (68,7)	OBF VNI	Helmet Oronasal Totalface	62 (70,5)	35 (27,3)	-
<i>Tonetti</i> <sup>393</sup>	Ob/Re-Mc	802	-	OAF CPAP BiPAP VMI	-	-	392 (48,9)	-
<i>Urbina</i> <sup>394</sup>	Ob/Re-Mc	128	40 (31,2)	OAF VNI	Totalface	15 (37,8)	28 (21,9)	-
<i>Vaschetto</i> <sup>395</sup>	Ob/Re-Mc	537	537 (100,0)	CPAP	Helmet Totalface	282 (52,5)	183 (34,1)	183 (64,9)
<i>Vianello</i> <sup>396</sup>	Ob/Re-	252	252	VNI	-	24 (9,5)	163	-

	Mc		(100,0)				(64,6)	
<i>Walker</i> <sup>397</sup>	Ob/Re	294	88 (29,9)	OBF CPAP VMI	–	65 (94,2)	137 (35,1)	45 (69,2)
<i>Wang</i> <sup>398</sup>	Ob/Re-Mc	1.078	747 (69,3)	OAF VNI	–	572 (76,6)	632 (58,6)	497 (86,9)
<i>Wendel García</i> <sup>296</sup>	Ob/Re	877	87 (10,7)	OBF OAF VNI VMI	–	59 (67,8)	87 (9,9)	32 (36,8)
<i>Wendel García</i> <sup>399</sup>	Ob/Re-Mc	4.041	–	OAF VNI VMI	–	–	1.051 (26,1)	–
<i>Wendel García</i> <sup>400</sup>	Ob/Re-Mc	1.703	101 (5,9)	OBF OAF VNI	–	89 (88,1)	477 (28,2)	–
<i>White</i> <sup>401</sup>	Ob/Re	102	69 (67,6)	OAF VNI	–	17 (24,6)	66 (64,7)	–
<i>Wozniak</i> <sup>402</sup>	Ob/Re	23	23 (100,0)	CPAP	–	9 (39,1)	–	–
<i>Yaroshetskiy</i> <sup>403</sup>	Ob/Pr	80	80 (100,0)	VNI	–	57 (71,3)	57 (71,3)	57 (100,0)
<i>Zhou</i> <sup>404</sup>	Ob/Re-Mc	683	68 (9,9)	OBF OAF VNI	–	17 (25,2)	4 (0,6)	4 (23,5)

(Co: estudio de cohortes, CC: estudio de casos y controles, ECA: ensayo clínico aleatorizado, GN: gafas nasales, Mc: multicéntrico, MT: metaanálisis, OAF: oxigenoterapia de alto flujo, Ob: estudio observacional, OBF: oxigenoterapia de bajo flujo, Pr: estudio prospectivo, Re: estudio retrospectivo, SC: serie de casos, VMI: ventilación mecánica invasiva, VMK: mascarilla ventimask tipo Venturi, VNI: ventilación no invasiva)

### 1.3.6. Pronóstico de la COVID-19

La pandemia por COVID-19 ha supuesto una importante repercusión para la sociedad, la economía global y la salud pública. En un esfuerzo para estratificar el nivel de gravedad de los pacientes con SARS-CoV-2 para intentar llevar a cabo una mejor gestión de los recursos económicos y humanos, se ha prestado especial atención a la determinación de los factores de riesgo que predisponen resultados relacionados con la enfermedad, incluida la hospitalización, el ingreso en la UCI, la necesidad de soporte respiratorio o la muerte del paciente<sup>433-435</sup>. Existe evidencia que demuestra que las manifestaciones de la enfermedad son más graves en personas mayores, especialmente si padecen otras patologías preexistentes. Las comorbilidades que cuentan con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria con las enfermedades cardíacas crónicas, las enfermedades pulmonares crónicas (excepto el asma), las enfermedades renales y hepáticas crónicas y la obesidad. El Sistema Europeo de Vigilancia ha constatado tasas de letalidad del 25,7% en pacientes con trastornos cardíacos, del 15,5% en diabéticos y del 9,9% en pacientes con cáncer<sup>436</sup>.

En 2021 se publicó un estudio que analizaba los factores asociados a la incidencia y la mortalidad por COVID-19 en las comunidades autónomas españolas<sup>437</sup>. Se trataba de un estudio ecológico que utilizó variables epidemiológicas, demográficas, ambientales y sobre la estructura de los

servicios sanitarios como variables explicativas. La tasa de incidencia y mortalidad fueron las variables respuesta principales. La tasa de incidencia más alta se registró en la Rioja (1.216,12 por cada 100.000 habitantes) y la más baja en las Islas Canarias (98,12 por cada 100.000 habitantes). La mayor mortalidad se produjo en la Comunidad de Madrid (115,32 por cada 100.000 habitantes) y la menor también en las Islas Canarias (5,62 por cada 100.000 habitantes). En cuanto a las variables demográficas, el porcentaje de personas mayores de 65 años no se correlacionó con las variables respuesta primarias o secundarias. Sin embargo, el ratio de plazas residenciales por 100 personas mayores de 65 años mostró una correlación moderada con la incidencia ( $r = 0,694$ ;  $p < 0,002$ ) y una fuerte correlación con la mortalidad ( $r = 0,711$ ;  $p < 0,001$ ). Por otra parte, la temperatura media mostró una fuerte correlación negativa con la incidencia ( $r = - 0,771$ ;  $p < 0,001$ ) y con la mortalidad ( $r = - 0,721$ ;  $p < 0,001$ ), así como con la ocupación hospitalaria ( $r = - 0,786$ ;  $p < 0,001$ ) y de las camas de UCI ( $r = - 0,717$ ;  $p < 0,001$ ). Según este estudio, las temperaturas más bajas y la elevada proporción de personas mayores en residencias son factores asociados a un peor pronóstico.

Como la mortalidad de la COVID-19 está relacionada de manera directa con la edad, es necesario un metaanálisis ajustado por edad para determinar cuáles son las comorbilidades que nos permitan clasificar a los pacientes que cuentan con un riesgo elevado de sufrir un desenlace fatal. Vardavas et al<sup>438</sup> realizan este análisis a partir de los estudios de cohortes publicados en Europa que evalúan la asociación entre los pacientes diagnosticados de COVID-19 y su asociación entre las condiciones clínicas subyacentes (como factores de riesgo) y las reacciones adversas primarias de dicha enfermedad. Su objetivo primario combinaba mortalidad, ingreso hospitalario e ingreso en UCI. Incluyeron 88 estudios (23 de ellos españoles), con 6.653.207 casos, entre el 1 de enero y el 30 de abril del 2021. Concluyeron que, tras ser ajustada por edad y género, padecer las siguientes patologías crónicas se relacionaba con una mayor mortalidad hospitalaria en la población masculina: EPOC, arritmia cardíaca, fallo cardíaco, inmunosupresión crónica, fracaso renal o hepático, obesidad y diabetes. La patología respiratoria crónica se asoció con un aumento de mortalidad en la UCI. En cuanto al objetivo primario compuesto (mortalidad, ingreso hospitalario e ingreso en UCI), actuaron como factores de riesgo independiente EPOC, dislipemia, hipertensión, diabetes, enfermedad cardíaca crónica, obesidad, fallo cardíaco y el género masculino. Teniendo esto en cuenta, este grupo de expertos aconseja la priorización de las medidas de prevención, como la vacunación, en estos pacientes.

En mayo del 2022 se publica otro metaanálisis que analiza el exceso de mortalidad global asociado a la pandemia por COVID-19<sup>439</sup>. Según este estudio, el coronavirus no solo mata personas de manera directa, sino que precipita una cadena de actuaciones que degenera en la muerte prematura de los individuos por otros motivos distintos; por ejemplo, el Sistema Griego de Salud cesó la mayoría de sus actuaciones dedicadas a la prevención de las enfermedades y redirigió todos sus recursos al tratamiento de la COVID-19, lo que no impidió que la mortalidad por esta causa fuera elevada, pues la muerte por COVID-19 representó el 62% de la mortalidad del país durante los primeros 9 meses de pandemia<sup>440,441</sup>. Situación similar tuvo lugar en Italia e Inglaterra, siendo del 20% y del 25%, respectivamente, el aumento de mortalidad durante la pandemia no achacable al SARS-CoV-2<sup>441,442</sup>. Este exceso de mortalidad se asocia a factores como una menor disponibilidad de recursos sanitarios, un número limitado de camas de UCI y un soporte respiratorio disponible escaso<sup>443</sup>. En este estudio se objetivó que este aumento de

mortalidad es mayor en los hombres que en las mujeres<sup>444-446</sup>, considerando los andrógenos, especialmente la testosterona, un factor de riesgo<sup>447</sup>. También sufren este aumento las personas con edades superiores a los 60 años<sup>448-451</sup>. Este aumento de mortalidad fue relacionado con el hecho de que la población de mayor edad cuenta con un estado físico y un sistema inmunitario peor, además de que es el grupo que presenta una mayor prevalencia de enfermedades crónicas<sup>269,270</sup>. Por otro lado, las personas mayores presentaron más miedo a los posibles efectos secundarios descritos tras la vacunación, siendo la tasa de vacunación menor que la que presentaron los jóvenes.

Según los estudios publicados, aproximadamente un 19% de los pacientes con COVID-19 sufren una enfermedad grave, de los cuales fallece un 61,5% en los primeros 28 días tras la admisión hospitalaria, mientras que el 50% de los hospitalizados pasan más de 10 días ingresados<sup>271,273</sup>. Existen algunos factores de riesgo que ya han sido claramente identificados y relacionados con el desarrollo de una COVID-19 grave, como son el género masculino y la edad avanzada<sup>274</sup>. Por ejemplo, el 90% de las muertes registradas por esta causa en el Reino Unido sucedió en personas por encima de 60 años, y el 60% en varones<sup>275</sup>. Ante la necesidad de identificar los pacientes con un peor pronóstico, Kowsar et al<sup>452</sup> publican otro metaanálisis recientemente, cuyo objetivo consiste en intentar identificar la importancia de los valores hematológicos y bioquímicos, las condiciones preexistentes y las complicaciones relacionadas con la COVID-19 que se relacionen de manera directa con la muerte y el ingreso en UCI en los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Incluyeron 97 estudios, con un total de 19.014 pacientes, de los cuales fallecieron 4.655. Con respecto a los valores analíticos, los pacientes que fallecieron presentaban menores niveles de linfocitos, plaquetas, hemoglobina, albúmina y procalcitonina. Por otro lado, la edad, la hipertensión arterial, la enfermedad cerebrovascular y la diabetes fueron comorbilidades que se asociaron con un aumento de la mortalidad. Al analizar las complicaciones, su prevalencia fue superior en los pacientes fallecidos (OR 2,71; IC95% 1,91-3,51) ( $p < 0,001$ ). El fallo cardíaco fue la complicación más frecuente entre los pacientes que murieron (OR 7,40), seguido del shock séptico (OR 4,49), la acidosis (OR 2,90), el fallo respiratorio (OR 2,80), la isquemia cardíaca (OR 1,89), coagulopatía (OR 1,79), el fallo renal agudo (OR 1,64) y la sobreinfección (OR 1,31).



---

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---



## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

A pesar de que, de manera empírica y sin base científica , la mayoría de recomendaciones abogaban por el uso de la intubación endotraqueal precoz y el uso de ventilación mecánica invasiva como soporte respiratorio inicial en la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica en la COVID-19, la hipótesis de este trabajo es que la ventilación no invasiva, puede tener utilidad como un soporte respiratorio igual o más efectivo en este tipo de patología, tanto como primera opción de tratamiento como en el paciente previamente intubado, pudiendo reducir la morbimortalidad, así como la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, sin incrementar los problemas de seguridad en los pacientes.

## **OBJETIVOS**

### **Principal:**

- Analizar la efectividad de la ventilación no invasiva en el tratamiento inicial de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica secundaria a la COVID-19.

### **Secundarios:**

- Describir las complicaciones asociadas a la ventilación no invasiva.
- Determinar los factores de riesgo que se relacionan con el fracaso de la ventilación no invasiva en este tipo de pacientes.
- Comparar la efectividad de los modos ventilatorios utilizados durante el soporte no invasivo
- Estudiar la efectividad del uso de la ventilación no invasiva como soporte respiratorio en el destete de la ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19.
- Relacionar el retraso de la intubación en los pacientes con fracaso de la ventilación no invasiva con una peor evolución clínica.



---

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

---



### 3.1. Tipo y ámbito del estudio

Estudio observacional y retrospectivo sobre una base de datos prospectiva, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer de Murcia. Esta Unidad pertenece al Sistema Murciano de Salud y está formada por 18 camas en las que se atiende patología coronaria, traumatológica y médico-quirúrgica.

### 3.2. Selección de pacientes

Se incluyeron todos los pacientes que han ingresado, de forma consecutiva, en dicha Unidad desde el 11 de marzo de 2020 hasta el 23 de marzo de 2022 por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a bronconeumonía COVID-19 y han recibido soporte respiratorio no invasivo mediante VNI o CPAP.

- **Criterios de inclusión.** Todos los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 que recibieron soporte ventilatorio no invasivo, en cualquiera de sus modos, CPAP o BiPAP. El diagnóstico de neumonía COVID-19 requería la confirmación microbiológica de la enfermedad mediante una prueba positiva de PCR (B Analítica™ REALQUALITY RQ – 2019 – nCov and QIAGEN® Quanti – Tect Probe RT – PCR Kit), junto con la presencia de infiltrados pulmonares en una prueba de imagen. Los criterios de ingreso de pacientes con COVID-19 fueron los mismos que los usualmente utilizados para admitir a otros pacientes con IRA, basándose fundamentalmente en la necesidad de soporte respiratorio, priorizándose según la condición clínica previa del paciente, la disponibilidad de camas, el potencial beneficio que ofrece el ingreso en UCI y el pronóstico del paciente.

Los criterios para utilizar CPAP/VNI venía determinado por la hipoxemia del paciente, definida como una  $PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg o una  $SpO_2 < 94\%$  con un aporte de oxígeno de al menos el 40%. Además, se evaluada la presencia de taquipnea por encima de 25 respiraciones por minuto, la presencia de asincronía toracoabdominal o uso de la musculatura accesoria respiratoria o la presencia de acidosis respiratoria (pH menor de 7,35 con  $PaCO_2$  mayor de 45 mmHg).

- **Criterios de exclusión.** La presencia de las siguientes situaciones supuso la exclusión del paciente del estudio.
  - La presencia de una contraindicación para el empleo de la ventilación no invasiva:

- Respiración agónica o parada cardiorrespiratoria inminente.
- Intervención quirúrgica facial, esofágica o de vía aérea superior reciente.
- Deformidad facial que impidiera la aplicación de cualquier tipo de mascarilla.
- Obstrucción fija y grave de la vía aérea superior que impida la entrada de aire.
- Hemorragia digestiva alta activa.
- Vómitos.

### **3.3. Tipo de ventilador, modo ventilatorio e interfaces**

Todos los pacientes incluidos recibieron ventilación mecánica no invasiva iniciada a su ingreso en UCI o tras fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo iniciada en UCI. El ventilador seleccionado fue V60™ (Philips Healthcare, Murrysville) o Vision (Respironics Inc., Murrysville, PA) y la conexión al paciente fue mediante interfaz *totalface*.

El modo ventilatorio inicial fue CPAP o doble nivel de presión, según el grado de hipoxia, la frecuencia respiratoria del paciente, y la presencia de antecedentes de enfermedad respiratoria previa. La decisión del modo a utilizar fue realizada por el facultativo responsable del paciente. Los niveles de presión positiva seleccionados, tanto inspiratorios como espiratorios, dependían de las características clínicas y analíticas del paciente, y de su tolerancia al tratamiento. Para mejorar el confort de los pacientes, se utilizó perfusión continua de fentanilo en todos los casos. Además de aumentar el grado de tolerancia, este fármaco ayuda a disminuir el estímulo e impulso respiratorio, disminuyendo la disnea, la taquipnea y la hiperpnea que frecuentemente presentan estos pacientes con IRA<sup>453</sup>.

Tanto el tipo de soporte respiratorio seleccionado como los niveles de presión aplicados fueron definidos según el criterio del facultativo responsable de cada caso, de acuerdo con el resto de la Unidad, ya que todos los casos se exponían diariamente en sesión clínica, la cual incluía a facultativos, residentes de UCI, residentes rotantes en ese momento por el servicio.

### 3.4. Protocolo de VNI

La terapia se iniciaba con el paciente en posición semisentado, con la cabeza por encima de 45° de inclinación. Se monitorizaba de forma ininterrumpida frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial (de manera invasiva o no invasiva según cada caso), pulsioximetría, ritmo de diuresis y temperatura.

Antes de iniciar el tratamiento, se explica al paciente lo que se le iba a hacer y por qué. Se administra un bolo de 50 a 75 microgramos de fentanilo, y se inicia la terapia. En los pacientes con frecuencias respiratorias menor de 30 respiraciones por minuto y sin antecedentes de enfermedad respiratoria crónica ni retención de CO<sub>2</sub> en la gasometría basal, antes de aplicar el soporte no invasivo, se iniciaba tratamiento con CPAP. En estos casos se iniciaba con una presión continua entre 10 y 12 cmH<sub>2</sub>O dependiendo del grado de hipoxemia del paciente. Según la respuesta del paciente y la tolerancia, la presión continua podía elevarse hasta 15 cmH<sub>2</sub>O.

En los pacientes con taquipnea mayor de 30 respiraciones por minuto, antecedentes de enfermedad respiratoria crónica, uso de la musculatura accesoria o elevación de la PaCO<sub>2</sub> en una gasometría previa, se preconizaba el uso de VNI en modo doble nivel de presión. La EPAP de inicio se programaba a 10 cmH<sub>2</sub>O y la presión de soporte programada por medio de la IPAP era de 4-5 cmH<sub>2</sub>O por encima de la EPAP. Ante la presencia de *volumen tidal* muy elevados, por encima de 9 ml/kg de peso ideal, y que permanencia sin modificarse ante un nuevo bolo de fentanilo intravenoso, los niveles de IPAP eran reducidos para mantener una presión de soporte entre 2 y 3 cmH<sub>2</sub>O. Si el paciente no presenta un excesivo volumen corriente, y persiste la taquipnea o signos de utilización de la musculatura accesoria o signos de fatiga muscular, se elevaba el nivel de IPAP entre 1 y 2 cmH<sub>2</sub>O.

El nivel de FiO<sub>2</sub> programado inicialmente dependía del nivel de hipoxemia del paciente, y en muchos casos se iniciaba con FiO<sub>2</sub> de 1, para posteriormente modificarse para mantener un objetivo de la SpO<sub>2</sub> entre 92 y 96% con la mínima FiO<sub>2</sub> posible. En los pacientes con antecedentes de insuficiencia respiratoria crónica, el objetivo de la oxigenación era mantener la SpO<sub>2</sub> entre 88 y 92% con la mínima FiO<sub>2</sub> posible.

Inicialmente se ponía en marcha el ventilador, en el modo y con las presiones deseadas, y el médico, con ayuda del personal sanitario no facultativo colocaba la interfaz sobre la cara del paciente, de manera suave y sin fijar el arnés, dejando que el paciente se adapte de manera paulatina. Una vez que el paciente se ha adaptado y, tras explicárselo, se fijaba el arnés a la

cabeza del paciente, procurando que la presión que ejerce la mascarilla no sea molesta ni dolorosa para el paciente. La fijación del sistema de anclaje de la mascarilla a la cara del paciente no debía de ser intenso, permitiéndose el paso de dos dedos entre la mascarilla y la cara del paciente.

El modo seleccionado es el caso de la VNI era el *espontáneo*, con una frecuencia respiratoria de rescate de entre 12 y 14 respiraciones por minuto. La rampa inspiratoria utilizada de inicio era la más rápida. Por si la terapia pasa a modo *timed*, la relación I:E programada era de 1:2 para los casos en los que el paciente no fuera capaz de iniciar la respiración.

Al principio a todos pacientes se le canalizaba vía arterial. Sin embargo, dado el elevado número de infecciones y la gran cantidad de pacientes, posteriormente se reservaba la cateterización de una arteria en los pacientes que precisaban FiO<sub>2</sub> por encima de 0,7 o medicación vasoactiva en los casos con deterioro hemodinámico.

Una vez que el paciente se adaptaba al ventilador, se colocaba el arnés alrededor de la cabeza y se fijaba. La presión que se ejercía era aquella que permitía el confort del paciente, intentando que las fugas fueran menores de 60 litros por minuto. El uso de la interfaz *totalface* evitaba la necesidad de colocar protecciones cutáneas en el puente nasal.

Durante las primeras 24 horas de ingreso, se intentaba mantener la terapia de manera continua, siempre que el paciente no empeorase clínica ni analíticamente, y la tolerancia fuera adecuada. A lo largo de este primer día de estancia en la Unidad, también se intentaba mantener al paciente en dieta absoluta, permitiendo mínima ingesta para la medicación oral si ésta era necesaria. Únicamente en algunos casos se permitía la ingesta oral de líquidos a través de sorbos sin retirar la interfaz.

Tras este primer día de terapia, si el paciente presentaba adecuada oxigenación (saturación periférica mayor de 92-94% con FiO<sub>2</sub> del 40%) y se mantenía eupneico (por debajo de 18 respiraciones por minuto), se iniciaba la desescalada. En el caso de que el paciente estuviera siendo tratado con VNI, el primer paso consistía en disminuir paulatinamente los niveles de presión hasta alcanzar IPAP de 12 cmH<sub>2</sub>O y EPAP de 7 cmH<sub>2</sub>O. Si continuaba estable, se procedía al cambio a CPAP. En estos casos se continuaba con este tipo de soporte respiratorio durante, al menos, 12 horas más. Si continuaba la buena evolución, el siguiente paso consistía en iniciar la oxigenoterapia de alto flujo con 60 litros por minuto y FiO<sub>2</sub> del 60%. Durante los días posteriores se descendían estos parámetros lentamente mientras el paciente mantuviera saturaciones por

encima del 92-94% y ausencia de taquipnea, hasta alcanzar 35 litros por minuto y FiO<sub>2</sub> del 35%. El último paso consistía en oxigenoterapia convencional mediante gafas nasales entre 2 y 4 litros por minuto.

Este protocolo se podía alterar dependiendo del estado respiratorio del paciente. En caso de complicaciones como intolerancia o, sobre todo, barotrauma, el paciente podía seguir con VNI. Si sucedía alguno de estos dos supuestos se intentaba priorizar el uso de CPAP frente a VNI, se programaban presiones menos elevadas y, siempre que la situación clínica lo permitiera, se intentaba el uso de OAF durante periodos de tiempo más prolongados.

La utilización del prono despierto fue indicada por los médicos responsables del paciente según la situación clínica. Si el paciente no toleraba esta técnica, se procedía a cambios posturales convencionales, mediante la posición de decúbito lateral y a veces en posición de trípode.

La no tolerancia a la mascarilla *totalface* motivaba el cambio de la misma por una mascarilla orofacial convencional, nasal o infranasal, dependiendo de la disponibilidad del material y preferencias del paciente.

En todos los casos se utilizó perfusión de fentanilo durante el tratamiento con VNI. En los pacientes que presentaron mala tolerancia o desarrollaban agitación o delirio<sup>454</sup>, a pesar de dicha perfusión, recibieron, además, tratamiento con medicación sedante, utilizando dexmedetomidina, benzodiazepinas o propofol en perfusión continua. Asimismo, se usaban neurolépticos orales o parenterales. La dosis de este tipo de medicación dependía del estado de agitación y disconfort del paciente. En los casos más graves se utilizaban dosis elevadas para mantener al paciente con un nivel de sedación entre -1 y -2 de la escala RASS [Anexo I].

### **3.5. Definición de fracaso de VNI**

Se define como fracaso de la VNI la necesidad de intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva o la muerte del paciente.

Si el paciente cumplía uno de los siguientes criterios, se procedía a intubación orotraqueal, siempre que no existiera una ONI, y el uso de VNI constituía el “techo terapéutico” del paciente:

- Empeoramiento de la insuficiencia respiratoria aguda:

- Aumento de la frecuencia respiratoria durante la terapia que no se controla tras la optimización de los parámetros del ventilador o medicación.
- Empeoramiento del intercambio gaseoso, definido como disminución del valor previo de pH entre 0,05 y 0,1 secundario al ascenso del valor de PaCO<sub>2</sub> o descenso de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> superior a 50 puntos.
- Ausencia de mejoría de la insuficiencia respiratoria aguda:
  - Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto de forma continua a pesar de optimización de los parámetros de la VNI y de la medicación.
  - Uso de musculatura accesoria que no cede a pesar de VNI optimizada.
  - Acidosis respiratoria mantenida.
- Inestabilidad hemodinámica a pesar de fluidoterapia y fármacos vasoactivos, traducido como presión arterial media inferior a 60 mmHg a pesar de noradrenalina a dosis superiores a 0,2 microgramo por kilo y minuto.
- Ausencia de manejo adecuado de secreciones respiratorias.
- Intolerancia a la ventilación no invasiva a pesar de fármacos sedantes, neurolépticos y antipsicóticos.
- Delirio no controlado con farmacoterapia.
- Agotamiento del paciente.
- Coma de origen estructural.

Todas las intubaciones se han realizado con tubos orotraqueales, utilizando tubos con globo de baja presión, fiador y tras oxigenar con FiO<sub>2</sub> de 1. Los procedimientos se realizaban mediante laringoscopia directa. Se utilizó videolaringoscopia en los siguientes casos:

- Pacientes en los que fracasó la laringoscopia directa, definido como incapacidad para realizar una correcta intubación orotraqueal tras dos intentos llevados a cabo por dos operadores distintos mediante laringoscopia directa.
- Pacientes en los que se preveía con antelación una intubación difícil debido a la morfología del paciente o a que éste presentase hipoxia grave con VNI.

La intubación se realizó con secuencia de intubación rápida, basada en el uso de analgesia (fentanilo), sedación (propofol o midazolam) y relajación (cisatracurio o rocuronio). La dosis de cada fármaco dependía del peso del paciente, así como el tamaño del tubo orotraqueal dependía

del peso ideal. Posteriormente el paciente se conectaba al ventilador. El tipo de ventilación utilizado dependía de la disponibilidad de los mismos.

El modo seleccionado inicialmente fue *Volumen Control Regulado por Presión* en todos los casos, utilizando ventilación protectora debido a que todos los pacientes intubados presentaban SDRA.

Tabla I. Principios generales de las estrategias ventilatorias protectoras<sup>455</sup>.

Posible superioridad de los modos controlados por presión
Empleo de un volumen circulante inferior a 8 ml/kg de peso ideal
Presión pausa menor de 30 cmH <sub>2</sub> O
Frecuencia respiratoria pautada entre 15 y 25 respiraciones por minuto
FiO <sub>2</sub> < 0,7 si PaO <sub>2</sub> > 90%
PEEP superior a 10-12 cmH <sub>2</sub> O (ajustada a la mecánica pulmonar y respuesta clínica medida como posibilidad de reclutamiento)
Valorar la posibilidad de soporte ventilatorio parcial
Emplear la mínima sedación posible manteniendo una adecuada interacción y sincronía paciente/ventilador
Minimizar la posibilidad de desreclutamiento durante las aspiraciones
Emplear estrategias para disminuir la incidencia de la neumonía asociada a ventilación mecánica

En el ventilador se programó un *volumen tidal* de 6 mililitros por kilo de peso ideal, pudiendo descender hasta 4 mililitros por kilo de peso ideal en los pacientes que presentasen *presiones plateau* elevadas a pesar de una correcta sedación y, si era necesario, relajación. La frecuencia respiratoria pautada era aquella que permitiese mantener un pH superior a 7,25 con una PaCO<sub>2</sub> menor de 60 mmHg. La relación inspiración/expiración tras la intubación era de 1:2, con una PEEP igual o superior a 8 cmH<sub>2</sub>O siempre que la *presión plateau* fuese igual o inferior a 35 mmHg. La FiO<sub>2</sub> inicial era siempre de 1.

Durante los primeros 30-60 minutos postintubación se intentaban mantener estos parámetros, siempre que las presiones y el grado de oxigenación del paciente lo permitiese. Transcurrido este tiempo, se extraía una gasometría arterial, en base a la cual se decidían las modificaciones oportunas. El objetivo consistía en conseguir una saturación periférica por encima del 92%, una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> igual o superior a 100 y una *presión plateau* inferior a 35 cmH<sub>2</sub>O.

En todos los casos se pautó analgesia con perfusión de fentanilo y sedación con perfusión de midazolam inicialmente. Si no se lograba un correcto nivel de sedación, se asociaba perfusión de propofol. El ritmo de cada perfusión se ajustaba según el nivel de interacción del paciente con el ventilador y del nivel de vigilia medido mediante la escala RASS, intentando mantener un nivel de entre -2 y -4. El objetivo de esta medicación era el alivio del dolor, la ansiedad, el estrés y, sobre todo, facilitar la aplicación de la ventilación mecánica artificial, así como para mantener un óptimo nivel de bienestar y de seguridad en nuestros pacientes. En los casos en los que no se

lograba un buen nivel de oxigenación y/o adaptación del paciente, se asociaba una perfusión de cisatracurio como relajante muscular, tras profundizar la sedación hasta un nivel de -5.

Si el paciente presentaba saturación menor del 92% y/o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferior a 100-150 tras la primera hora de VMI, se relajaba y se modificaba la relación inspiración/expiration a 1:1. Si la situación persistía, se procedía a colocar al paciente en posición decúbito prono durante 16-24 horas seguidas.

El proceso de destete respiratorio se iniciaba cuando el paciente alcanzaba una estabilidad gasométrica adecuada y la mantenía durante mínimo 24 horas. Se utilizaban los criterios estándar para iniciar la desconexión de la VMI, definidos por la presencia de todos los siguientes:

- Evidencia clínica de resolución de la enfermedad subyacente.
- Disminución o ausencia de aumento de los infiltrados alveolares bilaterales en la radiografía de tórax.
- Corrección de la hipoxemia arterial: PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg con FiO<sub>2</sub> ≤ 40% y PEEP ≤ 6 cmH<sub>2</sub>O.
- Ausencia de fiebre (> 38°C) o hipotermia (< 35°C).
- Hemoglobina sanguínea > 80 gramos por litro.
- Estabilidad hemodinámica.

Cuando el paciente cumplía todos los criterios anteriores y, de acuerdo con todo el equipo médico de la Unidad, se iniciaba el proceso de destete respiratorio. Como primer paso se suspendía la relajación muscular. Si durante mínimo 24 horas el paciente mantenía saturación periférica por encima del 94% con FiO<sub>2</sub> 0,4, se iniciaba la retirada paulatina de sedación. Si el paciente estaba doble sedado, se suspendía inicialmente el midazolam y posteriormente el propofol. Si el paciente se despertaba agitado y no se lograba alcanzar un adecuado grado de vigilia (RASS de entre -2 y 0), se pautaban neurolépticos y dexmedetomidina entre 0,2 microgramo por kilo y hora y 1,2 microgramo por kilo y hora, según la respuesta del paciente.

Una vez que se alcanzaba el RASS deseado, se cambiaba la modalidad *Volumen Control Regulado por Presión* por *Presión Soporte*, generalmente con un soporte de 12-10 cmH<sub>2</sub>O, manteniendo una PEEP igual o inferior a 8. El paciente se vigilaba estrechamente durante las siguientes horas o días, para detectar cualquier signo o síntoma que sugiriese mala tolerancia:

- Saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría < 92% con FiO<sub>2</sub> ≥ 0,4.
- Frecuencia respiratoria ≥ 35 rpm.

- Frecuencia cardíaca  $\geq 140$  o  $< 50$  lpm.
- Presión arterial sistólica  $> 200$  o  $< 70$  mmHg.
- Deterioro del nivel de conciencia o agitación.
- Signos clínicos de fatiga muscular respiratoria y/o aumento del trabajo respiratorio, como uso de musculatura respiratoria accesoria, movimiento paradójico de abdomen o retracción de los espacios intercostales.

Si el paciente presentaba cualquiera de los signos o síntomas descritos, se procedía a conectar de nuevo a la modalidad *Volumen Control Regulado por Presión*. Se dejaba descansar al paciente durante el resto del día y se intentaba de nuevo el modo *Presión Soporte* en unas horas o al día siguiente, según el estado clínico del paciente. Este bucle se repetía diariamente hasta lograr una correcta tolerancia al modo *Presión Soporte*.

Si, por el contrario, el paciente presentaba una buena evolución, manteniendo adecuada saturación periférica, eupneico, sin taquicardia ni hipertensión arterial y mantenía esta situación durante varias horas (el número exacto de horas necesarias se determinaba por el clínico responsable y el estado general del paciente, guiado por el grado de debilidad muscular adquirida en UCI), se procedía a la prueba de oxígeno en T. Ésta consiste en desconectar al paciente del ventilador y administrar oxigenoterapia convencional a través del tubo orotraqueal o la traqueostomía, vigilando que las constantes vitales del enfermo se mantengan estables. El tiempo de duración de la misma oscilaba entre 30 minutos y 2 horas aproximadamente. Si la tolerancia era buena, se realizaba una gasometría para confirmar que no existían alteraciones del pH por aumento ni por disminución de PaCO<sub>2</sub> y se procedía a extubar al paciente. Si éste no toleraba la prueba, se reconectaba (generalmente en modo *Presión Soporte*) y se repetía la prueba al día siguiente.

La VNI en el periodo postextubación se planteaba en tres escenarios clínicos diferentes<sup>456,457</sup>. El paciente que tras una extubación presentaban signos y síntomas de fracaso respiratorio con presencia de disnea, taquipnea y una gasometría arterial que mostraba hipoxemia y/o hipercapnia. En estos casos, a decisión del médico responsable, se podía utilizar VNI como tratamiento de la IRA postextubación con un protocolo similar de tratamiento (elección de interfaz y modo ventilatorios) al modo inicial, pero con menor nivel de presiones espiratorias. Por otro lado, la VNI podía utilizarse para facilitar el destete del ventilador en aquellos pacientes en los cuales fracasaba la prueba en T. Finalmente, el uso de la VNI podía realizarse de forma preventiva en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar IRA postextubación. En las dos últimas modalidades de uso de VNI en el paciente postextubado, se priorizaba el modo doble

nivel de presión sobre el uso de CPAP. La duración mínima en el caso de la VNI preventiva postextubación era de 12 a 24 horas, mientras que el tiempo de uso de VNI en el tratamiento de la IRA postextubación o como facilitadora del destete dependía de la evolución clínica del paciente. Los criterios para fracaso de la VNI postextubación eran similares a los criterios de fracaso de la VNI utilizada como primera línea de tratamiento.

La decisión de ONI, tanto en pacientes al ingreso en UCI o en aquellos casos de la toma de decisión durante su estancia en UCI, se tomaba en conjunto y de forma unánime entre todos los médicos que conformaban la Unidad, basándose en la patología previa del paciente, la evolución del mismo durante su estancia en la UCI y el estado que éste presentase en el momento de tomar dicha decisión, así como la previsión de futuro con respecto a la evolución del mismo. En estos casos, los pacientes permanecían con VNI hasta la mejoría del cuadro respiratorio o el fallecimiento del paciente.

Al inicio de la pandemia, debido al desconocimiento de los mecanismos de transmisión de la COVID19, la traqueostomía se postpuso hasta los 21 días de intubación orotraqueal. Tras los primeros meses, se retomó la práctica habitual de realizarla en torno a los 14 días de VMI. Se utilizaba la técnica percutánea o abierta según la fisionomía del paciente, así como la presencia o ausencia y la cantidad de vasos sanguíneos visualizados en la ecografía cervical realizada a pie de cama por personal médico de la Unidad.

### **3.6. Tratamiento farmacológico utilizado**

El tratamiento farmacológico de los pacientes analizados ha ido variando a medida que se iba definiendo la terapia óptima de la COVID-19 debido a la publicación de múltiples estudios controlados y aleatorizados. Durante las primeras olas, el tratamiento fue empírico determinado por consenso o experiencias de los diferentes grupos de trabajos o sociedades científicas implicadas en estos pacientes.

Todos los pacientes recibían tratamiento preventivo de la lesión erosiva gastroduodenal con pantoprazol intravenoso y de la enfermedad tromboembólica con enoxaparina a dosis convencionales o intermedias, dependiendo del momento del ingreso hospitalario. Los pacientes que, a pesar de dicha prevención, desarrollaron enfermedad tromboembólica, recibieron tratamiento con dosis plenas de enoxaparina, seguido de anticoagulación oral. A los pacientes que presentaban contraindicación para el tratamiento médico profiláctico de la enfermedad tromboembólica se les colocó dispositivos físicos en las extremidades inferiores. La

sospecha de infección bacteriana concomitante en el momento del ingreso en UCI motivaba el tratamiento con antibióticos, utilizándose los vigentes en los protocolos de actuación disponibles en el momento del ingreso. De la misma forma, el desarrollo de infección bacteriana o fúngica nosocomial conllevaba el uso de antibioterapia de amplio espectro.

Los tratamientos antivíricos e inmunomodulares utilizados al ingreso dependía de la evidencia científica disponible en cada momento, así como de la disponibilidad de los mismos. Sin embargo, el tratamiento con corticoides fue implementado desde el primer momento a todos los pacientes, exceptuando aquellos casos que presentasen una clara contraindicación para su uso. La pauta inicial de tratamiento que se utilizó fue de 20 miligramos al día de dexametasona intravenosa durante 5 días y 10 miligramos durante otros 5 días más<sup>458</sup>. La necesidad de corticoides a largo plazo se decidió por los médicos responsables de los pacientes, dependiendo de la evolución clínica, persistencia de hipoxemia y de los infiltrados pulmonares en las pruebas de imagen.

Todos los pacientes recibieron perfusión de fentanilo al inicio de la VNI. La dosis inicial era de 450 microgramos diluidos en 100 mililitros de suero fisiológico a pasar en 24 horas. Esta pauta se modificaba según la tolerancia del paciente a la VNI.

### **3.6. Variables analizadas**

Se han recogido de manera prospectiva y consecutiva variables demográficas, epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes incluidos en el estudio. Desde el ingreso, se han registrado las cifras tensionales, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación periférica medida mediante pulsioximetría y la temperatura corporal de manera horaria.

También fueron registradas aquellas variables relacionadas con el soporte respiratorio, incluyendo las horas de duración de la misma, las presiones programadas, la FiO<sub>2</sub> necesaria y el nivel de fugas. Por otro lado, se han recogido las complicaciones derivadas del uso de la VNI y las que se asocian al ingreso en UCI.

En lo relativo al fracaso de la VNI, se incluyeron las causas del mismo: empeoramiento o ausencia de mejoría de la hipoxia, aumento o ausencia de mejoría de la taquipnea o incapacidad para el manejo de secreciones.

Se solicitaron extracciones analíticas diarias, generalmente dos determinaciones cada 24 horas (a las 8 am y a las 18 pm), aunque el número de extracciones podía variar según el estado del

paciente y el momento evolutivo en el que éste se encontrase.

La gravedad de los pacientes se determinaba, además de por el grado de hipoxia y por la frecuencia respiratoria, con escalas como APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) [Anexo II], SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score II*) [Anexo III], SAPS III (*Simplified Acute Physiology Score III*) [Anexo IV] y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) [Anexo V]. Las dos primeras escalas se completan con los peores parámetros que presenta el paciente durante las 24 horas de ingreso en UCI iniciales, mientras que la escala SAPS III se realiza con los peores datos una hora previa y tras una hora de estancia en UCI, y el índice SOFA utiliza los peores parámetros recogidos a lo largo de todo el ingreso.

También se ha recogido la estancia en UCI y en el hospital, medida en días, y la mortalidad, tanto en UCI como hospitalaria.

El momento, día, mes y año del ingreso se ha recogido y se ha asignado a cada paciente a una de las olas de la pandemia<sup>459</sup>.

Esta recogida de datos se ha llevado a cabo de manera prospectiva. Los pacientes eran incluidos en la base de datos cuando ingresaban en la Unidad por insuficiencia respiratoria secundaria a COVID-19 y se pautaba de inicio soporte respiratorio con VNI, tanto en modo CPAP como en modo doble nivel de presión. Tras introducir sus variables, se borraba cualquier parámetro de identificación que pudiera relacionarse con el paciente, manteniendo así el anonimato en la base de datos, lo que permite su procesamiento.

### **3.6.1. Definición de las variables estudiadas**

Las variables seleccionadas e introducidas en la base de datos son las siguientes:

- **Ola.** Variable cualitativa politómica. Se refiere a la ola correspondiente en España en el momento de ingreso del paciente en la UCI. Las fechas que definen las 6 olas que han se han producido durante la pandemia han sido<sup>460</sup>:

**1ª Ola.** 11/03/2020 – 24/04/2020

**2ª Ola.** 13/08/2020 – 08/12/2020

**3ª Ola.** 24/12/2020 – 24/03/2021

**4ª Ola.** 06/04/2021 – 26/05/2021

**5ª Ola.** 09/07/2021 – 29/10/2021

**6ª Ola.** 09/11/2021 – 23/03/2022

- **Año de ingreso.** Variable cualitativa politómica. Se define como el año en el que el paciente ingresa en UCI.
- **Mes de ingreso.** Variable cualitativa politómica. Se define como el mes del año en el que el paciente ingresa en UCI.
- **Vacunación COVID-19.** Variable cualitativa politómica. Se define como haber recibido la vacuna contra el COVID-19 antes de su ingreso en UCI. De esta forma los pacientes se dividen en:
  - **Vacunación e inmunización completa:** si al paciente se le habían administrado todas las dosis disponibles en el momento de su ingreso y además la última dosis en los 5 meses previos al ingreso en UCI.
  - **Vacunación e inmunización incompleta:** si alguna de las dosis disponibles no había sido administrada o bien la última dosis recibida se había producido con un periodo de más de 5 meses o menos de 15 días entre la dosis y el ingreso en UCI.
  - **No Vacunado:** si no había recibido ninguna dosis.
- **Vacunación gripe.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber recibido o no la vacuna contra la gripe durante el periodo de un año previo al ingreso en UCI.
- **Hospital de referencia.** Variable cualitativa politómica. Se define como la pertenencia de un paciente a una de las áreas de salud de la Comunidad Autónoma de Murcia y del Hospital de referencia del que procede, según su domiciliación en el momento del ingreso.
- **Área geográfica.** Variable cualitativa politómica. Se define como el lugar de nacimiento del paciente. De esta forma los pacientes se han agrupado en originarios de España, Europa, Magreb, de la Región subsahariana y Sudamérica.
- **Institucionalizado.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como aquellos pacientes que, antes de la UCI, se encuentran ingresados en una institución (hospital o residencia) en la que residen, durante un tiempo determinado o indefinido.
- **Trabajador sociosanitario.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como cualquier profesional de la salud que posee la oportuna titulación oficial y trabaja en un centro sociosanitario en el momento del contagio.
- **Lugar de contagio.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el ámbito en el que el paciente se contagió de COVID-19. De esta forma, el contagio puede ser comunitario o nosocomial. El contagio nosocomial es el que se produce en el ámbito hospitalario en

un paciente ingresado en un hospital, con una prueba de diagnóstico negativa y cuyo motivo de ingreso no es patología respiratoria.

- **Género.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la condición masculina o femenina del paciente que cumple el criterio de inclusión.
- **Edad.** Variable cuantitativa continua. Se define como la edad del paciente que cumple el criterio de inclusión, medida en años.
- **Índice de Masa Corporal (IMC).** Variable cuantitativa continua. Se define como el Índice de Masa Corporal expresado en  $\text{kg}/\text{m}^2$  que se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros.
- **Obesidad.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia de un Índice de Masa Corporal mayor de  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ .
- **Antecedente de hipertensión arterial.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el diagnóstico, previo al ingreso en UCI, de hipertensión arterial.
- **Antecedente de dislipemia.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el diagnóstico, previo al ingreso en UCI, de dislipemia o alteración en los niveles de lípidos en sangre.
- **Antecedente de diabetes mellitus.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia del diagnóstico de diabetes mellitus, independientemente que sea del tipo 1 o 2, en un periodo de tiempo anterior al ingreso.
- **Tabaquismo activo.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como ser consumidor activo de tabaco en el momento del ingreso frente a no haber fumado nunca.
- **Exfumador.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber abandonado el hábito tabáquico antes de la fecha de ingreso en UCI.
- **Presencia de cáncer o neoplasia hematológica.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia de proceso neoplásico diagnosticado previamente al ingreso. Se acepta como patología englobada en esta definición la neoplasia de órgano sólido (diseminada o no), el linfoma, la leucemia o el mieloma múltiple o el síndrome mielodisplásico, independientemente del tipo o estadio en el que se encuentre.

- **Tipo de cáncer.** Variable cualitativa politómica. Diferencia el tipo de proceso neoplásico que presentan los pacientes incluidos en la variable anterior. Se divide en:
  - **TOS curado.** Tumor de órgano sólido considerado en remisión durante un periodo mínimo de 5 años previo al ingreso.
  - **TOS activo, diseminado o en tratamiento.** Tumor de órgano sólido con actividad neoplásica activa en el momento del ingreso en UCI, que presente células malignas en una parte del cuerpo distinta a su origen o que esté en tratamiento con quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia.
  - **Hematológico curado.** Neoplasia de origen hematológico considerada en remisión completa durante mínimo el último año previo al ingreso.
  - **Hematológico activo, en progresión o remisión parcial.** Neoplasia de origen hematológico que esté en tratamiento con quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia o cualquier tipo de fármaco monoclonal.
- **Enfermedad hematológica no maligna.** Variable cualitativa dicotómica. Se decide como que el paciente presente un diagnóstico de cualquier enfermedad hematológica considerada de carácter benigno previo al ingreso en UCI frente a no tenerla.
- **Anemia.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente presente diagnóstico de anemia (de cualquier tipo) en el momento del ingreso en UCI frente a no presentarlo. El nivel de hemoglobina para definir anemia es de 12 gr/dl en mujeres y 13 gr/dl en hombres.
- **Desorden autoinmune.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el diagnóstico de cualquier condición patológica en la cual el sistema inmunitario se convierta en agresor de los propios órganos y tejidos corporales sanos del individuo en cuestión.
- **Inmunodepresión previa al ingreso.** Variable cualitativa dicotómica. Se define por la presencia de cualquier causa (inmunosupresores, quimioterapia, radioterapia, corticoides, neoplasia maligna avanzada, etcétera) que produzca una disfunción del sistema inmunitario al enfrentarse a una infección.
- **Cardiopatía crónica.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el diagnóstico de cualquier tipo de enfermedad que afecte al corazón previamente al ingreso en UCI.

- **Fibrilación auricular.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el diagnóstico de este tipo de arritmia (ritmo auricular irregular) previo al ingreso, tanto si es paroxística como si se trata de un ritmo permanente.
- **Cardiopatía isquémica.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber sufrido algún evento isquémico anterior al ingreso frente a no haberlo sufrido nunca.
- **Insuficiencia cardíaca crónica.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber padecido alguna vez una descompensación cardíaca previamente al ingreso frente a no haberla padecido nunca.
- **Enfermedad respiratoria crónica.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber sido diagnosticado de cualquier patología respiratoria crónica previo al ingreso.
- **Antecedente de EPOC.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia del diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en un periodo de tiempo anterior al ingreso. Se acepta que el diagnóstico haya tenido lugar a raíz tanto de criterios clínicos o espirométricos.
- **Antecedente de asma.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia del diagnóstico de asma en un periodo de tiempo anterior al ingreso. Se acepta que el diagnóstico haya tenido lugar a raíz tanto de criterios clínicos como espirométricos.
- **Antecedente de SAHS.** Variable cualitativa dicotómica. Se acepta como la presencia del diagnóstico de Síndrome de Apnea-Hipoapnea del Sueño mediante polisomnografía en un periodo de tiempo anterior al ingreso. Se incluyen tanto aquellos pacientes que cumplen tratamiento con CPAP domiciliaria como los que no lo cumplen.
- **Disfunción renal previa al ingreso.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente presente un filtrado glomerular menor de 50 mililitros/minuto antes de su ingreso en UCI, independientemente del motivo o de si se trata de una disfunción renal aguda, crónica o crónica reagudizada.
- **Hepatopatía crónica.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico de patología hepática crónica previo al ingreso.
- **Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida de los pacientes que cumplen el criterio de inclusión. Se considera SIDA

cuando un paciente VIH presenta alguna enfermedad oportunista o alguna neoplasia relacionada con la infección por este virus.

- **Enfermedad neurológica.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico de enfermedad neurológica crónica previo al ingreso.
- **Enfermedad psiquiátrica.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico de enfermedad psiquiátrica previo al ingreso y que el paciente haya recibido algún tipo de tratamiento médico en consecuencia.
- **Hipotiroidismo.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el diagnóstico previo al ingreso que deriva de una reducida actividad de la glándula tiroidea, no produciendo suficiente hormona tiroidea.
- **Hiperuricemia.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el diagnóstico de ácido úrico elevado en sangre previo al ingreso, tanto si esta elevación es sintomática como si no lo es.
- **Índice de Charlson.** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años basado en la edad del paciente y en sus comorbilidades, que se resumen en 19 ítems: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, patología del tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, patología hepática leve, patología hepática moderada o grave, diabetes, diabetes con lesión orgánica, hemiplejía, patología renal (moderada o grave), neoplasia, leucemia, linfoma maligno, metástasis sólida y SIDA.
- **Presencia de Orden de No Intubación (ONI).** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia al ingreso o durante su estancia hospitalaria de una Orden de No Intubación, es decir, el paciente es candidato a los tratamientos que le ofrezca la UCI excepto a la intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica.
- **Causa de Orden de No Intubación.** Variable cualitativa no dicotómica. Diferencia el motivo por el que se establece la ONI. Se divide en: enfermedad hematológica, cáncer diseminado, SIDA, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad neurológica crónica, discapacidad muscular grave y edad avanzada con limitación de la actividad física y/o psíquica.

- **Glucemia al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de glucosa en la sangre del paciente medido en miligramos/decilitro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Urea al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de urea en la sangre del paciente medido en miligramos/decilitro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Creatinina al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de creatinina en la sangre del paciente medido en miligramos/decilitro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Leucocitos al ingreso.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el recuento total de leucocitos en la sangre del paciente. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Linfocitos al ingreso.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el nivel de linfocitos en la sangre del paciente. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Hemoglobina al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de hemoglobina en la sangre del paciente medido en gramos/decilitro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Plaquetas al ingreso.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el recuento plaquetario presente en la sangre del paciente. Se recoge en dos momentos:

- Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Actividad de protrombina al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como la actividad de protrombina presente en la sangre del paciente medida en porcentaje. Se recoge en dos momentos:
- Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **TTPa al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el tiempo de tromboplastina parcial activado en la sangre del paciente. Se recoge en dos momentos:
- Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Dímero D al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de Dímero D en la sangre del paciente medido en microgramos por mililitro. Se recoge en dos momentos:
- Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Fibrinógeno al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de fibrinógeno en la sangre del paciente medido en miligramos/decilitro. Se recoge en dos momentos:
- Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Procalcitonina al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de procalcitonina en la sangre del paciente medido en nanogramos/mililitro. Se recoge en dos momentos:
- Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.

- **Proteína C reactiva (PC-R) al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de proteína C reactiva en la sangre del paciente medido en miligramos/decilitro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **LDH al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de glucosa en la sangre del paciente medido en miligramos/decilitro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Ferritina al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de ferritina en la sangre del paciente medido en nanogramos/mililitro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Troponina al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de troponina (marcador de daño miocárdico) en la sangre del paciente medido en nanogramos/litro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Interleucina-6 al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de interleucina-6 (marcador inflamatorio) en la sangre del paciente medido en picogramos/mililitro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Albúmina al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de albúmina en la sangre del paciente medido en gramos/decilitro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.

- **GOT al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de glutamato – oxalacetato transaminasa en la sangre del paciente medido en unidades/litro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **GPT al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de glutamato – piruvato transaminasa en la sangre del paciente medido en unidades/litro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **FA al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de fosfatasa alcalina en la sangre del paciente medido en unidades/litro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Sodio al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de sodio en la sangre del paciente medido en miliequivalentes/litro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **Potasio al ingreso.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de potasio en la sangre del paciente medido en miliequivalentes/litro. Se recoge en dos momentos:
  - Al ingreso en el hospital.
  - Al ingreso en UCI.
- **IECA.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente estuviera tomando inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina previamente a su ingreso en UCI.
- **ARA II.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente estuviera tomando antagonistas del receptor de la angiotensina previamente a su ingreso en UCI.

- **AINEs.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente estuviera tomando inhibidores antiinflamatorios no esteroideos de manera crónica previamente a su ingreso en UCI.
- **Anticoagulación.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente estuviera algún fármaco anticoagulante previamente a su ingreso en UCI.
- **Estatinas.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente estuviera tomando estatinas previamente a su ingreso en UCI.
- **Corticoides.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente estuviera tomando corticoterapia de manera crónica previamente a su ingreso en UCI.
- **Cloroquina.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente estuviera tomando cloroquina previamente a su ingreso en UCI.
- **Consulta previa.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber acudido a Urgencias de algún hospital por clínica respiratoria durante la semana previa a su ingreso en UCI.
- **Lugar de consulta.** Variable cualitativa dicotómica. Se define por el servicio clínico donde el paciente hubiera sido consultado, bien de urgencias o bien de planta, y éste no hubiera sido aceptado para ingreso o bien fuera dado de alta si hubiera estado ingresado en planta.
- **Corticoterapia previa para COVID-19.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el estar recibiendo tratamiento corticoide en domicilio, antes del ingreso hospitalario, para síntomas relacionados con COVID-19.
- **Procedencia.** Variable cualitativa politómica. Se define como el lugar desde el que ingresa el paciente a la UCI. Se divide en: Urgencias, planta hospitalaria del Hospital Morales Meseguer u planta hospitalaria de otro hospital.
- **Modo de oxigenación previo al ingreso en UCI.** Variable cualitativa no dicotómica. Se define como el soporte respiratorio que estuviera llevando el paciente al ser consultado para su ingreso en UCI y se divide en: oxigenoterapia de bajo flujo, OAF, CPAP y VNI.
- **Corticoterapia hospitalaria.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente estuviera tomando tratamiento con corticoides por clínica respiratoria aguda

relacionada con el COVID una vez ingresado en el hospital, antes de ser ingresado en UCI.

- **Días de síntomas a ingreso hospitalario.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que transcurre desde que el paciente presenta el primer síntoma respiratorio relacionado con COVID-19 hasta que ingresa en el hospital.
- **Días de síntomas a ingreso UCI.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que transcurre desde que el paciente presenta el primer síntoma respiratorio relacionado con COVID-19 hasta que ingresa en UCI.
- **Fiebre.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber termometrado una temperatura corporal igual o superior a 38°C previamente al ingreso en UCI.
- **Disnea.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente refiera sensación subjetiva de falta de aire previamente al ingreso en UCI.
- **Tos.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber presentado tos previamente al ingreso en UCI.
- **Expectoración.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como expectorar o aumento de la expectoración habitual previamente al ingreso en UCI.
- **Cefalea.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como sufrir dolor de cabeza previamente al ingreso en UCI.
- **Diarrea.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente presente un aumento en su número de deposiciones previamente al ingreso en UCI.
- **Rinorrea.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente presente descarga de una secreción mucosa, serosa o purulenta por las narinas previamente al ingreso en UCI.
- **Hemoptisis.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como expectoración de sangre proveniente del árbol traqueobronquial previamente al ingreso en UCI.
- **Ageusia.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la pérdida o disminución del sentido del gusto previamente al ingreso en UCI.

- **Náuseas/vómitos.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar náuseas o vómitos, de cualquier contenido, previamente al ingreso en UCI.
- **Hiporexia.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como trastorno alimenticio que consiste en la pérdida parcial del apetito previamente al ingreso en UCI.
- **Dolor abdominal.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como sufrir dolor abdominal previamente al ingreso en UCI.
- **Anosmia.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la pérdida o disminución del sentido del olfato previamente al ingreso en UCI.
- **Alteración conductual.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente presente alteraciones en su comportamiento habitual previamente al ingreso en UCI.
- **Anorexia.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como trastorno alimenticio que consiste en la pérdida total del apetito, originando una negativa del sujeto a ingerir alimentos, previamente al ingreso en UCI.
- **Astenia.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como estado de sensación subjetiva de cansancio, debilidad y agotamiento general, tanto físico como psíquico, previamente al ingreso en UCI.
- **Síntomas urinarios.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar cualquier tipo de síntoma urinario previamente al ingreso en UCI.
- **Odinofagia.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como sufrir dolor de garganta previamente al ingreso en UCI.
- **Malestar general.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como sensación subjetiva de *discomfort* previamente al ingreso en UCI.
- **Mareo.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como que el paciente presente una sensación desagradable de inestabilidad previamente al ingreso en UCI.
- **Dolor torácico.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar dolor en la región torácica previamente al ingreso en UCI.

- **Dolor anginoso.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar dolor centro torácico o en hemitórax izquierdo sugestivo de patología cardíaca previamente al ingreso en UCI.
- **Síncope.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como pérdida de conocimiento de corta duración y con recuperación espontánea.
- **Artralgias.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como sensación subjetiva de dolor en una o varias articulaciones o agudización de un dolor previo previamente al ingreso en UCI.
- **Mialgias.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como sensación subjetiva de dolor en uno o varios músculos o agudización de un dolor previo previamente al ingreso en UCI.
- **Alteración de consciencia.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como alteración del nivel de consciencia previamente al ingreso en UCI.
- **Temperatura máxima.** Variable cuantitativa continua. Se define como la temperatura corporal máxima termometrada previamente al ingreso en UCI.
- **Derrame pleural.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia de derrame pleural, independientemente de la cuantía del mismo, en las pruebas de imagen en el momento del diagnóstico de infección por COVID-19.
- **Empiema.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia de empiema, independientemente de la cuantía en el momento del diagnóstico de infección por COVID-19.
- **Modo de oxigenación inicial en UCI.** Variable cualitativa politómica. Se define como el soporte respiratorio que recibe el paciente cuando ingresa en UCI. Se divide en OAF, CPAP o BiPAP.
- **APACHE II.** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de gravedad basado en los peores valores hemodinámicos y analíticos de un paciente a lo largo de las primeras 24 horas de estancia en una UCI, añadiendo parámetros de la salud previa del paciente y datos demográficos como la edad. Con estos parámetros, y dependiendo de la desviación de cada uno de los datos respecto a la normalidad, permite evaluar, mediante

una ecuación logística, la probabilidad de muerte del enfermo en el episodio actual, siempre desde el punto de vista estadístico.

- **SAPS II.** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de la gravedad basado en los peores valores hemodinámicos y analíticos de un paciente a lo largo de las 24 horas iniciales de ingreso en una UCI. Engloba los siguientes ítems: modo de admisión en UCI, cáncer metastásico, neoplasia de origen hematológico, SIDA, nivel de conciencia según la escala de Glasgow, edad, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, temperatura, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (presión arterial de oxígeno/FiO<sub>2</sub>), diuresis en 24 horas, urea, leucocitos, potasio, sodio, bicarbonato y bilirrubina.
- **SAPS III.** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de la gravedad basado en la situación previa del enfermo, la causa de su ingreso y el tipo de patología que ha ocasionado dicho ingreso, así como su estado fisiológico durante el periodo entre la hora previa hasta la primera hora de estancia en la UCI.
- **Shock al inicio de VNI.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia de hipotensión con elevación del lactato sérico y signos/síntomas de hipoperfusión tisular al instaurar la VNI, precisando el inicio de soporte vasoactivo para mantener una adecuada presión arterial media.
- **Necesidad de noradrenalina.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la necesidad de perfundir noradrenalina para mantener la perfusión tisular en cualquier momento de la estancia en UCI
- **Momento de inicio de noradrenalina.** Variable cualitativa politómica. Se divide en: al ingreso, tras intubación orotraqueal, durante la estancia por sobreinfección o durante el desarrollo de delirio y necesidad de sedación.
- **SOFA al ingreso.** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de la gravedad del paciente mediante la evaluación de la disfunción multiorgánica. Mediante este índice se valoran 6 sistemas orgánicos: respiratorio, hemodinámico, renal, hepático, hematológico y neurológico. Para ello incluye los siguientes ítems: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (presión arterial de oxígeno/FiO<sub>2</sub>), creatinina, diuresis, bilirrubina, presión arterial media, plaquetas, nivel de conciencia según la Escala de Coma de Glasgow y necesidad de uso de drogas vasoactivas. Cada uno de los ítems descritos recibe una puntuación del 0 (normal)

a 4 (gravedad máxima). La medición del SOFA se hace de forma diaria, y se ha analizado en 3 momentos:

- **SOFA inicial:** el nivel SOFA en el primer día de estancia en UCI
- **SOFA máximo durante la VNI:** el peor nivel de SOFA obtenido mientras el paciente recibe soporte respiratorio con VNI.
- **SOFA máximo UCI:** el peor nivel de SOFA obtenido durante su estancia en la UCI.
- **Órganos afectados VNI.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de órganos que presentan un deterioro durante el tratamiento con VNI según la escala SOFA.
- **Órganos afectados UCI.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de órganos que presentan un deterioro durante el ingreso del paciente en la UCI según la escala SOFA.
- **IOT tras fracaso VNI como primera opción o tras OAF.** Variable cuantitativa discreta. Se define como precisar intubación orotraqueal tras recibir soporte respiratorio con VNI como primera opción o VNI tras el fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo.
- **Gravedad radiológica inicial.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la afectación radiológica (presencia de infiltrados) en los 4 cuadrantes pulmonares resultantes de trazar una línea imaginaria horizontal que cruza los hilios pulmonares al ingreso en el hospital. De esta forma los pacientes se dividen en afectación radiográfica inicial leve (afectación de 1 o 2 cuadrantes) y grave (afectación de 3 o 4 cuadrantes).
- **Evolución radiográfica en las primeras 24-48 horas.** Variable cualitativa no dicotómica. Se define como la evolución radiológica que muestra el paciente durante las primeras 48 horas de estancia en UCI. De esta forma los pacientes se dividen en: empeoramiento (aumento de los infiltrados pulmonares en tamaño o condensación), estabilización (imagen radiográfica sin modificación) o mejoría (disminución de los infiltrados en tamaño o condensación). La asignación de este ítem a cada paciente se realizaba evaluando el informe emitido por el especialista en radiodiagnóstico.
- **TC en UCI.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber realizado un TC durante la estancia del paciente en UCI.

- **TC en hospital.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber realizado un TC durante la estancia hospitalaria.
- **TEP en TC.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como visualizar un tromboembolismo pulmonar, independientemente del territorio afectado, en TC realizado durante la estancia en UCI o en planta hospitalaria, antes o después del ingreso en UCI.
- **Glasgow.** Variable cuantitativa discreta. Se trata de una escala de aplicación neurológica que permite medir el nivel de conciencia del paciente. Evalúa tres parámetros: la capacidad de apertura ocular, la reacción motora y la capacidad verbal [Anexo V]. La variable se analiza en dos momentos de la terapia:
  - Al inicio de la VNI.
  - A la hora del inicio de la VNI.
- **Lactato.** Variable cuantitativa continua. Se define como la cantidad de lactato presente en la sangre del paciente medido en milimoles por litro. La variable se analiza en dos momentos de la terapia:
  - Al inicio de la VNI.
  - A la hora del inicio de la VNI.
- **Frecuencia cardiaca.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de veces que late el corazón del paciente cada minuto. La variable se analiza en dos momentos de la terapia:
  - Al inicio de la VNI.
  - A la hora del inicio de la VNI.
- **Presión arterial sistólica.** Variable cuantitativa continua. Se define como la presión intravascular que se origina cuando el corazón se contrae. La variable se analiza en dos momentos de la terapia:
  - Al inicio de la VNI.
  - A la hora del inicio de la VNI.
- **Presión arterial media.** Variable cuantitativa continua. Se define como el valor obtenido al multiplicar la presión arterial sistólica por dos veces la presión arterial diastólica y dividir el valor obtenido entre tres  $[(PAS \times (PAD \times 2)) / 3]$ . La variable se analiza en dos momentos de la terapia:

- Al inicio de la VNI.
  - A la hora del inicio de la VNI.
- **Frecuencia respiratoria.** Variable cuantitativa discreta. Se define por el número de veces que respira el paciente cada minuto. La variable se analiza en dos momentos de la terapia:
- Al inicio de la VNI.
  - A la hora del inicio de la VNI.
- **pH.** Variable cuantitativa continua. Se define como la cantidad de hidrogeniones en sangre arterial o venosa medida en moles y expresada como logaritmo decimal. La variable se analiza en dos momentos de la terapia:
- Al inicio de la VNI.
  - A la hora del inicio de la VNI.
- **PaCO<sub>2</sub>.** Variable cuantitativa continua. Se define como la presión arterial de dióxido de carbono en sangre y se mide en milímetros de mercurio. La variable se analiza en dos momentos de la terapia:
- Al inicio de la VNI.
  - A la hora del inicio de la VNI.
- **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.** Variable cuantitativa continua. Se define como el valor obtenido al dividir la presión arterial de oxígeno en sangre y la fracción inspirada de oxígeno. La variable se analiza en dos momentos de la terapia:
- Al inicio de a VNI.
  - A la hora del inicio de la VNI.
- **Bicarbonato sérico.** Variable cuantitativa continua. Se define como la cantidad de bicarbonato en sangre (arterial o venosa) en miliequivalentes por litro. La variable se analiza en dos momentos de la terapia:
- Al inicio de la VNI.
  - A la hora del inicio de la VNI.
- **HACOR a la hora de VNI.** Variable cuantitativa discreta. Escala diseñada para predecir el fracaso de la VNI, definido como la necesidad de intubación orotraqueal tras el manejo inicial con VNI. Incluye los siguientes ítems: frecuencia cardíaca, pH, puntuación en la Escala de Coma de Glasgow, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y frecuencia respiratoria.

- **Tipo de respirador.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el tipo de respirador utilizado en el paciente. En este trabajo se han utilizado el Ventilador Vision y el V60.
- **Modo inicial.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el modo de soporte respiratorio elegido al inicio de la VNI, CPAP o BiPAP.
- **Modo final.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el modo de soporte respiratorio al final de la VNI, CPAP o BiPAP.
- **Interfaz inicial.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el tipo de interfaz elegido al inicio de la VNI. Se han utilizado la mascarilla oronasal y la mascarilla totalface.
- **Interfaz final.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el tipo de interfaz utilizado al final de la terapia, la mascarilla oronasal, la mascarilla totalface o la infranasal.
- **EPAP.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la presión positiva pautaada para ser administrada por la VNI al final de la espiración del paciente. Se mide en milímetros de mercurio. Este valor se analiza en dos momentos de la terapia:
  - EPAP al inicio: EPAP administrada cuando se instaura la VNI.
  - EPAP máxima: nivel de EPAP más elevada pautaada durante la VNI.
- **IPAP.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la presión positiva pautaada para ser administrada por la VNI durante la inspiración del paciente. Se mide en milímetros de mercurio. Este valor se analiza en dos momentos de la terapia:
  - IPAP al inicio: IPAP administrada cuando se instaura la VNI.
  - IPAP máxima: nivel de IPAP más elevada alta pautaada durante la VNI.
- **Nivel de presión positiva continua en CPAP.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la presión positiva pautaada para ser administrada por la VNI de forma continua en el modo CPAP. Se mide en cmH<sub>2</sub>O. Este valor se analiza en dos momentos de la terapia:
  - Nivel de presión continua al inicio: presión positiva continua administrada cuando se instaura la VNI.
  - Nivel de presión continua máxima: presión positiva continua más elevada pautaada durante la VNI.
- **FiO<sub>2</sub>.** Variable cuantitativa continua. Se define como la fracción inspirada de oxígeno medida en tanto por ciento. En el análisis se selecciona la FiO<sub>2</sub> en dos momentos distintos:
  - FiO<sub>2</sub> al inicio: FiO<sub>2</sub> administrada durante la primera hora de VNI.
  - FiO<sub>2</sub> máxima: FiO<sub>2</sub> más alta administrada durante la VNI.
- **Fugas mínimas.** Variable cuantitativa continua. Se define como el mínimo de fugas documentado durante el tratamiento con VNI. Se mide en litros por minuto.

- **Media del valor de fugas.** Variable cuantitativa continua. Se define como la media obtenida entre todas las fugas anotadas en cada uno de los pacientes tratados con VNI.
- **Días VNI.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que el paciente ha recibido VNI como soporte respiratorio inicial.
- **Horas VNI.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de horas que el paciente ha recibido VNI como soporte respiratorio inicial.
- **Días VNI a destete.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que el paciente lleva VNI de forma continua desde su ingreso en UCI hasta la primera desconexión de la misma.
- **Complicaciones VNI.** Variable cualitativa dicotómica. Se define por la aparición o no de complicaciones derivadas del empleo de la VNI. Las posibles complicaciones asociadas a VNI se clasifican como variables cualitativas dicotómicas:
  - Hinchazón de parótida: aumento del tamaño de dicha glándula por compresión de las sujeciones de la VNI a la cabeza del paciente.
  - Lesión nasofrontal: lesiones cutáneas (erosiones, úlceras, etcétera) secundarias a la presión que ejerce la interfaz sobre las zonas de apoyo.
  - Irritación ocular: enrojecimiento, prurito, lagrimeo o molestia ocular que se produce en el paciente durante el uso de la VNI y no tiene otra causa que lo justifique.
  - Distensión gástrica: acúmulo de aire en la cámara gástrica, bien se objetive a raíz de un aumento en el perímetro abdominal del paciente o como una sensación de malestar y distensión del mismo o en una radiografía simple de abdomen.
  - Vómito: salida de material de contenido gástrico a través de la cavidad oral del paciente durante la VNI.
  - Barotrauma: aire en cavidad pleural (neumotórax) y/o en mediastino (neumomediastino), con o sin repercusión clínica.
  - Neumonía: infiltrado pulmonar localizado en alguna región determinada, que no cambia de lugar, y que se acompaña de clínica sugestiva de proceso infeccioso.
  - Claustrofobia: sensación de agobio secundaria a la VNI que experimenta el paciente durante su uso.
  - Intolerancia total: incapacidad del paciente para tolerar el tratamiento con VNI, ocasionando el cese del mismo.
  - Broncoaspiración: entrada de dicho material de contenido gástrico al aparato respiratorio inferior a través de la vía aérea superior.

- Tapón mucoso faríngeo: acúmulo de secreciones a nivel faríngeo.
- **Fracaso de la VNI**. Variable cualitativa dicotómica. Se define como la necesidad de intubación endotraqueal o muerte en UCI.
- **IOT tras fracaso VNI**. Variable cuantitativa dicotómica. Se define como precisar intubación orotraqueal tras recibir soporte respiratorio con VNI.
- **Días VNI a IOT**. Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que el paciente precisa soporte respiratorio con VNI continua desde que ingresa en UCI hasta que se procede a intubación orotraqueal.
- **Motivo IOT**. Variable cualitativa no dicotómica. Se define como el motivo por el que el paciente precisa conexión a VM tras fracaso de la VNI como primera opción y se divide en: IRA, shock, coma estructural o IRA con delirio muy grave asociado.
- **Germen al ingreso**. Variable cualitativa dicotómica. Se define por el aislamiento, con cualquier método de detección, al ingreso en UCI, de cualquier germen que no sea COVID-19.
- **Infección nosocomial**. Variable cualitativa dicotómica. Se define como el desarrollo de una infección nosocomial durante la estancia en UCI.
- **Bacteriemia por catéter/primaria**. Variable cualitativa dicotómica. Se define el aislamiento de un germen en hemocultivos y en punta de catéter (bacteriemia relacionada con catéter) o sin foco claro (bacteriemia primaria) durante la estancia en UCI.
- **Neumonía nosocomial**. Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar o no un infiltrado sugestivo de sobreinfección respiratoria distinto a los infiltrados sugestivos de infección de COVID-19, junto a clínica infecciosa e incremento de reactantes de fase aguda, independientemente del aislamiento de germen. Se precisa que aparezca, al menos 48 horas, tras el ingreso hospitalario y en el paciente no intubado.
- **Neumonía asociada a ventilación mecánica NAVM**. Variable cualitativa dicotómica. Se define igual que la neumonía nosocomial, pero en pacientes que han sido intubados, al menos 48 horas previa al desarrollo de la complicación.

- ***Infección tracto urinario nosocomial.*** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el aislamiento en un urocultivo cualquier germen durante la estancia hospitalaria junto a clínica compatible con infección.
- ***Aislamiento de bacterias gram positivas en hemocultivos.*** Variable cualitativa dicotómica. Se define como aislar un coco gram positivo en hemocultivos, considerado no infectante.
- ***Colonización levaduras.*** Variable cualitativa dicotómica. Presencia de levaduras en más de una localización no estéril.
- ***Úlcera sacra infectada.*** Variable cualitativa dicotómica. Se define como aislar o no cualquier germen en una muestra de tejido obtenida de una úlcera sacra.
- ***Traqueobronquitis.*** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar clínica de infección respiratoria sin que exista consolidación asociada.
- ***Síndrome febril tratado con antibióticos.*** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar o no elevación de la temperatura corporal por encima de los 37,5°C, que ha motivado la toma de muestras orgánicas y la administración de antibioterapia.
- ***Catéter venoso central.*** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber sido portador de una vía central (yugular, subclavia, femoral o de acceso periférico) frente a no serlo.
- ***Catéter radial.*** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber sido portador de un catéter arterial (femoral o radial) frente a no serlo.
- ***Sonda vesical.*** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber sido portador de un sondaje vesical frente a no serlo.
- ***Terapia de reemplazo renal.*** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber precisado técnicas de depuración renal continua frente a no precisarlo.
- ***NPT.*** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber sido o no nutrido mediante vía parenteral.
- ***NE.*** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber sido o no nutrido mediante vía enteral.

- **Antibiótico.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como recibir o no tratamiento con antibioterapia durante la estancia en UCI.
- **Lopinavir/Ritonavir.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como recibir o no Lopinavir/Ritonavir durante la estancia en UCI.
- **Otro antivírico.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como recibir o no tratamiento con cualquier antivírico distinto al Lopinavir/Ritonavir durante la estancia en UCI.
- **Baricitinib.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como recibir o no Baricitinib durante la estancia en UCI.
- **Cloroquina.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como recibir o no Cloroquina durante la estancia en UCI.
- **Interferon.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como recibir o no interferon durante la estancia en UCI.
- **Tocilizumab.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como recibir o no tocilizumab durante la estancia en UCI.
- **Anakinra.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como recibir o no anakinra durante la estancia en UCI.
- **Corticoides.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como recibir o no corticoterapia durante la estancia en UCI.
- **N – Acetilcisteína.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como recibir o no N – acetilcisteína durante la estancia en UCI.
- **Opiáceos programados.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como recibir o no opioides de manera programada durante la estancia en UCI.
- **SDRA.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como desarrollar imágenes radiológicas y criterios clínicos y analíticos compatibles con el síndrome de distrés respiratorio agudo frente a no desarrollarlos.
- **Grado de severidad SDRA.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar criterios de SDRA moderado (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de entre 200 y 101) o grave (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor o igual de 100).

- **Hemorragia grave.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar cualquier hemorragia aguda que condiciona deterioro hemodinámico y precise soporte transfusional frente a no presentarla.
- **Transfusión.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como precisar transfusión de algún hemoderivado, con o sin evidencia de sangrado, frente a no precisarla.
- **PCR no esperada.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar parada cardiorrespiratoria de manera súbita.
- **Neumotórax iatrogénico.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la salida o no de aire a la cavidad pleural secundariamente a alguna técnica o tratamiento ventilatorio llevada a cabo por el personal sanitario.
- **Salida accidental drenajes.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la retirada no intencionada de un drenaje torácico.
- **Reacción pancreática.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la elevación de los marcadores de función pancreática (amilasa y/o lipasa) sin clínica acompañante.
- **Neumotórax espontáneo.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la salida de aire a la cavidad pleural sin ningún evento desencadenante y durante la respiración espontánea.
- **Fallo renal agudo.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia de una elevación aguda de las cifras de creatinina por encima de los valores predeterminados como normales según el laboratorio en un paciente con cifras previas dentro de los parámetros de normalidad.
- **Delirio.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la aparición de alteraciones de la conciencia y de las funciones cognitivas.
- **Debilidad adquirida.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar un deterioro funcional muscular caracterizado por pérdida de fuerza y de reflejos osteotendinosos con respecto al estado que tenía el paciente a su ingreso en UCI.
- **Hiperglucemia.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar en dos o más tomas al día una glucemia mayor de 180 mg/dl frente a no presentarla.

- **Hipertrigliceridemia.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar valores de triglicéridos por encima del límite superior de la normalidad frente a tenerlos en rango.
- **Peritonitis por colitis isquémica.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como sufrir una peritonitis secundaria a una perforación del colon por isquemia.
- **TEP.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar tromboembolismo pulmonar, bien de ramas principales, segmentarias o subsegmentarias, documentado por angioTC.
- **Elevación de troponina I.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar una alteración de los niveles de los marcadores de daño miocárdico durante el ingreso en UCI.
- **Trombosis venosa de miembros inferiores.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar un trombo en alguna vena de los miembros inferiores documentado mediante eco–doppler.
- **Accidente cerebrovascular (ACV).** Variable cualitativa dicotómica. Se define como sufrir un accidente vascular cerebral, confirmado mediante prueba de imagen.
- **Fibrilación auricular.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como documentar este tipo de arritmia en un electrocardiograma en paciente que previamente presentaba ritmo sinusal.
- **Úlcera sacra.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar una úlcera por decúbito en la zona sacra.
- **Ataque de pánico.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como sufrir un ataque de pánico durante el ingreso en UCI.
- **Aftas orales.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar úlceras en la mucosa oral.
- **CID.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como cumplir criterios diagnósticos de coagulación intravascular diseminada.
- **Situación hiperosmolar.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como cumplir o no criterios diagnósticos de medio interno hiperosmolar.

- **Tormenta eléctrica.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia de múltiples episodios arrítmicos ventriculares de difícil control.
- **Síndrome de privación.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como presentar clínica de síndrome de abstinencia a opioides.
- **Íleo adinámico.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como sufrir íleo paralítico sin causa obstructiva.
- **Prono durante IOT.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como precisar o no posición de prono durante el periodo de conexión a VMI.
- **Traqueotomizado.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como precisar traqueostomía durante el periodo de conexión a VMI.
- **Sedado con midazolam.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber recibido sedación con midazolam en perfusión continua.
- **Sedado con propofol.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber recibido sedación con propofol en perfusión continua.
- **Relajado con cisatracurio.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como haber recibido cisatracurio en perfusión continua durante algún periodo mientras que el paciente ha permanecido intubado.
- **Motivo VNI tras VMI.** Variable cualitativa no dicotómica. Se define como el motivo por el que el paciente precisa soporte respiratorio con VNI tras la extubación y se divide en: insuficiencia respiratoria aguda, facilitadora y preventiva.
- **Días VNI postextubación.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que el paciente precisa soporte respiratorio con VNI tras la extubación.
- **Horas VNI postextubación.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de horas que el paciente precisa soporte respiratorio con VNI tras la extubación.
- **Días VMI previa.** Variable cuantitativa discreta. Se define como los días en VMI antes de ser extubado y recibir VNI postextubación.

- **Evolución tras IOT.** Variable cualitativa no dicotómica. Se define como qué le sucede al paciente tras retirar la VMI y se divide en: extubado con VNI, extubado sin VNI o fallecido.
- **Muerte en UCI.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el fallecimiento durante la estancia en UCI.
- **Muerte en hospital.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el fallecimiento durante la estancia en hospital.
- **Reingreso UCI.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la necesidad de ingreso en UCI tras ser dado de alta a planta y sin haber sido de alta a domicilio.
- **Estancia en UCI.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la suma del total de días completos que un paciente está ingresado en la UCI.
- **Estancia hospitalaria.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la suma del total de días completos que un paciente está ingresado en el hospital.

### 3.7. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan, según su distribución paramétrica o no paramétrica, como medias  $\pm$  desviación estándar, mediana y rango intercuartil (primer y tercer cuartil). Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas y relativas.

En el análisis univariante, para analizar la relación entre dos variables categóricas se ha realizado mediante la prueba  $Ji^2$  de Pearson o la prueba exacta de Fisher.

Para identificar variables con distribución normal, se ha utilizado la prueba de Kolmogorov-Smirnow, y cuando esto se cumplía, la comparación entre una variable cualitativa de dos opciones y una cuantitativa se realizaba mediante la prueba de T de Student para datos independientes. De igual forma, se aplicaba una prueba de comparación de medias apareadas para comparar las variables durante la evolución de los pacientes. Para comparar las variables sin distribución normal se utilizaron pruebas no paramétricas: prueba de Mann-Whitney para datos independientes y Wilcoxon para datos apareados.

Además, las variables que fueron significativas en el modelo univariante, las consideradas fundamentales o las detectadas en estudios previos como predictores independientes para evolución hospitalaria de los pacientes, fueron incluidas en un modelo de regresión logística. De esta forma, fueron calculadas las odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al

95%.

El análisis de propensión apareado ha sido realizado para comparar a los pacientes según el modo ventilatorio utilizado inicialmente: CPAP o BiPAP. Se ha utilizado el modelo “*nearest-neighbor*” sin reemplazamiento, con una ratio de pacientes de 1:1 entre los dos grupos analizados. Cada paciente tratado con doble nivel de presión fue apareado con un paciente tratado con CPAP. Las variables utilizadas para ello fueron: edad, género, presencia de SDRA, índice SAPS II, índice SOFA inicial, índice de Comorbilidad de Charlson, ratio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> basal, frecuencia respiratoria basal, localización del paciente antes del ingreso en UCI, y la presencia de ONI. Una amplitud de 0,1 puntos en la desviación estándar del logit del índice de propensión fue utilizado para el apareamiento de las variables. Para determinar la efectividad del apareamiento mediante índice de propensión para controlar las diferencias entre los dos grupos de pacientes, se calcularon las diferencias de media estandarizadas (DMS) para cada variable. Una DMS menor del 10% indicaba un apareado exitoso entre los dos grupos. La comparación entre las variables de los dos grupos apareados se realizó mediante la utilización de la prueba t de Student de comparación de medias apareadas o la prueba de Wilcoxon, para los datos cuantitativos, y la prueba de McNemar para variables categóricas.

Todos los análisis se han realizado mediante contraste bilateral y se han considerado significativos los valores de p igual o menor de 0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 27.0 (IBM, Armonk, NY) y R versión 3.4.0 (Copyright 2017 The R Foundation for Statistical Computing Platform).



---

## **4. RESULTADOS**

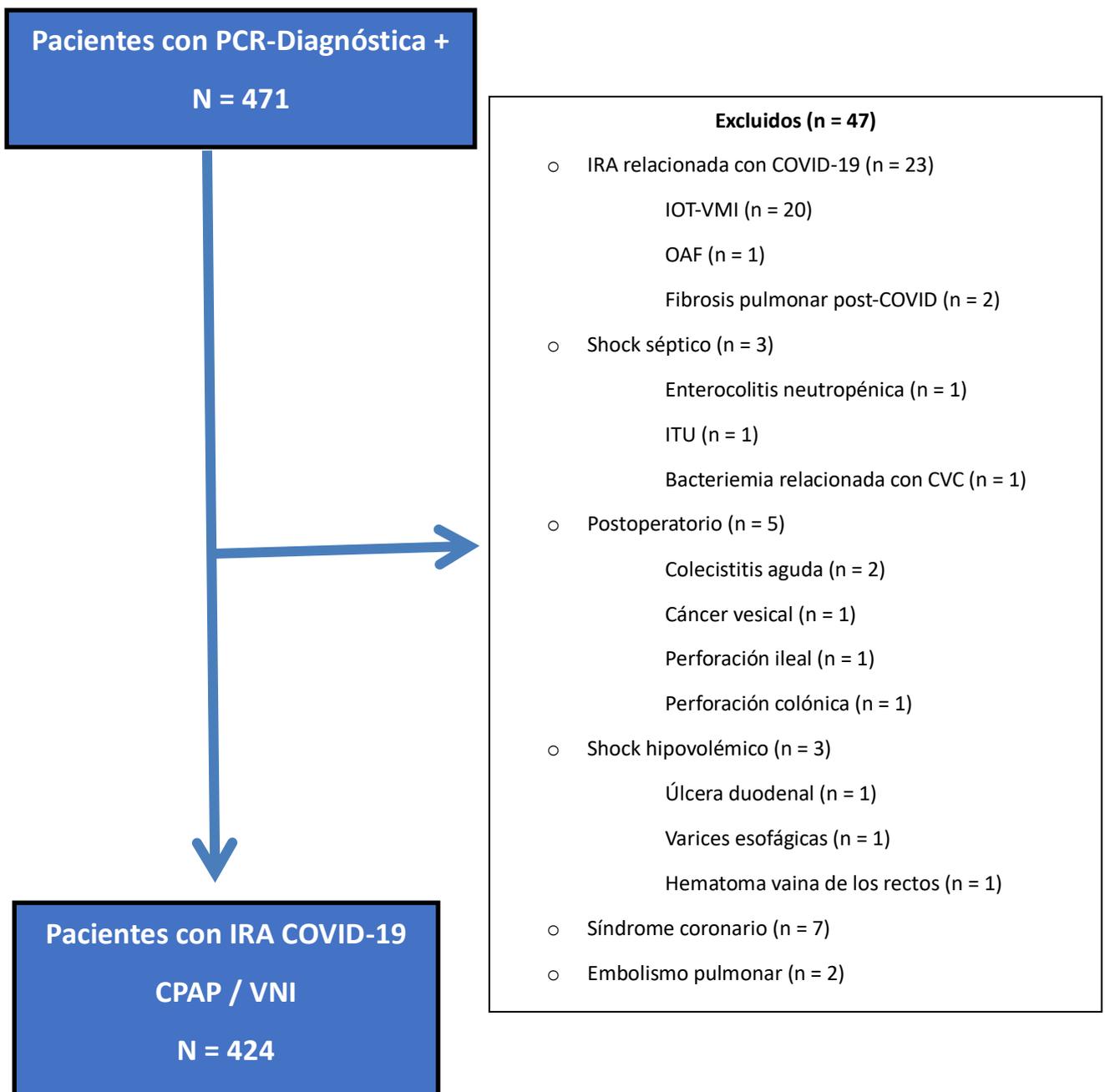
---



#### 4.1. Descripción de los pacientes y factores relacionados con el resultado de la VNI. Análisis univariante.

Durante el periodo de estudio fueron ingresados 471 paciente con bronconeumonía e IRA presentando una PCR-diagnóstica positiva para SARS-CoV-2. De ellos 47 fueron excluidos, por diferentes motivos (Figura1). Fueron analizados 424 pacientes con IRA secundaria a neumonía por COVID-19 que han recibido soporte respiratorio con VNI en UCI, de los cuales 308 (72,6%) tuvieron éxito con la VNI, mientras que 116 (27,4%) fracasaron. De los fracasos, 101 (87,1%) precisaron intubación endotraqueal y conexión a VMI y 15 (12,9%) murieron sin intubar al presentar ONI.

Figura 1. Flujograma de los pacientes ingresados en UCI con PCR-diagnóstica positiva para SARS-CoV-2.



#### 4.1.1. Momento de Ingreso

La relación entre el momento del ingreso y el éxito o fracaso de dicho soporte se muestra en la Tabla 1.

Las olas más numerosas fueron la segunda y la tercera, con 121 y 114 pacientes respectivamente. El año 2021 contó con el mayor número de ingresos en UCI (210 casos, 49,5%), con un 48,7% de éxito. Si dividimos el periodo en meses, se observa que durante los meses de invierno la tasa de ingresos fue mayor, destacando enero (24,8%), frente a meses de primavera-verano, como, por ejemplo, mayo (2,6%) o junio (0,9%). Ni el año, ni el mes ni la ola se relacionan con el fracaso de la VNI (Tabla 1).

Tabla 1. Periodo de ingreso en UCI.

Periodo	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
Ola, n (%)				0,627
Primera	24 (5,7)	18 (5,8)	6 (5,2)	
Segunda	121 (28,5)	93 (30,2)	28 (24,1)	
Tercera	114 (26,9)	77 (25,0)	37 (31,9)	
Cuarta	11 (2,6)	10 (3,2)	1 (0,9)	
Quinta	50 (11,8)	37 (12,0)	13 (11,2)	
Sexta	87 (20,5)	58 (18,8)	29 (25,0)	
Tras la sexta	17 (4,0)	15 (4,9)	2 (1,7)	
Año de ingreso, n (%)				0,182
2020	155 (36,6)	118 (38,3)	37 (31,9)	
2021	210 (49,5)	150 (48,7)	60 (51,7)	
2022	59 (13,9)	40 (13,0)	19 (16,4)	
Mes de ingreso, n (%)				0,084
Enero	105 (24,8)	67 (21,8)	38 (32,8)	
Febrero	34 (8,0)	22 (7,1)	12 (10,3)	
Marzo	25 (5,9)	18 (5,8)	7 (6,0)	
Abril	13 (3,1)	12 (3,9)	1 (0,9)	
Mayo	11 (2,6)	10 (3,2)	1 (0,9)	
Junio	4 (0,9)	4 (1,3)	0 (0,0)	
Julio	17 (4,0)	14 (4,5)	3 (2,6)	
Agosto	30 (7,1)	21 (6,8)	9 (7,8)	
Septiembre	45 (10,6)	36 (11,7)	9 (7,8)	
Octubre	47 (11,1)	38 (12,3)	9 (7,8)	
Noviembre	42 (9,9)	30 (9,7)	12 (10,3)	
Diciembre	51 (12,0)	36 (11,7)	15 (12,9)	

#### 4.1.2. Factores sociodemográficos y antecedentes clínicos

La relación entre el estado de vacunación, con respecto a la gripe y a la COVID-19, y el resultado de la VNI se muestra en la Tabla 2. La mayoría de pacientes no habían recibido vacunación contra la COVID-19 previamente a su ingreso en UCI. La presencia o no de vacunación previa para

ninguna de las dos enfermedades se relaciona con el resultado de la VNI.

Tabla 2. Pauta de vacunación previa al ingreso en UCI.

Vacunación	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
COVID-19, n (%)				0,608
Completa	23 (5,4)	15 (4,9)	8 (6,9)	
Incompleta	31 (7,3)	24 (7,8)	7 (6,0)	
No vacunado	370 (87,3)	269 (87,3)	101 (87,1)	
Gripe, n (%)				0,986
Vacunado	124 (29,2)	90 (29,2)	34 (29,3)	
No vacunado	300 (70,8)	218 (70,8)	82 (70,7)	

La procedencia de los pacientes en cuanto a pertenencia a área de salud, así como la procedencia geográfica se muestra en la Tablas 3 y 4. La mayoría de los pacientes pertenecían al área sanitaria VI, pertenecientes al Hospital Universitario Morales Meseguer (83,0%), seguido del Hospital Virgen del Castillo de Yecla (10,4%) y Hospital Lorenzo Guirao de Cieza (3,1%). Únicamente un paciente pertenecía a la sanidad privada, y dos pacientes pertenecían a otra Comunidad Autónoma. La mayoría de pacientes eran españoles (77,4%), siendo el grupo menos representativo los pacientes de origen subsahariano, con solo tres (0,7%) casos. Ninguna de estas dos variables se relacionó con el resultado de la VNI.

Tabla 3. Centro hospitalario al que pertenece el paciente según su área sanitaria.

Área sanitaria	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
Hospital de referencia, n (%) - Área Sanitaria				0,427
Hospital Morales Meseguer – VI	325 (83,0)	257 (83,4)	95 (81,9)	
Hospital Lorenzo Guirao – IX	13 (3,1)	10 (3,2)	3 (2,6)	
Hospital Rafael Méndez – III	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,9)	
Hospital Reina Sofía – VII	3 (0,7)	3 (1,0)	-	
Hospital Los Arcos – VIII	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,9)	
Hospital Del Noroeste – IV	6 (1,4)	4 (1,3)	2 (1,7)	
Hospital Virgen del Castillo – V	44 (10,4)	31 (10,1)	13 (11,2)	
Hospital De La Vega	1 (0,2)	-	1 (0,9)	
Extrarregional	2 (0,5)	2 (0,6)	-	

Tabla 4. Lugar de nacimiento.

Área geográfica	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
Origen, n (%)				0,484
España	328 (77,4)	232 (75,3)	96 (82,8)	
Europa	15 (3,5)	11 (3,6)	4 (3,4)	
Magreb	14 (3,3)	12 (3,9)	2 (1,7)	
Subsahariano	3 (0,7)	2 (0,6)	1 (0,9)	
Sudamérica	64 (15,1)	51 (16,6)	13 (11,2)	

La mayoría de los pacientes (99,5%) procedían de su domicilio, con únicamente dos pacientes institucionalizados (Tabla 5). Únicamente 9 (2,1%) pacientes eran trabajadores sanitarios. Del total de pacientes, ocho (1,9%) presentaron un contagio nosocomial.

Tabla 5. Factores sociales y lugar de contagio.

	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
Institucionalizado, n (%)	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,9)	0,473
Trabajador sanitario, n (%)	9 (2,1)	8 (2,6)	1 (0,9)	0,455
Lugar de contagio, n (%)				0,689
Nosocomial	8 (1,9)	5 (1,6)	3 (2,6)	
Comunitario	416 (98,1)	303 (98,4)	113 (97,4)	

Las principales características sociodemográficas, así como los antecedentes clínicos más importantes se muestran en la Tabla 6. Los pacientes eran predominantemente hombres (70,5%). Aunque en el grupo con fracaso de la VNI hubo un porcentaje mayor de hombres (74,1%) que en el grupo de éxito (69,2%), esta diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p = 0,316$ ). La edad fue estadísticamente significativa, siendo de 57,8 años en los pacientes con éxito y de 64,2 años en los pacientes que fracasaron. La proporción de fracaso de la VNI fue mayor en los pacientes con hipertensión arterial (58,6%) que en los no hipertensos (41,4%) [ $p < 0,001$ ]. Del resto de antecedentes analizados, únicamente la presencia de cardiopatía crónica previa ( $p = 0,038$ ) y la presencia de disfunción renal previa al ingreso ( $p < 0,001$ ) fue más frecuente en el grupo con fracaso de la VNI. Los pacientes con ONI representaron el 4,2% del total, representando el 12,9% de los pacientes con fracaso ( $p < 0,001$ ).

Tabla 6. Datos sociodemográficos y antecedentes clínicos.

	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
Género, n (%)				0,316
Hombre	299 (70,5)	213 (69,2)	86 (74,1)	
Edad, años	59,4 ± 13,0	57,8 ± 13,1	64,2 ± 11,5	< 0,001
IMC, kg/m <sup>2</sup>	30,0 ± 5,4	29,8 ± 5,1	30,4 ± 6,1	0,308
Obesidad, n (%)	183 (43,2)	133 (43,2)	50 (43,1)	0,988
HTA, n (%)	185 (43,6)	117 (38,0)	68 (58,6)	< 0,001
Dislipemia, n (%)	155 (36,6)	106 (34,4)	49 (42,2)	0,136
Diabetes, n (%)	119 (28,1)	80 (26,0)	39 (33,6)	0,118
Fumador, n (%)	21 (5,0)	13 (4,2)	8 (6,9)	0,258
Exfumador, n (%)	21 (5,0)	13 (4,2)	8 (6,9)	0,258
Exfumador > 1 año, n (%)	148 (34,9)	99 (32,1)	49 (42,2)	0,052
Cáncer, n (%)	55 (13,0)	36 (11,7)	19 (16,4)	0,200
Tipo de cáncer, n (%)				0,575
TOS curado	27 (49,1)	17 (47,2)	10 (52,6)	
TOS diseminado o en tratamiento	6 (10,9)	4 (11,1)	2 (10,5)	
Hematológico curado	4 (11,1)	4 (21,1)	8 (14,5)	
Hematológico en tratamiento	14 (25,5)	11 (30,6)	3 (15,8)	
Desorden autoinmune, n (%)	13 (3,1)	8 (2,6)	5 (4,3)	0,355
Inmunosupresión, n (%)	30 (7,1)	21 (6,8)	9 (7,8)	0,736
Cardiopatía crónica, n (%)	51 (12,0)	30 (9,7)	21 (18,1)	0,018
Fibrilación auricular, n (%)	10 (2,4)	6 (1,9)	4 (3,4)	0,472
Cardiopatía isquémica, n (%)	33 (7,8)	20 (6,5)	13 (11,2)	0,106
Insuficiencia cardíaca, n (%)	8 (1,9)	3 (1,0)	5 (4,3)	0,038
Enfermedad respiratoria, n (%)	84 (19,8)	65 (21,1)	19 (16,4)	0,277
EPOC, n (%)	11 (2,6)	10 (3,2)	1 (0,9)	0,168
Asma, n (%)	21 (5,0)	18 (5,8)	3 (2,6)	0,168
SAHS, n (%)	55 (13,0)	42 (13,6)	13 (11,2)	0,507
Enfermedad renal crónica, n (%)	21 (5,0)	7 (2,3)	14 (12,1)	< 0,001
Hepatopatía crónica, n (%)	5 (1,2)	2 (0,6)	3 (2,6)	0,129
SIDA, n (%)	2 (0,5)	2 (0,6)	0 (0,0)	0,999
Enfermedad neurológica, n (%)	17 (4,0)	12 (3,9)	5 (4,3)	0,788
Enfermedad psiquiátrica, n (%)	46 (10,8)	31 (10,1)	15 (12,9)	0,398
Hipotiroidismo, n (%)	34 (8,0)	23 (7,5)	11 (9,5)	0,496
Hiperuricemia, n (%)	44 (10,4)	27 (8,8)	17 (14,7)	0,761
Índice de Charlson, media ± DE	0 (0 – 2)	0 (0 – 1)	1 (0 – 2)	0,020
ONI, n (%)	18 (4,2)	3 (1,0)	15 (12,9)	< 0,001
Causa ONI, n (%)				0,040
Enfermedad hematológica	3 (16,7)	0 (0,0)	3 (20,0)	
Cáncer diseminado	1 (5,6)	1 (33,3)	0 (0,0)	

ICC	2 (11,1)	0 (0,0)	2 (13,3)
Enfermedad respiratoria crónica	3 (16,7)	2 (66,7)	1 (6,7)
Enfermedad neurológica crónica	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (6,7)
Ingreso prolongado UCI	5 (27,8)	0 (0,0)	5 (33,3)
Edad avanzada	3 (16,7)	0 (0,0)	3 (20,0)

Las variables cuantitativas se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar.

(EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HTA: hipertensión arterial, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, IMC: índice de masa corporal, kg: kilogramo, m<sup>2</sup>: metro cuadrado, ONI: orden de no intubación, SAHS: Síndrome de apnea-hipoapnea del sueño, SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida, TOS: tumor órgano sólido, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos)

Los pacientes analizados recibían tratamiento farmacológico frecuente en domicilio. La relación entre el tratamiento crónico y el resultado de la VNI se muestra en la Tabla 8. El fármaco más prevalente en estos enfermos fueron las estatinas (32,1%) seguido de los ARA-II (29,7%). La presencia de tratamiento previo con IECA, ARA II y estatinas se relacionó con un mayor número de fracasos.

Tabla 7. Tratamiento crónico previo al ingreso en UCI.

	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
IECA, n (%)	44 (10,4)	26 (8,4)	18 (15,5)	0,033
ARA II, n (%)	126 (29,7)	76 (24,7)	50 (43,1)	< 0,001
AINEs, n (%)	13 (3,1)	9 (2,9)	4 (3,4)	0,757
Anticoagulación, n (%)	16 (3,8)	9 (2,9)	7 (6,0)	0,154
Estatinas, n (%)	136 (32,1)	89 (28,9)	47 (40,5)	0,022
Corticoides, n (%)	13 (3,1)	9 (2,9)	4 (3,4)	0,757
Cloroquina, n (%)	5 (1,2)	4 (1,3)	1 (0,9)	0,999

(AINEs: antiinflamatorios no esteroideos, ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina)

#### 4.1.3. Enfermedad actual. Clínica y analítica.

De los 424 pacientes ingresados, 78 habían consultado previamente, por clínica respiratoria, en el hospital o en su centro de salud (Tabla 8). De estas consultas, el 93,6% había sido en Urgencias. De los remitidos a domicilio, 50 lo hicieron con corticoides por vía oral. Ninguna de estas variables se relacionó con el resultado de la VNI.

Tabla 8. Consulta sanitaria previa al ingreso en UCI.

	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
Consulta previa, n (%)	78 (18,4)	60 (19,5)	18 (15,5)	0,348
Lugar de consulta, n (%)				0,078
Urgencias	73 (93,6)	58 (96,7)	15 (83,3)	
Planta	5 (6,4)	2 (3,3)	3 (16,7)	
Corticoterapia, n (%)	50 (11,8)	35 (11,4)	15 (12,9)	0,656

En la Tabla 9 se muestran los principales signos y síntomas de la enfermedad y su relación con el resultado de la VNI. Los síntomas más frecuentes fueron disnea (96,7%), tos (83,0%) y fiebre (75,2%). Únicamente la presencia de hemoptisis e hiporexia fueron más frecuentes de forma significativa en el grupo de fracaso ( $p = 0,021$  y  $p = 0,022$ , respectivamente), pero la anosmia también difiere entre los dos grupos, siendo más frecuente en el grupo de éxito (8,1% frente a 2,6%,  $p = 0,041$ ). Los pacientes con fracaso en la VNI ingresaban en el hospital con una mediana de 6 días desde el inicio de los síntomas respiratorios, mientras que la media de ingreso en los de éxito era de 7 días. Sin embargo, éstos últimos ingresaban antes en UCI que los que fracasaban. Ambas comparaciones no muestran diferencias significativas.

Tabla 9. Síntomas y signos previos al ingreso en UCI.

	<b>Total (n = 424)</b>	<b>Éxito VNI (n = 308)</b>	<b>Fracaso VNI (n = 116)</b>	<b>Valor p</b>
Días síntomas a ingreso hospitalario	7 (5-9)	7 (5-9)	6 (4-9)	0,383
Días síntomas a ingreso UCI	8 (6-11)	8 (6-11)	9 (6-11)	0,389
Fiebre, n (%)	319 (75,2)	239 (77,6)	80 (69,0)	0,066
Disnea, n (%)	414 (97,6)	302 (98,1)	112 (96,6)	0,472
Tos, n (%)	352 (83,0)	253 (82,1)	99 (85,3)	0,434
Expectoración, n (%)	43 (10,1)	27 (8,8)	16 (13,8)	0,126
Cefalea, n (%)	104 (24,5)	73 (23,7)	31 (26,7)	0,519
Diarrea, n (%)	54 (12,7)	37 (12,0)	17 (14,7)	0,467
Rinorrea, n (%)	87 (20,5)	70 (22,7)	17 (14,7)	0,067
Hemoptisis, n (%)	5 (1,2)	1 (0,3)	4 (3,4)	0,021
Ageusia, n (%)	23 (5,4)	18 (5,8)	5 (4,3)	0,534
Náuseas/vómitos, n (%)	23 (5,4)	16 (5,2)	7 (6,0)	0,734
Hiporexia, n (%)	12 (2,8)	5 (1,6)	7 (6,0)	0,022
Dolor abdominal, n (%)	23 (5,4)	20 (6,5)	3 (2,6)	0,113
Anosmia, n (%)	28 (6,6)	25 (8,1)	3 (2,6)	0,041
Alteración conductual, n (%)	4 (0,9)	2 (0,6)	2 (1,7)	0,302
Anorexia, n (%)	79 (18,6)	53 (17,2)	26 (22,4)	0,220
Astenia, n (%)	211 (49,8)	151 (49,0)	60 (51,7)	0,620
Síntomas urinarios, n (%)	5 (1,2)	4 (1,3)	1 (0,9)	0,999
Odinofagia, n (%)	47 (11,1)	33 (10,7)	14 (12,1)	0,692
Malestar general, n (%)	273 (64,4)	194 (63,0)	79 (68,1)	0,327
Mareo, n (%)	17 (4,0)	12 (3,9)	5 (4,3)	0,788
Dolor torácico, n (%)	24 (5,7)	19 (6,2)	5 (4,3)	0,460
Dolor anginoso, n (%)	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	0,999
Síncope, n (%)	7 (1,7)	5 (1,6)	2 (1,7)	0,999
Artralgias, n (%)	46 (10,8)	36 (11,7)	10 (8,6)	0,365
Mialgias, n (%)	80 (18,9)	58 (18,8)	22 (19,0)	0,975
Alteración consciencia, n (%)	4 (0,9)	4 (1,3)	0 (0,0)	0,579
Temperatura máxima	38,2 ± 0,8	38,3 ± 0,7	38,1 ± 0,8	0,068

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± desviación estándar o medianas (rango intercuartílico) (UCI: Unidad de Cuidados Intensivos)

Los principales parámetros analíticos, tanto bioquímicos, hematológicos como de hemostasia, realizados a los pacientes estudiados se muestran en la Tabla 10. Los marcadores de función renal, tanto al ingreso en hospital como en UCI, difieren significativamente en el resultado de la VNI. Otros marcadores como el nivel de linfocitos, plaquetas, dímero D y troponina en el momento del ingreso en UCI se relacionan con mayor número de fracasos.

Tabla 10. Datos analíticos.

	<b>Total (n = 424)</b>	<b>Éxito VNI (n = 308)</b>	<b>Fracaso VNI (n = 116)</b>	<b>Valor p</b>
Glucemia, mg/dL				
Ingreso hospital	151,1 ± 69,8	149,8 ± 71,1	154,5 ± 66,3	0,536
Ingreso UCI	175,8 ± 67,8	172,7 ± 66,6	184,1 ± 70,5	0,124
Urea, mg/dL				
Ingreso hospital	43,7 ± 24,6	39,5 ± 19,7	54,8 ± 31,8	< 0,001
Ingreso UCI	51,8 ± 27,8	47,1 ± 24,6	64,0 ± 32,0	< 0,001
Creatinina, mg/dL				
Ingreso hospital	1,1 ± 0,5	1,0 ± 0,4	1,3 ± 0,7	< 0,001
Ingreso UCI	0,9 ± 0,5	0,8 ± 0,4	1,2 ± 0,8	< 0,001
Leucocitos, /uL				
Ingreso hospital	10.750 (3.850-11.950)	11.600 (7.800-12.100)	6.450 (2.800-10.100)	0,334
Ingreso UCI	10.350 (3.775-12.200)	11.200 (7.350-12.600)	6.450 (2.800-10.100)	0,267
Linfocitos, /uL				
Ingreso hospital	700 (450-1.025)	950 (700-1.050)	400 (300-500)	0,131
Ingreso UCI	600 (450-850)	750 (600-900)	400 (300-500)	< 0,001
Hb, g/dL				
Ingreso hospital	13,9 ± 1,8	13,9 ± 1,7	13,8 ± 1,9	0,489
Ingreso UCI	13,2 ± 1,8	13,3 ± 1,7	13,0 ± 2,2	0,257
Plaquetas, x 10 <sup>3</sup> /uL				
Ingreso hospital	213 ± 92	219 ± 95	198 ± 83	0,042
Ingreso UCI	241 ± 96	251 ± 98	214 ± 84	< 0,001
Actividad protrombina, %				
Ingreso hospital	86,0 ± 17,1	86,6 ± 16,2	84,5 ± 19,4	0,251
Ingreso UCI	86,2 ± 17,1	87,0 ± 15,9	84,2 ± 19,9	0,164
TTPA, segundos				
Ingreso hospital	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,582
Ingreso UCI	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,807
Dímero D, ng/mL				
Ingreso hospital	1.030 (448,8-5.829)	1.129 (699-10.306)	736 (319-1.154)	0,045
Ingreso UCI	766 (559-5.647)	766 (673-9.977)	736 (319-1.153)	0,054
Fibrinógeno, mg/dL				
Ingreso hospital	691,3 ± 190,6	696,0 ± 194,9	680,0 ± 181,3	0,638
Ingreso UCI	697,3 ± 216,3	696,0 ± 211,5	700,7 ± 229,4	0,853

Procalcitonina, ng/mL				
Ingreso hospital	0,12 (0,06-0,35)	0,09 (0,06-0,13)	0,55 (0,12-0,98)	0,427
Ingreso UCI	0,17 (0,13-0,39)	0,17 (0,14-0,20)	0,55 (0,12-0,98)	0,245
PC-R, mg/dL				
Ingreso hospital	12,5 (3,7-28,1)	9,4 (4,8-27,0)	18 (12,7-34,8)	0,581
Ingreso UCI	14,6 (4,8-38,9)	10,8 (4,3-21,7)	23,8 (12,7-34,8)	0,058
LDH, U/L				
Ingreso hospital	566 (436-915,2)	772,5 (566-952,5)	424 (400-448)	0,370
Ingreso UCI	521 (436-791,7)	661,5 (521-837,5)	424 (400-448)	0,096
Ferritina, ng/mL				
Ingreso hospital	1.094 (682-4.118)	1.013 (583-3.505)	2.256 (943-3.570)	0,539 0,963
Ingreso UCI	1.000 (85-4.118)	972 (833-3.411)	2.256 (943-3.570)	
Troponina, ng/L				
Ingreso hospital	4 (2-22,5)	3 (2-4)	32 (13-51)	0,321
Ingreso UCI	3,5 (2-54,6)	2,5 (2-3,5)	32 (13-51)	< 0,001
IL-6				
Ingreso hospital	15,3 (4,6-75,2)	9,9 (4,1-15,3)	92,8 (16-169)	0,410
Ingreso UCI	15,6 (5,6-75,2)	10,2 (5,5-29,3)	92,8 (16-169)	0,831
Albúmina, g/dL				
Ingreso hospital	3,7 ± 0,4	3,7 ± 0,4	3,6 ± 0,3	0,385
Ingreso UCI	3,5 ± 0,4	3,5 ± 0,4	3,4 ± 0,4	0,080
GOT, U/L				
Ingreso hospital	96,5 (39,7-137,5)	102 (64-172)	68 (44-92)	0,475
Ingreso UCI	97,5 (39,7-158,5)	117 (65-186)	68 (44-92)	0,536
GPT, U/L				
Ingreso hospital	73,5 (22,2-141,5)	104 (46,5-145)	48,5 (20-77)	0,425 0,092
Ingreso UCI	75,5 (22,2-136,5)	99 (48,5-149)	48,5 (20-77)	
FA, U/L				
Ingreso hospital	105,5 (70,5-326,7)	204 (105,5-368,5)	69 (66-72)	0,134
Ingreso UCI	111 (70,5-338,7)	217,5 (111-376,5)	69 (66-72)	0,468
Sodio, mEq/L				
Ingreso hospital	137,8 ± 3,5	137,8 ± 3,6	137,1 ± 3,2	0,702
Ingreso UCI	139,4 ± 3,9	139,3 ± 3,8	139,3 ± 4,0	0,727
Potasio, mEq/L				

Ingreso hospital	4,4 ± 0,5	4,1 ± 0,4	4,2 ± 0,5	0,086
Ingreso UCI	4,2 ± 0,5	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,5	0,056

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± desviación estándar o medianas (rango intercuartílico) (FA: fosfatasa alcalina, g/dL: gramos/decilitro, GOT: aspartato aminotransferasa, GPT: alanina aminotransferasa, hb: hemoglobina, IL-6: interleucina-6, LDH: lactato deshidrogenasa, mEq/L: miliequivalentes/litro, mg/dL: miligramos/decilitro, ng/L: nanogramos/litro, ng/mL: nanogramos/mililitro, /uL: unidades por microlitro, PC-R: proteína C reactiva, TTPA: tiempo parcial de tromboplastina activada, U/L: unidades por litro)

En la Tabla 11 se muestra los dispositivos respiratorios que los pacientes habían recibido previamente al ingreso en UCI. De los 424 pacientes, 313 habían recibido oxigenoterapia de bajo flujo antes de su ingreso en UCI, seguido del tratamiento con BiPAP, bien en planta o en Urgencias. Éste segundo grupo contó con un alto porcentaje de fracaso (21,6%). De hecho, el resultado de la VNI estaba relacionado ( $p = 0,004$ ) con el dispositivo previo utilizado en el momento de ingresar en UCI. Mientras que el uso de oxigenoterapia convencional fue más frecuente en el grupo de éxito de la VNI, el uso de CPAP o BiPAP fue más frecuente en el grupo de fracaso. En relación con el primer dispositivo utilizado el UCI, este no se relaciona con el resultado de la VNI (Tabla 11). A su ingreso en la Unidad, el primer dispositivo más utilizado fue la CPAP.

Tabla 11. Soporte respiratorio.

	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
Antes de ingreso en UCI, n (%)				0,004
Oxígeno bajo flujo	313 (73,8)	240 (77,9)	73 (62,9)	
Oxígeno alto flujo	39 (9,2)	28 (9,1)	11 (9,5)	
CPAP	18 (4,2)	11 (3,6)	7 (6,0)	
BiPAP	54 (12,7)	29 (9,4)	25 (21,6)	
Primer dispositivo en UCI, n (%)				0,114
Oxígeno alto flujo	11 (2,6)	10 (3,2)	1 (0,9)	
CPAP	326 (76,9)	241 (78,2)	85 (73,3)	
BiPAP	87 (20,5)	57 (18,5)	30 (25,9)	

(BiPAP: doble nivel de presión en la vía aérea, CPAP: presión positiva continua en la vía aérea, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos)

#### 4.1.4. Gravedad

La gravedad al ingreso en UCI, medida mediante los Índices APACHE II, SAPS II, SAPS III y SOFA, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con fracaso en la VNI (Tabla 12). Solo 6 casos cumplían criterios de shock al inicio del tratamiento. La puntuación en la escala de gravedad SOFA máxima durante la VNI y durante la estancia en UCI, también fue mayor en el grupo con fracaso de la VNI, con una media de 5,6 puntos durante el uso de la VNI ( $p < 0,001$ ) y de 10,3 a lo largo de la estancia en la Unidad ( $p < 0,001$ ). La relación entre el número de órganos con disfunción fue mayor en el grupo de pacientes con fracaso de la VNI (Tabla 12).

Tabla 12. Grado de gravedad de los pacientes.

	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
APACHE II	11,2 ± 3,9	10,6 ± 3,6	13,1 ± 4,3	< 0,001
SAPS II	30,0 ± 8,4	28,7 ± 7,9	33,4 ± 8,9	< 0,001
SAPS III	52,0 ± 9,6	50,5 ± 9,0	56,1 ± 9,9	< 0,001
Shock al inicio VNI, n (%)	6 (1,4)	3 (1,0)	3 (2,6)	0,352
SOFA al ingreso	3,5 ± 1,1	3,5 ± 0,9	3,8 ± 1,6	0,043
SOFA máximo VNI	4,3 ± 2,0	3,8 ± 1,3	5,6 ± 2,8	< 0,001
SOFA máximo UCI	5,7 ± 3,5	4,0 ± 1,5	10,3 ± 3,3	< 0,001
Órganos afectados VNI, n (%)				< 0,001
1	299 (70,5)	235 (76,3)	64 (55,2)	
2	72 (17,0)	46 (14,9)	26 (22,4)	
3	37 (8,7)	22 (7,1)	15 (12,9)	
4	12 (2,8)	3 (1,0)	9 (7,8)	
5	3 (0,7)	2 (0,6)	1 (0,9)	
6	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,9)	
Órganos afectados UCI, n (%)				< 0,001
1	223 (52,6)	215 (69,8)	8 (6,9)	
2	88 (20,8)	68 (22,1)	20 (17,2)	
3	65 (15,3)	22 (7,1)	43 (37,1)	
4	30 (7,1)	1 (0,3)	29 (25,0)	
5	13 (3,1)	2 (0,6)	11 (9,5)	
6	5 (1,2)	0 (0,0)	5 (4,3)	

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± desviación estándar. (APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*, SAPS II: *The Simplified Acute Physiology Score II*, SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score II*, SOFA: *Sepsis related Organ Failure Assessment*, VNI: ventilación no invasiva)

La afectación de la radiografía inicial al ingreso y a las 24-48 horas se muestra en la Tabla 13. La mayoría de pacientes (87%) presentaban afectación de 3 o 4 cuadrantes en la radiografía inicial con un empeoramiento en el tamaño de los infiltrados o en la densidad de los mismos en el 76,4%. La afectación de los infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax tanto al ingreso como en las primeras 24-48 horas se relacionó con un mayor número de fracasos de la VNI. Los pacientes en los que fracasó la VNI precisaron más tomografías computarizadas que los pacientes con éxito (Tabla 13).

Tabla 13. Exploraciones radiológicas.

	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
Afectación Rx inicial, n (%)				0,050
1 – 2 cuadrantes	55 (13,3)	46 (14,9)	9 (7,8)	
3 – 4 cuadrantes	369 (87,0)	262 (85,1)	107 (92,2)	
Evolución Rx 24 horas, n (%)				0,010
Peor	324 (76,4)	225 (73,1)	99 (85,3)	
Sin cambios	86 (20,3)	71 (23,1)	15 (12,9)	
Mejor	14 (3,3)	12 (3,9)	2 (1,7)	
TC en UCI, n (%)	62 (14,6)	35 (11,4)	27 (23,3)	0,002
TC en hospital, n (%)	83 (19,6)	49 (15,9)	34 (29,3)	< 0,001

(Rx: radiografía de tórax, TC: tomografía axial computarizada, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos)

#### 4.1.5. Variables neurológicas, hemodinámicas y respiratorias

Las variables neurológicas, hemodinámicas y respiratorias evaluadas tanto al inicio como a la hora de la terapia con VNI se muestran en la Tabla 14. Los pacientes estudiados mostraban una afectación respiratoria grave, con una frecuencia respiratoria media al inicio de la VNI de 30,9 ± 8,4 respiraciones por minuto y una ratio de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 118,5 ± 25,6 mmHg.

La repercusión de la VNI sobre las variables fisiológicas a la hora de instaurado el soporte ventilatorio tanto en el grupo total, como en los pacientes con éxito o fracaso de la VNI se muestran en la Tabla 14. La comparación en los parámetros analizados entre los grupos de éxito y fracaso muestran diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia cardíaca (p = 0,001), la frecuencia respiratoria (p < 0,001), el pH (p = 0,033), la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (p < 0,001) y la puntuación en la escala HACOR (p < 0,001) a la hora del inicio de la VNI, así como la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al inicio de la VNI. Todas ellas, excepto la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, fueron más bajas en los pacientes con éxito.

Tabla 14. Constantes neurológicas, hemodinámicas y respiratorias.

	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
Escala Coma Glasgow				
Al inicio VNI	14,9 ± 0,5	14,9 ± 0,5	15,0 ± 0,0	0,279
Tras 1 hora VNI	15,0 ± 0,1	15,0 ± 0,1	15,0 ± 0,0	0,588
Valor p	0,145	0,145	1	
Lactato, mmol/L				
Al inicio VNI	1,6 ± 0,9	1,6 ± 1,0	1,6 ± 0,6	0,928
Tras 1 hora VNI	1,6 ± 1,0	1,6 ± 1,1	1,7 ± 0,5	0,564
Valor p	0,926	0,907	0,349	
FC, lpm				
Al inicio VNI	87,4 ± 16,4	88,2 ± 16,5	85,15 ± 16,1	0,085
Tras 1 hora VNI	88,3 ± 12,4	87,1 ± 11,9	91,7 ± 13,3	0,001
Valor p	0,181	0,178	< 0,001	
PAS, mmHg				
Al inicio VNI	130,4 ± 19,1	129,9 ± 19,5	131,9 ± 17,9	0,326
Tras 1 hora VNI	127,7 ± 13,9	126,9 ± 13,8	129,8 ± 14,3	0,056

Valor p	< 0,001	0,002	0,171	
<b>PAm</b>				
Al inicio VNI	90,5 ± 13,4	90,5 ± 13,4	90,7 ± 13,7	0,892
Tras 1 hora VNI	84,5 ± 10,9	84,1 ± 10,9	85,6 ± 10,9	0,199
Valor p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
<b>FR, rpm</b>				
Al inicio VNI	30,9 ± 8,4	31,07 ± 9,1	30,7 ± 6,4	0,708
Tras 1 hora VNI	23,6 ± 4,5	22,9 ± 4,0	25,5 ± 5,1	< 0,001
Valor p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
<b>pH</b>				
Al inicio VNI	7,43 ± 0,05	7,42 ± 0,06	7,44 ± 0,04	0,002
Tras 1 hora VNI	7,42 ± 0,03	7,42 ± 0,02	7,41 ± 0,04	0,033
Valor p	< 0,001	< 0,001	0,085	
<b>PaCO<sub>2</sub>, mmHg</b>				
Al inicio VNI	35,4 ± 5,9	35,0 ± 5,2	36,3 ± 7,4	0,084
Tras 1 hora VNI	36,2 ± 3,7	36,1 ± 3,2	36,6 ± 4,9	0,297
Valor p	< 0,001	< 0,001	0,519	
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>				
Al inicio VNI	118,5 ± 25,6	121,0 ± 25,7	111,9 ± 24,6	0,001
Tras 1 hora VNI	152,4 ± 36,3	157,7 ± 36,2	138,4 ± 33,0	< 0,001
Valor p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
<b>HCO<sub>3</sub>, mmol/L</b>				
Al inicio VNI	23,7 ± 2,9	23,9 ± 2,8	23,6 ± 3,3	0,438
Tras 1 hora VNI	23,9 ± 2,2	23,9 ± 2,1	23,8 ± 2,5	0,603
Valor p	0,077	0,182	0,249	
<b>HACOR a la hora VNI</b>	4 (2-5)	3 (2-4)	4 (3-6)	< 0,001

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) (FC: frecuencia cardíaca, FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno, FR: frecuencia respiratoria, HCO<sub>3</sub>: bicarbonato, lpm: latidos por minuto, mmHg: milímetros de mercurio, mmol/L: milimoles/litro, PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono, PAm: presión arterial media, PAS: presión arterial sistólica, rpm: respiraciones por minuto, VNI: ventilación no invasiva)

#### 4.1.6. Variables relacionadas con el ventilador y parámetros ventilatorios

Las variables relacionadas con el ventilador y su relación con el resultado de la VNI se muestran en la Tabla 15. En casi todos los casos (98,3%) se utilizó el ventilador V60, mayoritariamente en el modo CPAP al inicio del soporte ventilatorio (76,7%). Al final, el modo CPAP predominó en el grupo de éxito (67,5%), mientras que en el de fracaso el modo BiPAP fue el más utilizado al final de la terapia (96,6%) ( $p < 0,001$ ). Las presiones iniciales no mostraron diferencias entre ambos grupos, pero sí que se halló diferencia con respecto a la FiO<sub>2</sub>, tanto inicial ( $p = 0,002$ ) como máxima ( $p < 0,001$ ), así como los niveles de IPAP ( $p < 0,001$ ) y EPAP máxima ( $p < 0,001$ ).

La mediana de horas de soporte respiratorio con VNI en los pacientes que tuvieron éxito fue de 69,5 horas, mientras que en los que fracasaron la llevaron fue de 120 horas ( $p < 0,001$ ). Con respecto a la primera desconexión, fue de 2 días en los pacientes con éxito frente a 3 en los que no tuvieron éxito ( $p < 0,001$ ) (Tabla 15).

Tabla 15. Variables relacionadas con el ventilador utilizado para la VNI.

	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
Tipo de ventilador, n (%)				0,002
Vision	7 (1,7)	1 (0,3)	6 (5,2)	
V60	417 (98,3)	307 (99,7)	110 (94,8)	
Modo inicial, n (%)				0,042
CPAP	325 (76,7)	244 (79,2)	81 (69,8)	
BiPAP	99 (23,3)	64 (20,8)	35 (30,2)	
Modo final, n (%)				< 0,001
CPAP	212 (50,0)	208 (67,5)	4 (3,4)	
BiPAP	212 (50,0)	100 (32,5)	112 (96,6)	
Interfaz inicial, n (%)				0,274
Oronasal	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,9)	
Total	423 (99,8)	308 (100,0)	115 (99,1)	
Interfaz final, n (%)				0,999
Oronasal	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	
Total	423 (99,8)	307 (99,7)	116 (100,0)	
EPAP inicial, cmH <sub>2</sub> O	12,1 ± 1,2	12,1 ± 1,1	12,2 ± 1,3	0,265
IPAP inicial, cmH <sub>2</sub> O	15,3 ± 1,5	15,2 ± 1,6	15,5 ± 1,4	0,324
FiO <sub>2</sub> inicial, cmH <sub>2</sub> O	67,5 ± 11,5	66,4 ± 10,8	70,3 ± 12,9	0,002
EPAP máxima, cmH <sub>2</sub> O	12,8 ± 1,3	12,6 ± 1,3	13,2 ± 1,3	< 0,001
IPAP máxima, cmH <sub>2</sub> O	16,7 ± 1,9	17,2 ± 1,9	16,2 ± 1,7	< 0,001
FiO <sub>2</sub> máxima, %	77,6 ± 17,1	71,6 ± 14,3	94,3 ± 11,6	< 0,001
Fugas mínimas, L/min	17,8 ± 6,5	17,7 ± 6,8	18,1 ± 6,0	0,531
Media fugas, L/min	35,8 ± 9,2	36,0 ± 9,5	35,3 ± 8,5	0,518
Días VNI	4 (3-7)	4 (2-6,7)	5 (3-9)	0,004
Horas VNI	76 (48-126)	69,5 (48-108)	120 (66-170)	< 0,001
Días VNI a destete	3 (2-4)	2 (2-4)	3 (2-6,5)	< 0,001

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) (BiPAP: doble nivel de presión positiva en la vía aérea, cmH<sub>2</sub>O: centímetros de agua, CPAP: Presión Positiva Continua en la vía Aérea, EPAP: presión positiva espiratoria, FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno, IPAP: presión positiva inspiratoria, L/min: litros por minuto, VNI: ventilación no invasiva)

#### 4.1.7. Complicaciones durante la estancia

Las complicaciones relacionadas con la VNI se muestran en la Tabla 16. Los pacientes con complicaciones fueron más numerosos en el grupo con fracaso de la VNI (48,3%) que en el grupo de éxito (18,2%) (p < 0,001). Todas las complicaciones analizadas de forma individual fueron más frecuentes en el grupo con fracaso de la VNI, aunque no todas con significación estadística. Tanto la irritación ocular (6,9% frente a 1,0%; p = 0,002), los vómitos (2,6% frente a 0%; p = 0,020), la presencia de barotrauma (21,6% versus 8,4, p = 0,001), la presencia de claustrofobia (42,2% versus 16,6%; p < 0,001) y la intolerancia total (4,3% frente a 0,6%; p = 0,018) se desarrollaron con más frecuencia en dicho grupo.

Tabla 16. Complicaciones asociadas a la VNI.

	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
Pacientes con complicaciones, n (%)	112 (26,4)	56 (18,2)	56 (48,3)	< 0,001
Hinchazón parótida, n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	0,274
Lesión nasofrontal, n (%)	2 (0,5)	0 (0,0)	2 (1,7)	0,074
Irritación ocular, n (%)	11 (2,6)	3 (1,0)	8 (6,9)	0,002
Distensión gástrica, n (%)	12 (2,8)	6 (1,9)	6 (5,2)	0,098
Vómito, n (%)	3 (0,7)	0 (0,0)	3 (2,6)	0,020
Barotrauma, n (%)	51 (12,0)	26 (8,4)	25 (21,6)	0,001
Neumonía, n (%)	4 (0,9)	1 (0,3)	3 (2,6)	0,064
Claustrofobia, n (%)	100 (23,6)	51 (16,6)	49 (42,2)	< 0,001
Intolerancia total, n (%)	7 (1,7)	2 (0,6)	5 (4,3)	0,018

(VNI: ventilación no invasiva)

Al ingreso se evidenció infección bacteriana concomitante en el 1,9% de los pacientes COVID-19, sin diferencias entre los pacientes con éxito de la VNI (6 casos, 1,9%) y los fracasos (2 casos, 1,7%) ( $p = 0,999$ ). Las complicaciones infecciosas desarrolladas durante la estancia en UCI se muestran en la Tabla 17. El grupo de éxito en la VNI sufrió un menor número de infecciones nosocomiales que el grupo de fracaso (18,5% frente a 67,2%;  $p < 0,001$ ). El proceso más prevalente fue el aislamiento de cocos Gram positivos en sangre en relación con contaminación/colonización de catéter venoso (19,8%), seguido del síndrome febril tratado con antibióticos (19,3%) y la bacteriemia primaria o relacionada con catéter (11,3%).

Tabla 17. Infecciones nosocomiales durante el ingreso en UCI.

	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
Pacientes con infección, n (%)	135 (31,8)	57 (18,5)	78 (67,2)	< 0,001
Bacteriemia por catéter, n (%)	48 (11,3)	22 (7,1)	26 (22,4)	< 0,001
Neumonía nosocomial no IOT, n (%)	9 (2,1)	3 (1,0)	6 (5,2)	0,015
NAVM, n (%)	30 (7,1)	0 (0,0)	30 (25,9)	< 0,001
ITU nosocomial, n (%)	45 (10,6)	22 (7,1)	23 (19,8)	< 0,001
Cocos Gram+ en hemocultivos, n (%)	84 (19,8)	52 (16,9)	32 (27,6)	0,014
Colonización levaduras, n (%)	41 (9,7)	5 (1,6)	36 (31,0)	< 0,001
Úlcera sacra infectada, n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,9)	0,274
Traqueobronquitis, n (%)	2 (0,5)	2 (0,6)	0 (0,0)	0,999
SFTA, n (%)	82 (19,3)	23 (7,5)	59 (50,9)	< 0,001

(IOT: intubado orotraquealmente, ITU: infección del tracto urinario, NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica, SFTA: síndrome febril tratado con antibióticos)

Las complicaciones no infecciosas desarrolladas por los pacientes durante su estancia en UCI se muestran en la Tabla 18. La complicación más prevalente en este tipo de pacientes fue el SDRA (88,9%), siendo el mismo más frecuente en el grupo con fracaso (99,1%) que en el de éxito (85,1%) ( $p < 0,001$ ). Así mismo, el SDRA grave fue más frecuente en el grupo con fracaso de la VNI ( $p < 0,001$ ).

El resto de complicaciones fueron frecuente y múltiples en los pacientes analizados (Tabla 18). La más frecuente fue la hiperglucemia (42,7%), el fallo renal agudo (21,9%) y el delirio (21,5%). La mayoría de las complicaciones fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con fracaso de la VNI (Tabla 18). Las complicaciones que significativamente más frecuentes en los pacientes con fracaso fueron la hemorragia grave ( $p < 0,001$ ), necesidad de transfusión sanguínea ( $p < 0,001$ ), parada cardiorrespiratoria no esperada ( $p = 0,020$ ), salida accidental de drenaje torácico ( $p < 0,001$ ), fracaso renal agudo ( $p < 0,001$ ), delirio ( $p < 0,001$ ), debilidad adquirida en la UCI ( $p < 0,001$ ), elevación de marcadores de daño miocárdico ( $p < 0,001$ ), fibrilación auricular ( $p < 0,001$ ), úlcera sacra por decúbito ( $p < 0,001$ ), íleo paralítico ( $p = 0,020$ ) y barotrauma ( $p < 0,001$ ).

Tabla 18. Complicaciones desarrolladas durante el ingreso en UCI.

	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
SDRA, n (%)	377 (88,9)	262 (85,1)	115 (99,1)	< 0,001
Grado severidad SDRA, n (%)				< 0,001
Moderado	145 (38,5)	137 (52,3)	8 (7,0)	
Grave	232 (61,5)	125 (47,7)	107 (93,0)	
Hemorragia grave, n (%)	15 (3,5)	3 (1,0)	12 (10,3)	< 0,001
Transfusión, n (%)	37 (8,7)	5 (1,6)	32 (27,6)	< 0,001
PCR no esperada, n (%)	3 (0,7)	–	3 (2,6)	0,020
Neumotórax iatrogénico, n (%)	2 (0,5)	–	2 (1,7)	0,074
Salida accidental drenajes, n (%)	6 (1,4)	–	6 (5,2)	< 0,001
Reacción pancreática, n (%)	4 (0,9)	3 (1,0)	1 (0,9)	0,999
Neumotórax espontáneo, n (%)	1 (0,2)	–	1 (0,9)	0,274
Fallo renal agudo, n (%)	93 (21,9)	25 (8,1)	68 (58,6)	< 0,001
Delirio, n (%)	91 (21,5)	43 (14,0)	48 (41,4)	< 0,001
Debilidad adquirida, n (%)	72 (17,0)	19 (6,2)	53 (45,7)	< 0,001
Hiperglucemia, n (%)	181 (42,7)	104 (33,8)	77 (66,4)	< 0,001
Hipertrigliceridemia, n (%)	3 (0,7)	2 (0,6)	1 (0,9)	0,999
Peritonitis por colitis isquémica, n (%)	1 (0,2)	1 (0,3)	–	0,999
TEP, n (%)	16 (3,8)	12 (3,9)	4 (3,4)	0,999
Trombosis miembro inferior, n (%)	1 (0,2)	1 (0,3)	–	0,999
ACV, n (%)	6 (1,4)	3 (1,0)	3 (2,6)	0,352
Fibrilación auricular, n (%)	32 (7,5)	11 (3,6)	21 (18,1)	< 0,001
Úlcera sacra, n (%)	23 (5,4)	–	23 (19,8)	< 0,001
Ataque de pánico, n (%)	4 (0,9)	1 (0,3)	3 (2,6)	0,064
Aftas orales, n (%)	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	0,999
CID, n (%)	1 (0,2)	–	1 (0,9)	0,274
Situación hiperosmolar, n (%)	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	0,999
Tormenta eléctrica, n (%)	1 (0,2)	–	1 (0,9)	0,274
Síndrome de privación, n (%)	1 (0,2)	–	1 (0,9)	0,274
Íleo adinámico, n (%)	3 (0,7)	–	3 (2,6)	0,020
Barotrauma, n (%)	58 (13,7)	17 (5,5)	41 (35,3)	< 0,001

(ACV: accidente cerebrovascular, CID: coagulación intravascular diseminada, PCR: parada

cardiorrespiratoria, SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo, TEP: tromboembolismo de pulmón)

Los procedimientos y las terapias especiales recibidas por los pacientes durante su estancia en UCI se muestran en la Tabla 19. Todos los procedimientos analizados fueron más frecuentes de manera estadísticamente significativa en el grupo de fracaso comparado con el grupo de éxito.

Tabla 19. Procedimientos y terapias especiales realizados en UCI.

	<b>Total (n = 424)</b>	<b>Éxito VNI (n = 308)</b>	<b>Fracaso VNI (n = 116)</b>	<b>Valor p</b>
Catéter venoso central, n (%)	149 (35,1)	39 (12,7)	110 (94,8)	< 0,001
Catéter arterial, n (%)	372 (87,7)	258 (83,8)	114 (98,3)	< 0,001
Sonda vesical, n (%)	169 (39,9)	54 (17,5)	115 (99,1)	< 0,001
Terapia de reemplazo renal, n (%)	17 (4,0)	1 (0,3)	16 (13,8)	< 0,001
Nutrición parenteral total, n (%)	42 (9,9)	12 (3,9)	30 (25,9)	< 0,001
Nutrición enteral, n (%)	93 (21,9)	3 (1,0)	90 (77,6)	< 0,001
Sistema de alto flujo, n (%)	373 (88)	306 (99,4)	67 (57,8)	< 0,001
Intubación – VMI	101 (23,8)	–	101 (87,1)	< 0,001
Transfusión hemoderivados, n (%)	37 (8,7)	5 (1,6)	32 (27,6)	< 0,001
Prono despierto, n (%)	4 (1%)	–	4 (3,4)	0,005
Prono sedado, n (%)	83 (19,6)	–	83 (71,6)	< 0,001
Traqueostomía, n (%)	38 (9)	–	38 (32,8)	< 0,001

(VMI: ventilación mecánica invasiva)

#### 4.1.8. Tratamientos recibidos durante la estancia en UCI

Los tratamientos farmacológicos utilizados durante la estancia en UCI se muestran en la Tabla 20. Únicamente un paciente estudiado, del grupo de éxito, no recibió tratamiento con corticoides. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto al tratamiento médico pautado, incluyendo antibioterapia, antivirales, corticoides ni opiáceos. Los pacientes con fracaso de la VNI, al ser intubados y ventilados mecánicamente, precisaron drogas sedantes y bloqueantes neuromusculares de forma más frecuente.

Tabla 20. Tratamiento médico recibido durante la estancia en UCI.

	<b>Total (n = 424)</b>	<b>Éxito VNI (n = 308)</b>	<b>Fracaso VNI (n = 116)</b>	<b>Valor p</b>
Antibióticos al ingreso, n (%)	196 (43,8)	135 (43,8)	61 (52,6)	0,107
Antibiótico durante estancia, n (%)	162 (38,2)	65 (21,1)	97 (83,6)	< 0,001
Lopinavir/Ritonavir, n (%)	23 (5,4)	17 (5,5)	6 (5,2)	0,888
Remdesivir, n (%)	31 (7,3)	27 (8,8)	4 (3,4)	0,061
Baricitinib, n (%)	4 (0,9)	3 (1,0)	1 (0,9)	0,999
Cloroquina, n (%)	26 (6,1)	20 (6,5)	6 (5,2)	0,613
Interferon, n (%)	12 (2,8)	9 (2,9)	3 (2,6)	0,999
Tocilizumab, n (%)	178 (42,0)	127 (41,2)	51 (44,0)	0,611
Anakinra, n (%)	14 (3,3)	11 (3,6)	3 (2,6)	0,767
Corticoides, n (%)	423 (99,8)	307 (99,7)	116 (100,0)	0,788
N-Acetilcisteína, n (%)	407 (96,0)	296 (96,1)	111 (95,7)	0,788

Opiáceos programados, n (%)	423 (99,8)	307 (99,7)	116 (100,0)	0,999
Midazolán, n (%)	108 (25,5)	4 (1,3)	104 (89,7)	<0,001
Propofol, n (%)	91 (21,5)	4 (1,3)	87 (75)	<0,001
Dexmedetomidina, n (%)	77 (18,2)	32 (10,4)	45 (38,8)	<0,001
Neurolepticos, n (%)	91 (21,5)	43 (14)	48 (41,4)	<0,001
Cisatracurio, n (%)	98 (23,1)	–	98 (84,5)	<0,001

#### 4.1.9. Evolución de los pacientes

La evolución de los pacientes se muestra en la Tabla 21. La mortalidad al alta de UCI fue del 17,2% (n = 73) y al alta hospitalaria del 18,2% (n = 77). Ésta fue significativamente mayor en los pacientes con fracaso, siendo en este grupo del 62,1% (p < 0,001). La mediana de estancia en la Unidad ha sido de 8 días en los pacientes con éxito y de 23 en los pacientes con fracaso (p < 0,001) y la hospitalaria 15 y 27 días, respectivamente (p < 0,001).

Tabla 21. Estado al alta.

	Total (n = 424)	Éxito VNI (n = 308)	Fracaso VNI (n = 116)	Valor p
Mortalidad UCI, n (%)	73 (17,2)	1 (0,3)	72 (62,1)	< 0,001
Mortalidad hospitalaria, n (%)	77 (18,2)	5 (1,6)	72 (62,1)	< 0,001
Reingreso UCI, n (%)	6 (1,7)	4 (1,3)	2 (4,7)	0,161
Estancia UCI, días	9 (6–16,7)	8 (6–11)	23 (12–41,5)	< 0,001
Estancia hospitalaria, días	17 (8–25)	15 (11– 0)	27 (16–47)	< 0,001

Las variables cuantitativas se expresan como mediana (rango intercuartílico)  
(UCI: Unidad de Cuidados Intensivos)

#### 4.1.10. Factores predictores independientes del fracaso de la VNI. Análisis multivariante.

Las variables predictoras independientes de fracaso de la VNI se muestran en la Tabla 22. Se relaciona de manera independiente con el fracaso de la VNI en la insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 el uso de VNI previo al ingreso en UCI, la puntuación máxima obtenida en la escala SOFA durante el periodo de tiempo que recibe VNI, presentar un empeoramiento radiológico a las 24 horas de ingresar, una mayor puntuación en la escala HACOR a la hora de iniciada la VNI, el presentar un nivel patológico de troponina al ingreso en UCI o sufrir alguna de las complicaciones relacionadas con la VNI durante la estancia en UCI.

Tabla 22. Factores predictores de fracaso de la VNI en los pacientes con IRA por COVID-19.

Variable	Coficiente $\beta$	OR	IC95% OR	Valor p
VNI pre-UCI	0,892	2,440	1,293 a 4,605	0,006
SOFA máximo durante VNI	0,313	1,367	1,166 a 1,603	< 0,001
Empeoramiento radiológico	0,880	2,412	1,176 a 4,948	0,016
HACOR 1 hora VNI	0,226	1,254	1,070 a 1,469	0,005
Troponina ingreso UCI	1,148	3,151	1,360 a 7,303	0,007
Complicaciones relacionadas VNI	0,981	2,667	1,549 a 4,591	< 0,001

Prueba de Hosmer Lemeshow: p = 0,250. Área bajo la curva: 0,829 (IC95% 0,789-0,869)

(IC95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, VNI: ventilación no invasiva)

## 4.2. Comparación entre pacientes que recibieron inicialmente CPAP frente a BiPAP. Análisis univariante.

### 4.2.1. Momento de ingreso

Inicialmente el uso de CPAP se realizó en 325 (76,6%) pacientes. El uso de CPAP como soporte respiratorio inicial fue predominante en la segunda y tercera olas, mientras que el uso inicial de BiPAP fue más frecuente en la quinta ola ( $p = 0,004$ ) (Tabla 23).

Tabla 23. Periodo de ingreso en UCI según el modo ventilatorio.

Periodo	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Ola, n (%)			0,004
Primera	11 (3,4)	13 (13,1)	
Segunda	106 (32,6)	15 (15,2)	
Tercera	96 (29,5)	18 (18,2)	
Cuarta	7 (2,2)	4 (4,0)	
Quinta	39 (12,0)	11 (11,1)	
Sexta	57 (17,5)	30 (30,3)	
Tras la sexta	9 (2,8)	8 (8,1)	

### 4.2.2. Factores sociodemográficos y antecedentes clínicos

No se hallaron diferencias significativas con respecto a la vacunación contra la COVID-19 ni contra la gripe entre los dos grupos evaluados (Tabla 24).

Tabla 24. Vacunación según modo ventilatorio inicial.

Vacunación	Total (n = 424)	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
COVID-19, n (%)				0,070
Completa	23 (5,4)	17 (5,2)	6 (5,4)	
Incompleta	31 (7,3)	17 (5,2)	14 (14,1)	
No vacunado	370 (87,3)	291 (89,5)	79 (79,8)	
Gripe, n (%)				0,810
Vacunado	124 (29,2)	96 (29,5)	28 (28,3)	

Tampoco hubo diferencias entre los dos grupos analizados en relación con el lugar de contagio, si el paciente estaba institucionalizado o si era trabajador sanitario (Tabla 25).

Tabla 25. Relación entre variables sociales y el modo ventilatorio utilizado inicialmente.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Institucionalizado, n (%)	2 (0,6)	–	> 0,999
Trabajador sanitario, n (%)	6 (1,8)	3 (3,0)	0,442
Lugar de contagio, n (%)			> 0,999
Nosocomial	6 (1,8)	2 (2,0)	
Comunitario	319 (98,2)	97 (98)	

Ni la presencia de una consulta previa, ni el lugar donde se hizo la consulta ni el recibir corticoides en domicilio se relacionó con el modo ventilatorio inicial (Tabla 26).

Tabla 26. Pacientes con consulta sanitaria previa al ingreso en UCI según el modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Consulta previa, n (%)	58 (17,8)	20 (20,2)	0,596
Lugar de consulta, n (%)			0,598
Urgencias	55 (94,8)	18 (90,0)	
Planta	3 (5,2)	2 (10)	
Corticoterapia, n (%)	34 (10,5)	16 (16,2)	0,124

El análisis de las variables sociodemográficas y antecedentes personales de los pacientes se muestran en la Tabla 27. Únicamente una de las variables evaluadas difiere entre los dos grupos. El IMC es más elevado en los pacientes tratados inicialmente con BiPAP ( $31,7 \pm 7,1$  frente a  $29,5 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>; p = 0,008). Además, el porcentaje de obesos también varía (52,5% frente a 40,3%; p = 0,032). El resto de variables analizadas no muestra diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 27. Datos sociodemográficos según el modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Género, n (%)			0,119
Varón	223 (68,6)	76 (76,8)	
Edad, años	60,0 ± 12,5	58,0 ± 14,7	0,170
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29,5 ± 4,7	31,7 ± 7,1	0,008
Obesidad, n (%)	131 (40,3)	52 (52,5)	0,032
HTA, n (%)	137 (42,2)	48 (48,5)	0,266
Dislipemia, n (%)	121 (37,2)	34 (34,3)	0,601
Diabetes, n (%)	88 (27,1)	31 (31,3)	0,411
Fumador, n (%)	18 (5,5)	3 (3,0)	0,314
Exfumador, n (%)	111 (34,2)	37 (37,4)	0,556

Cáncer, n (%)	42 (12,9)	13 (13,1)	0,957
Desorden autoinmune, n (%)	11 (3,4)	2 (2,0)	0,741
Inmunosupresión, n (%)	21 (6,5)	9 (9,1)	0,372
Cardiopatía crónica, n (%)	40 (12,3)	11 (11,1)	0,749
Fibrilación auricular, n (%)	8 (2,5)	2 (2,0)	1,000
Cardiopatía isquémica, n (%)	26 (8,0)	7 (7,1)	0,763
Insuficiencia cardíaca, n (%)	4 (1,2)	4 (4,0)	0,090
Enfermedad respiratoria previa, n (%)	62 (19,1)	22 (22,2)	0,492
EPOC, n (%)	8 (2,5)	3 (3,0)	0,724
Asma, n (%)	15 (4,6)	6 (6,1)	0,597
SAHS, n (%)	39 (12,0)	16 (16,2)	0,281
Enfermedad renal crónica, n (%)	12 (3,7)	9 (9,1)	0,059
Hepatopatía crónica, n (%)	3 (0,9)	2 (2,0)	0,332
SIDA, n (%)	1 (0,3)	1 (1,0)	0,413
Enfermedad neurológica, n (%)	14 (4,3)	3 (3,0)	0,772
Enfermedad psiquiátrica, n (%)	35 (10,8)	11 (11,1)	0,924
Hipotiroidismo, n (%)	26 (8,0)	8 (8,1)	0,979
Hiperuricemia, n (%)	29 (8,9)	15 (15,2)	0,075
Índice de Charlson	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0,391
ONI, n (%)	12 (3,7)	6 (6,1)	0,390

Las variables cuantitativas se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) (EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HTA: hipertensión arterial, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, IMC: índice de masa corporal, kg: kilogramo, m<sup>2</sup>: metro cuadrado, ONI: orden de no intubación, SAHS: síndrome de apnea-hipoapnea del sueño, TOS: tumor de órgano sólido, TVP: trombosis venosa profunda, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, VHC: virus de hepatitis C)

Ninguno de los tratamientos crónicos analizados mostró diferencias con respecto al modo ventilatorio que recibieron los pacientes a su ingreso en la Unidad (Tabla 28).

Tabla 28. Tratamiento crónico previo al ingreso en UCI según el modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
IECA, n (%)	35 (10,8)	9 (9,1)	0,632
ARA II, n (%)	93 (28,6)	33 (33,3)	0,368
AINEs, n (%)	9 (2,8)	4 (4,0)	0,512
Anticoagulación, n (%)	11 (3,4)	5 (5,1)	0,545
Estatinas, n (%)	110 (33,8)	26 (26,3)	0,157
Corticoides, n (%)	9 (2,8)	4 (4,0)	0,512
Cloroquina, n (%)	5 (1,5)	0 (0,0)	0,595

(AINEs: antiinflamatorios no esteroideos, ARA II: Antagonistas del receptor de la Angiotensina II, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina)

#### 4.2.3. Enfermedad actual. Clínica y analítica.

La comparación entre el modo ventilatorio inicial y los síntomas y signos de la enfermedad, referidos por el paciente, no muestran ninguna diferencia significativa entre ellos (Tabla 29).

Tabla 29. Síntomas y signos previos al ingreso en UCI según el modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Días síntomas a ingreso hospitalario	7 (5-9)	7 (4-9)	0,278
Días síntomas a ingreso UCI	9 (6-11)	8 (6-10,5)	0,201
Fiebre, n (%)	245 (75,4)	74 (74,7)	0,898
Temperatura máxima	38,2 ± 0,8	38,3 ± 0,7	0,726
Disnea, n (%)	318 (97,8)	96 (97,0)	0,705
Tos, n (%)	268 (82,5)	84 (84,8)	0,580
Expectoración, n (%)	34 (10,5)	9 (9,1)	0,692
Cefalea, n (%)	75 (23,1)	29 (29,3)	0,208
Diarrea, n (%)	46 (14,2)	8 (8,1)	0,113
Rinorrea, n (%)	69 (21,2)	18 (18,2)	0,511
Hemoptisis, n (%)	3 (0,9)	2 (2,0)	0,332
Ageusia, n (%)	15 (4,6)	8 (8,1)	0,183
Náuseas/vómitos, n (%)	17 (5,2)	6 (6,1)	0,750
Hiporexia, n (%)	8 (2,5)	4 (4,0)	0,407
Dolor abdominal, n (%)	15 (4,6)	8 (8,1)	0,183
Anosmia, n (%)	23 (7,1)	5 (5,1)	0,477
Alteración conductual, n (%)	3 (0,9)	1 (1,0)	1,000
Anorexia, n (%)	55 (16,9)	24 (24,2)	0,102
Astenia, n (%)	156 (48,0)	55 (55,6)	0,188
Síntomas urinarios, n (%)	3 (0,9)	2 (2,0)	0,332
Odinofagia, n (%)	33 (10,2)	14 (14,1)	0,269
Malestar general, n (%)	207 (63,7)	66 (66,7)	0,588
Mareo, n (%)	13 (4,0)	4 (4,0)	>0,999
Dolor torácico, n (%)	17 (5,2)	7 (7,1)	0,488
Dolor anginoso, n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)	>0,999
Síncope, n (%)	6 (1,8)	1 (1,0)	>0,999
Artralgias, n (%)	31 (9,5)	15 (15,2)	0,116
Mialgias, n (%)	59 (18,2)	21 (21,2)	0,496
Alteración consciencia, n (%)	3 (0,9)	1 (1,0)	>0,999

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± desviación estándar o medianas (rango intercuartílico)

La mayoría de los datos analíticos no muestran diferencias significativas entre los dos grupos analizados (Tabla 30). Sin embargo, la creatinina y la troponina (al ingreso en Hospital y en UCI) fueron más elevadas en grupo BiPAP, aunque dentro del rango de normalidad. Asimismo, el nivel de ferritina al ingreso en UCI fue más elevado en el grupo BiPAP.

Tabla 30. Comparación de los datos analíticos según el modo ventilatorio inicial.

	<b>CPAP (n = 325)</b>	<b>BiPAP (n = 99)</b>	<b>Valor p</b>
Glucemia, mg/dL			
Ingreso hospital	149,0 ± 62,8	157,8 ± 88,6	0,273
Ingreso UCI	173,3 ± 63,8	183,9 ± 79,5	0,174
Urea, mg/dL			
Ingreso hospital	42,4 ± 23,4	47,8 ± 27,8	0,054
Ingreso UCI	51,1 ± 27,9	54,1 ± 27,6	0,348
Creatinina, mg/dL			
Ingreso hospital	1,0 ± 0,4	1,2 ± 0,6	0,038
Ingreso UCI	0,9 ± 0,5	1,1 ± 0,6	0,005
Leucocitos, /uL			
Ingreso hospital	10.850 (8.625-1.950)	6.470 (2.800-10.700)	0,369
Ingreso UCI	10.450 (8.600-2.200)	7.450 (2.800- 11.800)	0,702
Linfocitos, /uL			
Ingreso hospital	750 (500-1.000)	400 (300-500)	0,640
Ingreso UCI	750 (500-1000)	400 (300-700)	0,092
Hb, g/dL			
Ingreso hospital	13,9 ± 1,7	13,8 ± 1,9	0,875
Ingreso UCI	13,2 ± 1,8	13,2 ± 1,9	0,828
Plaquetas, x 10 <sup>3</sup> /uL			
Ingreso hospital	212 ± 95	216 ± 85	0,688
Ingreso UCI	241 ± 97	241 ± 94	0,994
Actividad protrombina, %			
Ingreso hospital	86,9 ± 17,0	83,2 ± 17,3	0,060
Ingreso UCI	87,0 ± 17,2	83,7 ± 16,7	0,088
TTPA, ratio			
Ingreso hospital	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,549
Ingreso UCI	1,0 ± 0,6	1,0 ± 0,23	0,952
Dímero D, ng/mL			
Ingreso hospital	1.253 (802-22.959)	522 (319-725)	0,097
Ingreso UCI	989 (690-22.862)	532 (319-1.153)	0,237
Fibrinógeno, mg/dL			
Ingreso hospital	696,0 ± 194,9	680,0 ± 181,3	0,638
Ingreso UCI	696,0 ± 211,5	700,7 ± 229,4	0,853
Procalcitonina, ng/mL			
Ingreso hospital	0,06 (0,05-0,13)	0,09 (0,09-0,11)	0,091
Ingreso UCI	0,19 (0,14-0,39)	0,10 (0,09-0,98)	0,035
PC-R, mg/dL			
Ingreso hospital	22,6 (5,4-22,6)	14,8 (12,7-34,8)	0,351
Ingreso UCI	21,7 (4,3-33,2)	20,4 (12,7-34,8)	0,229
LDH, U/L			
Ingreso hospital	772,5 (460-922)	689 (400-867)	0,106
Ingreso UCI	661,5 (460-897)	693 (400-899)	0,067
Ferritina, ng/mL			

Ingreso hospital	879 (682-2.375)	2224 (878-3.570)	0,052
Ingreso UCI	914 (807-2.234)	2224 (878-3.570)	0,026
Troponina, ng/L			
Ingreso hospital	4 (2-15)	9,5 (6-31)	< 0,001
Ingreso UCI	3,5 (2-15,7)	9,5 (6-31)	< 0,001
IL-6			
Ingreso hospital	15,3 (4,6-207,2)	11,7 (6,9-169)	0,617
Ingreso UCI	29,3 (5,6-207,2)	25,2 (16,5-169)	0,413
Albúmina, g/dL			
Ingreso hospital	3,7 ± 0,4	3,5 ± 0,4	0,021
Ingreso UCI	3,5 ± 0,4	3,4 ± 0,4	0,223
GOT, U/L			
Ingreso hospital	72,5 (23,7-137,5)	72,5 (53-127)	0,847
Ingreso UCI	73,5 (27-158)	72,5 (53-92)	0,209
GPT, U/L			
Ingreso hospital	47,5 (22,2-141,5)	57 (37-152,5)	0,326
Ingreso UCI	49,5 (22,2-136,5)	58,5 (40-154,5)	0,557
FA, U/L			
Ingreso hospital	156,5 (84-326)	170 (66-301,5)	0,115
Ingreso UCI	162 (84-338,7)	154 (66-326)	0,077
Sodio, mEq/L			
Ingreso hospital	137,8 ± 3,5	137,5 ± 3,8	0,358
Ingreso UCI	139,6 ± 3,8	139,0 ± 4,0	0,176
Potasio, mEq/L			
Ingreso hospital	4,1 ± 0,4	4,2 ± 0,6	0,036
Ingreso UCI	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,6	0,058

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± desviación estándar o medianas (rango intercuartílico) (dL: decilitro, FA: fosfatasa alcalina, g: gramos, GOT: aspartato aminotransferasa, GPT: alanina aminotransferasa, hb: hemoglobina, IL-6: interleucina-6, LDH: lactato deshidrogenasa, L: litro, mEq: miliequivalentes, mg: miligramos, mL: mililitro, ng: nanogramos, ng: nanogramos, /uL: unidades por microlitro, PC-R: proteína C reactiva, TTPA: tiempo parcial de tromboplastina activada, U: unidades)

La relación entre el soporte respiratorio previo al ingreso en UCI y el uso inicial de CPAP o BiPAP se muestra en la Tabla 31. Los pacientes que en planta o urgencias precisaban terapia con OBF, alto flujo o CPAP recibieron más frecuentemente CPAP, mientras que los que recibían BiPAP fueron tratados de forma mayoritaria con esta modalidad respiratoria ( $p < 0,001$ ).

Tabla 31. Soporte respiratorio previo al ingreso en UCI y modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Antes de ingreso en UCI, n (%)			< 0,001
Convencional	248 (76,3)	65 (65,7)	
Alto flujo	34 (10,5)	5 (5,1)	
CPAP	16 (4,9)	2 (2,0)	
BiPAP	27 (8,3)	27 (27,3)	
Primer dispositivo en UCI, n (%)			
Alto flujo	9 (2,8)	2 (2,0)	> 0,999

(UCI: Unidad de Cuidados Intensivos)

#### 4.2.4. Gravedad

La gravedad de los pacientes según el modo de soporte respiratorio se muestra en la Tabla 32. La gravedad, medida a través de diferentes sistemas, es más elevada en los pacientes que reciben BiPAP que CPAP. Así mismo, el número de órganos afectados tanto en el periodo con VNI ( $p = 0,012$ ) como durante la estancia en UCI ( $p = 0,009$ ) fue mayor en los pacientes que recibieron BiPAP.

Tabla 32. Grado de gravedad de los pacientes ingresados en UCI según el modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
APACHE II	10,8 ± 4,0	12,6 ± 4,6	< 0,001
SAPS II	29,4 ± 8,1	31,9 ± 9,0	0,008
SAPS III	51,7 ± 9,2	53,1 ± 10,8	0,249
Shock al inicio VNI, n (%)	2 (0,6)	4 (4,0)	0,029
SOFA al ingreso	3,4 ± 0,9	3,9 ± 1,5	0,003
SOFA máximo VNI	4,1 ± 1,6	5,1 ± 2,8	0,001
SOFA máximo UCI	5,5 ± 3,5	6,6 ± 3,6	0,008
Órganos afectados VNI, n (%)			0,012
1	239 (73,5)	60 (60,6)	
2	53 (16,3)	19 (19,2)	
3	26 (8,0)	11 (11,1)	
4	4 (1,2)	8 (8,1)	
5	2 (0,6)	1 (1,0)	
6	1 (0,3)	–	
Órganos afectados UCI, n (%)			0,009
1	186 (57,2)	37 (37,4)	
2	60 (18,5)	28 (28,3)	
3	46 (14,2)	19 (19,2)	
4	20 (6,2)	10 (10,1)	
5	9 (2,8)	4 (4,0)	
6	4 (1,2)	1 (1,0)	

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± desviación estándar. (APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*, SAPS II: *The Simplified Acute Physiology Score II*, SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score II*, SOFA: *Sepsis related Organ Failure Assessment*, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, VNI: ventilación no invasiva)

Sin embargo, la afectación de la radiografía torácica inicial ni la evolución a las 24 horas difieren de forma significativa entre los dos grupos de pacientes según el modo ventilatorio utilizado (Tabla 33).

Tabla 33. Exploraciones radiológicas según el modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Gravedad Rx inicial, n (%)			0,332
1 – 2	45 (13,8)	10 (10,1)	
3 – 4	280 (86,2)	89 (89,9)	
Evolución Rx 24 horas, n (%)			0,854
Peor	250 (76,9)	74 (74,7)	
Sin cambios	65 (20,0)	21 (21,2)	
Mejor	10 (3,1)	4 (4,0)	
TC en UCI, n (%)	50 (15,4)	12 (12,1)	0,421
TC en hospital, n (%)	66 (20,3)	17 (17,2)	0,491
TEP en TC, n (%)	12 (18,2)	3 (17,6)	1,000

(Rx: radiografía, TC: tomografía axial computerizada, TEP: tromboembolismo pulmonar)

#### 4.2.5. Variables neurológicas, hemodinámicas y respiratorias

La relación entre las variables neurológicas, hemodinámicas y respiratorias y el modo ventilatorio utilizado inicialmente se muestra en la Tabla 34. Las comparaciones entre los niveles basales de los parámetros y tras la aplicación de la terapia ventilatoria a la hora muestran diferencias significativas en la presión arterial y los parámetros respiratorios, tanto en el grupo CPAP como BiPAP. La comparación entre los dos grupos de soporte no invasivo muestra que las diferencias fundamentales se observan en los parámetros respiratorios iniciales. Una mayor frecuencia respiratoria inicial ( $p < 0,001$ ) y una menor  $PaO_2/FiO_2$  basal ( $p = 0,001$ ) se relacionan con un mayor uso de BiPAP. Las diferencias de estos parámetros a la hora de la VNI siguen siendo significativa. De igual forma el valor de la escala HACOR a la hora de iniciado el soporte no invasivo fue peor en el grupo BiPAP (mediana de 4) que en CPAP (mediana de 3) ( $p < 0,001$ ).

Tabla 34. Constantes neurológicas, hemodinámicas y respiratorias durante la VNI según el modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Escala Coma Glasgow			
Al inicio VNI	14,9 ± 0,2	14,9 ± 0,1	0,355
Tras 1 hora VNI	15 ± 0,1	15,0 ± 0,0	0,575
Valor p	0,206	0,272	
Lactato, mmol/L			
Al inicio VNI	1,6 ± 1,0	1,6 ± 0,7	0,943
Tras 1 hora VNI	1,7 ± 1,1	1,7 ± 0,6	0,777
Valor p	0,997	0,601	
FC, lpm			
Al inicio VNI	86,2 ± 15,5	91,1 ± 20,2	< 0,001
Tras 1 hora VNI	87,0 ± 12,0	92,8 ± 13,1	< 0,001
Valor p	0,317	0,372	
PAS, mmHg			

Al inicio VNI	130,6 ± 18,4	130,0 ± 21,2	0,803
Tras 1 hora VNI	127,6 ± 13,3	128,1 ± 16,0	0,782
Valor p	0,001	0,250	
<b>PAm</b>			
Al inicio VNI	90,8 ± 12,9	89,7 ± 15,2	0,473
Tras 1 hora VNI	84,4 ± 10,7	84,9 ± 11,3	0,677
Valor p	< 0,001	< 0,001	
<b>FR, rpm</b>			
Al inicio VNI	30,1 ± 7,9	33,8 ± 9,5	< 0,001
Tras 1 hora VNI	23,2 ± 4,1	25,1 ± 5,3	0,001
Valor p	< 0,001	< 0,001	
<b>pH</b>			
Al inicio VNI	7,44 ± 0,04	7,42 ± 0,07	0,004
Tras 1 hora VNI	7,42 ± 0,03	7,40 ± 0,04	0,002
Valor p	< 0,001	0,025	
<b>PaCO<sub>2</sub>, mmHg</b>			
Al inicio VNI	34,9 ± 5,2	36,8 ± 7,7	0,018
Tras 1 hora VNI	35,9 ± 2,9	37,2 ± 5,6	0,026
Valor p	< 0,001	0,386	
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>			
Al inicio VNI	120,7 ± 25,7	111,2 ± 24,1	0,001
Tras 1 hora VNI	158,2 ± 36,6	145,3 ± 38,5	0,004
Valor p	< 0,001	< 0,001	
<b>HCO<sub>3</sub>, mmol/L</b>			
Al inicio VNI	23,8 ± 2,7	23,7 ± 3,5	0,810
Tras 1 hora VNI	23,9 ± 1,9	23,9 ± 2,9	0,895
Valor p	0,129	0,368	
<b>HACOR a la hora VNI</b>	3 (2-5)	4 (3-6)	< 0,001

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) (FC: frecuencia cardíaca, FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno, FR: frecuencia respiratoria, HCO<sub>3</sub>: bicarbonato, lpm: latidos por minuto, mmHg: milímetros de mercurio, mmol/L: milimoles/litro, PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono, PAm: presión arterial media, PAS: presión arterial sistólica, rpm: respiraciones por minuto, VNI: ventilación no invasiva)

#### 4.2.6. Variables relacionadas con el ventilador y parámetros ventilatorios

Entre los parámetros relacionados con la VNI (Tabla 35) únicamente la EPAP inicial era ligeramente mayor en el grupo CPAP ( $p < 0,001$ ) mientras que el nivel de FiO<sub>2</sub> era mayor en el grupo BiPAP al inicio de la VNI ( $p < 0,001$ ) y al final ( $p = 0,043$ ). Ni la duración de la VNI en días ni en horas, difirió en los dos grupos. Los pacientes que recibieron tratamiento con BiPAP recibieron terapia con ventilador Vision en un porcentaje mayor que los que recibieron CPAP ( $p = 0,033$ ).

Tabla 35. Variables relacionadas con el respirador para la VNI según el modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Tipo de respirador, n (%)			0,033
Vision	4 (1,2)	5 (5,1)	
V60	321 (98,8)	94 (94,9)	
Modo final, n (%)			< 0,001
CPAP	177 (54,5)	35 (35,4)	
BiPAP	148 (45,5)	64 (64,6)	
Interfaz inicial, n (%)			0,233
Oronasal	0 (0,0)	1 (1,0)	
Total	325 (100,0)	98 (99,0)	
Interfaz final, n (%)			>0,999
Nasal	1 (0,3)	-	
Total	324 (99,7)	99 (100,0)	
EPAP inicial, cmH <sub>2</sub> O	12,3 ± 1,1	11,6 ± 1,3	< 0,001
IPAP inicial, cmH <sub>2</sub> O	-	15,4 ± 2,0	
FiO <sub>2</sub> inicial, %	65,5 ± 9,6	74,0 ± 14,5	< 0,001
EPAP máxima VNI, cmH <sub>2</sub> O	13,0 ± 2,9	13,8 ± 9,0	0,384
IPAP máxima VNI, cmH <sub>2</sub> O	17,7 ± 6,4	16,7 ± 5,9	0,227
FiO <sub>2</sub> máxima VNI, %	76,2 ± 16,9	80,3 ± 20,3	0,043
Fugas mínimas, L/min	17,7 ± 6,7	17,8 ± 6,1	0,422
Media fugas, L/min	36,1 ± 9,4	34,8 ± 9,4	0,221
Días VNI	4 (3–8)	4 (3–7)	0,233
Horas VNI	76 (48–129)	75 (49–112)	0,389

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± desviación estándar o medianas (rango intercuartílico) (cmH<sub>2</sub>O: centímetros de agua, EPAP: presión positiva espiratoria, FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno, IPAP: presión positiva inspiratoria, L: litro, min: minuto, VNI: ventilación no invasiva)

#### 4.2.7. Complicaciones durante la estancia

Las complicaciones relacionadas con la VNI no difieren en los pacientes según el modo ventilatorio utilizado inicialmente (Tabla 36). Tampoco ningún de las complicaciones de forma individual difieren entre los grupos analizados.

Tabla 36. Complicaciones asociadas a la VNI según el modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Pacientes con complicaciones, n (%)	89 (27,4)	23 (23,2)	0,412
Hinchazón parótida, n (%)	1 (0,3)	1 (1,0)	0,166
Lesión nasofrontal, n (%)	1 (0,3)	1 (2,0)	0,129
Irritación ocular, n (%)	10 (3,1)	1 (1,0)	0,103
Distensión gástrica, n (%)	11 (3,4)	1 (1,0)	0,090
Vómito, n (%)	1 (0,3)	2 (2,0)	0,039
Barotrauma, n (%)	42 (12,9)	9 (9,1)	0,305
Neumonía, n (%)	4 (1,2)	0 (0,0)	0,615
Claustrofobia, n (%)	74 (22,8)	26 (26,3)	0,473
Intolerancia total, n (%)	6 (1,8)	2 (2,0)	0,519

Las infecciones nosocomiales desarrolladas durante la estancia en UCI y su relación con el modo ventilatorio inicial se muestran en la Tabla 37. La ITU fue más frecuente en el grupo CPAP (12,3% frente a 5,1%;  $p = 0,040$ ), mientras que el síndrome febril tratado con antibióticos lo fue en el grupo BiPAP (28,3% frente a 16,6%;  $p = 0,010$ ). El resto de procesos infecciosos no difirió entre los dos grupos.

Tabla 37. Infecciones nosocomiales durante el ingreso en UCI según el modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Paciente con infección, n (%)	101 (31,1)	34 (34,3)	0,541
Bacteriemia por catéter, n (%)	32 (9,8)	16 (16,2)	0,083
Neumonía nosocomial, n (%)	8 (2,5)	1 (1,0)	0,692
NAVM, n (%)	25 (7,7)	5 (5,1)	0,369
ITU nosocomial, n (%)	40 (12,3)	5 (5,1)	0,040
Cocos Gram + en hemocultivos, n (%)	64 (19,7)	20 (20,2)	0,911
Colonización levaduras, n (%)	28 (8,6)	13 (13,1)	0,183
Úlcera sacra infectada, n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)	1,000
Traqueobronquitis, n (%)	1 (0,3)	1 (1,0)	0,413
Síndrome febril tratado con antibióticos, n (%)	54 (16,6)	28 (28,3)	0,010

(ITU = infección del tracto urinario, NAVM = neumonía asociada a ventilación mecánica)

Las complicaciones no infecciosas desarrolladas durante la estancia en UCI y su relación con el modo ventilatorio inicial se muestra en la Tabla 38. Los pacientes que recibieron tratamiento con BiPAP mostraron más SDRA que los tratados con CPAP (96% frente a 86,8%;  $p = 0,011$ ), así como la gravedad del mismo (93% de graves frente a 47,7%;  $p = 0,037$ ). Además, únicamente cuatro complicaciones difirieron de forma significativa entre los dos grupos, el desarrollo de insuficiencia renal aguda ( $p = 0,004$ ), la hiperglicemia ( $p < 0,001$ ), los niveles elevados de troponina ( $p < 0,001$ ) y el desarrollo de úlcera sacra ( $p < 0,001$ ), siendo todas más frecuente en el grupo BiPAP que en CPAP.

Tabla 38. Complicaciones desarrolladas durante el ingreso en UCI según el modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
SDRA, n (%)	282 (86,8)	95 (96,0)	0,011
Grado severidad SDRA, n (%)			0,037
Moderado	117 (41,5)	28 (29,5)	
Grave	125 (47,7)	107 (93,0)	
Dos determinaciones de 180, n (%)	144 (44,3)	37 (37,4)	0,222
Evento adverso iatrogénico, n (%)	18 (5,5)	5 (5,1)	0,851
Hemorragia grave, n (%)	11 (3,4)	4 (4,0)	0,758
Transfusión, n (%)	28 (8,6)	9 (9,1)	0,883
PCR no esperada, n (%)	2 (0,6)	1 (1,0)	0,551
Neumotórax iatrogénico, n (%)	1 (0,3)	1 (1,0)	0,413
Salida accidental drenajes, n (%)	4 (1,2)	2 (2,0)	0,628
Reacción pancreática, n (%)	3 (0,9)	1 (1,0)	1,000
Neumotórax espontáneo, n (%)	0 (0,0)	1 (0,9)	0,274
Fallo renal agudo, n (%)	61 (18,8)	32 (32,3)	0,004
Delirio, n (%)	65 (20,0)	26 (26,3)	0,184
Debilidad adquirida, n (%)	51 (15,7)	21 (21,2)	0,200
Hiperglucemia, n (%)	104 (33,8)	77 (66,4)	< 0,001
Hipertrigliceridemia, n (%)	2 (0,6)	1 (1,0)	0,551
Peritonitis por colitis isquémica, n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)	1,000
Enfermedad tromboembólica, n (%)	31 (9,5)	6 (6,1)	0,283
Disfunción miocárdica, n (%)	2 (0,6)	4 (4,0)	0,029
TEP, n (%)	12 (3,9)	4 (3,4)	0,999
Elevación de troponina I, n (%)	14 (4,5)	27 (23,3)	< 0,001
Trombosis miembros inferiores, n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)	0,999
ACV, n (%)	3 (1,0)	3 (2,6)	0,352
Fibrilación auricular, n (%)	21 (6,5)	11 (11,1)	0,125
Úlcera sacra, n (%)	0 (0,0)	23 (19,8)	< 0,001
Ataque de pánico, n (%)	4 (1,2)	0 (0,0)	0,577
Aftas orales, n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)	0,999
CID, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	0,233
Situación hiperosmolar, n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)	1,000
Tormenta eléctrica, n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)	1,000
Síndrome de privación, n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)	1,000
Íleo adinámico, n (%)	3 (0,9)	0 (0,0)	1,000
Barotrauma, n (%)	49 (15,1)	9 (9,1)	0,129

(ACV: accidente cerebrovascular, CID: coagulación intravascular diseminada, PCR: parada cardiorrespiratoria, SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo, TEP: tromboembolismo pulmonar)

#### 4.2.8. Tratamientos recibidos durante la estancia en UCI

La necesidad de procedimientos y terapias especiales en relación con el modo ventilatorio utilizado se muestra en la Tabla 39. La necesidad de catéter venoso central fue superior en los pacientes con BiPAP (54,5%) que en los pacientes con CPAP (29,2%) inicial ( $p < 0,001$ ), al igual que la necesidad de colocación de sonda vesical (54,5% versus 34,5%;  $p = 0,001$ ). Una vez sedado e intubado, la colocación en posición de prono fue más frecuente en los pacientes que habían recibido previamente BiPAP (27,3%) que los que habían recibido CPAP (17,2%) ( $p = 0,027$ ). El resto de procedimientos no varió entre los grupos analizados.

Tabla 39. Procedimientos y terapias especializadas realizados en UCI según el modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Catéter venoso central, n (%)	95 (29,2)	54 (54,5)	< 0,001
Catéter arterial, n (%)	283 (87,1)	89 (89,9)	0,454
Sonda vesical, n (%)	115 (35,4)	54 (54,5)	0,001
Terapia de reemplazo renal, n (%)	14 (4,3)	3 (3,0)	0,772
Nutrición parenteral total, n (%)	32 (9,8)	10 (10,1)	0,941
Nutrición enteral, n (%)	67 (20,6)	26 (26,3)	0,235
Sistema de alto flujo, n (%)	292 (89,8)	81 (81,8)	0,032
Intubación – VMI	71 (21,8)	30 (30,3)	0,084
Transfusión hemoderivados, n (%)	28 (8,6)	9 (9,1)	0,886
Prono despierto, n (%)	3 (0,9)	1 (0,9)	>0,999
Prono sedado, n (%)	56 (17,2)	27 (27,3)	0,027
Traqueostomía, n (%)	30 (9,2)	8 (8,1)	0,726

(VMI = ventilación mecánica invasiva)

Los tratamientos farmacológicos recibidos durante la estancia en UCI en relación con el tratamiento de soporte ventilatorio no invasivo inicial se muestran en la Tabla 40. Los pacientes con BiPAP inicial recibieron más antibióticos al ingreso ( $p = 0,001$ ), lopinavir/ritonavir ( $p < 0,001$ ), baricitinib ( $p = 0,041$ ), cloroquina ( $p = 0,001$ ), interferon ( $p = 0,038$ ), tocilizumab ( $p < 0,001$ ) y midazolam ( $p = 0,021$ ). Los pacientes con CPAP únicamente recibieron N acetil cisteína con mayor frecuencia que los del grupo BiPAP ( $p < 0,001$ ).

Tabla 40. Tratamiento médico recibido durante el ingreso en UCI según el modo ventilatorio.

	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Antibiótico al ingreso, n (%)	136 (41,8)	60 (60,6)	0,001
Antibiótico durante estancia, n (%)	119 (36,6)	43 (43,4)	0,222
Lopinavir/Ritonavir, n (%)	10 (3,1)	13 (13,1)	< 0,001
Otro antivírico, n (%)	21 (6,5)	10 (10,1)	0,223
Baricitinib, n (%)	1 (0,3)	3 (3,0)	0,041
Cloroquina, n (%)	13 (4,0)	13 (13,1)	0,001
Interferon, n (%)	6 (1,8)	6 (6,1)	0,038
Tocilizumab, n (%)	117 (36,0)	61 (61,6)	< 0,001
Anakinra, n (%)	12 (3,7)	2 (2,0)	0,536
Corticoides, n (%)	324 (99,7)	99 (100,0)	1,000
N – Acetilcisteína, n (%)	319 (98,2)	88 (88,9)	< 0,001
Opiáceos programados, n (%)	325 (100,0)	98 (99,0)	0,233
Midazolán, n (%)	74 (22,8)	34 (34,3)	0,021
Propofol, n (%)	65 (20)	26 (26,3)	0,184
Dexmedetomidina, n (%)	57 (17,5)	20 (20,2)	0,547
Neurolépticos, n (%)	65 (20)	26 (26,3)	0,184
Cisatracurio, n (%)	68 (20,9)	30 (30,3)	0,053

#### 4.2.9. Evolución de los pacientes

El fracaso del soporte respiratorio no invasivo fue más frecuente en los que recibieron inicialmente BiPAP (35,4%) que los que recibieron CPAP (24,9%) (Tabla 41). Ni los motivos de intubación endotraqueal ni la actuación tras la conexión a VMI varió entre los dos grupos ( $p = 0,386$ ).

Tabla 41. Evolución del paciente según el modo ventilatorio inicial.

	Total (n = 424)	CPAP (n = 325)	BiPAP (n = 99)	Valor p
Fracaso VNI, n (%)	116 (27,4)	81 (24,9)	35 (35,4)	0,042
IOT, n (%)	101 (23,8)	71 (21,8)	30 (30,3)	0,084
Días inicio VNI a IOT, n (%)	5 (2,5 - 8)	5 (3 - 10)	3 (1 - 6)	0,001
Motivo IOT*, n (%)				0,386
IRA	88 (87,1)	64 (90,1)	24 (80,0)	
Shock	2 (2,0)	1 (1,4)	1 (3,3)	
Coma estructural	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	
IRA con delirio muy grave	10 (9,9)	5 (7,0)	5 (16,7)	
Tras IOT*, n (%)				0,904
Extubado con VNI	45 (44,6)	31 (43,7)	14 (46,7)	
Extubado sin VNI	6 (5,9)	4 (5,6)	2 (6,7)	
Fallecido intubado	50 (49,5)	36 (50,7)	14 (46,7)	

\*Sobre 101 paciente IOT

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (IOT: intubación orotraqueal, IRA: insuficiencia respiratoria aguda, PCR: parada cardiorrespiratoria, VNI: ventilación no invasiva)

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la supervivencia ni a la estancia, ni en la UCI ni intrahospitalaria, entre ambos grupos (Tabla 42). Aunque los reingresos fueron más frecuentes en el grupo tratados con BiPAP, esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

Tabla 42. Estado al alta según el modo ventilatorio inicial.

	<b>CPAP (n = 325)</b>	<b>BiPAP (n = 99)</b>	<b>Valor p</b>
Mortalidad en UCI, n (%)	52 (16,0)	21 (21,2)	0,229
Mortalidad hospitalaria, n (%)	55 (16,9)	22 (22,2)	0,231
Reingreso UCI, n (%)	4 (1,3)	2 (4,7)	0,161
Estancia UCI, días	9 (6-16)	10 (6-19)	0,548
Estancia hospitalaria, días	16 (12-25)	18 (12-28)	0,371

Las variables cuantitativas se expresan como medianas (rango intercuartílico)  
(UCI: Unidad de Cuidados intensivos)

#### 4.2.10. Análisis de propensión apareado entre CPAP y BiPAP

Mediante análisis de propensión apareado los dos grupos de pacientes seleccionados muestran un tamaño de 94 sujetos (Tabla 43). Tras el ajuste para variables de confusión, únicamente el valor del índice SOFA máximo durante la VNI ( $p = 0,013$ ) y durante la estancia en UCI ( $p = 0,034$ ) difiere entre los dos grupos. Asimismo, el tiempo hasta la intubación sigue siendo mayor en el grupo CPAP (5,5 días de mediana) que en grupo BiPAP (3 días de mediana) ( $p = 0,047$ ). Ni la mortalidad ni la estancia, tanto en UCI como en hospital, difieren entre los dos grupos analizados.

Tabla 43. Análisis de propensión apareado según el modo ventilatorio inicial.

	CPAP (n = 94)	BiPAP (n = 94)	Valor p	SMD (%)
Varón, n (%)	69 (73,4)	69 (73,4)	1	–
Edad, años	58,2 ± 13,3	58,9 ± 14,5	0,320	3,5
SAPS II	31,2 ± 7,9	31,5 ± 8,1	0,643	3,3
Índice de Charlson	1 (0-2)	1 (0-2)	0,317	2,3
ONI, n (%)	6 (6,4)	6 (6,4)	1	–
FR, rpm	32 ± 6	32 ± 5	0,758	3,2
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	114 ± 21	112 ± 24	0,532	6,5
Linfocitos, células*10 <sup>9</sup> /L	600 (400-800)	650 (400-725)	0,529	7,3
Dímero D, ng/mL	1065 (672-3088)	1149 (696-3.050)	0,727	9,6
Ferritina, ng/mL	719 (422-1.727)	889 (443-1.395)	0,956	7,4
Proteína C reactiva, mg/L	12,9 (7,3-20,4)	11,6 (6,1-20,8)	0,341	6,0
LDH, U/L	758 ± 384	765 ± 398	0,758	3,2
Tocilizumab, n (%)	45 (47,9)	46 (48,9)	>0,999	9,3
SDRA, n (%)	90 (95,7)	90 (95,7)	1	
HACOR 1h tras VNI	3 (2-4)	4 (3-6)	0,063	
Complicaciones VNI, n (%)	27 (28,7)	22 (23,4)	0,533	
Infección nosocomial, n (%)	30 (31,9)	31 (33,0)	>0,999	
Barotrauma, n (%)	13 (13,8)	12 (12,8)	>0,999	
Delirio n (%)	16 (17,0)	22 (23,4)	0,327	
Enfermedad tromboembólica, n (%)	13 (13,8)	15 (16,0)	0,804	
Fallo renal agudo, n (%)	19 (20,2)	20 (21,3)	>0,999	
Debilidad adquirida, n (%)	18 (19,1)	16 (17,0)	0,851	
Hiperglucemia, n (%)	40 (42,6)	36 (38,3)	0,644	
SOFA al ingreso	3,6 ± 1,0	3,9 ± 1,4	0,210	
SOFA durante VNI	4,1 ± 1,3	4,9 ± 2,6	0,013	
SOFA en UCI	5,4 ± 3,2	6,4 ± 3,6	0,034	
Fracaso VNI, n (%)	23 (24,5)	29 (30,8)	0,335	
Tiempo VNI a IOT, días	5,5 (2,7–10,0)	3 (1,5–6,5)	0,047	
Tiempo VNI, días	5 (2–6)	4 (3–7)	0,512	
Tiempo VNI, horas	75,5 (48–122)	78 (50–112)	0,567	
Estancia en UCI, días	8,5 (6–16)	9 (6–17)	0,668	
Estancia hospitalaria, días	15 (11–25)	18 (12–26)	0,623	
Mortalidad UCI	11 (11,7)	19 (20,2)	0,185	
Mortalidad hospitalaria	13 (13,8)	19 (20,2)	0,244	

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y mediana (rango intercuartílico) (FR: frecuencia respiratoria, h: hora, IOT: intubación orotraqueal, L: litro, LDH: lactato deshidrogenasa, mL: mililitro, mg: miligramos, mmHg: milímetros de mercurio, ng: nanogramos, ONI: Orden de No Intubación, rpm: respiraciones por minuto, SAPS II: *The Simplified Acute Physiology Score II*, SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo, SOFA: *Sepsis related Organ Failure Assessment*, U: unidades, VNI: ventilación no invasiva)

### 4.3. Descripción de los pacientes y factores relacionados con el resultado de la VNI en los pacientes postextubados.

De los 424 pacientes tratados con VNI, precisaron intubación orotraqueal 101 (23,8%). La evolución posterior muestra que 51 pacientes pudieron ser extubados, de ellos 45 (44,6% de los intubados) precisaron VNI postextubación, 6 (5,9% de los intubados) precisaron únicamente oxígeno a bajo flujo, y 50 (49,5% de los intubados) fallecieron si poder realizarse el destete del ventilador.

#### 4.3.1. Momento de ingreso

De los 45 pacientes que recibieron VNI tras la extubación, fracasaron 9 (20%). La relación entre el fracaso de la VNI postextubación y la ola se muestra en la Tabla 44. Aun sin significación estadística ( $p = 0,131$ ), la mayoría de los fracasos de la VNI postextubación se produjeron en la segunda ola (5 casos, 55,6%).

Tabla 44. Éxito de la VNI postextubación según la ola de ingreso.

	Total (n = 45)	Éxito VNI (n = 36)	Fracaso VNI (n = 9)	Valor p
Ola, n (%)				0,131
Primera	3 (6,7)	3 (8,3)	0 (0,0)	
Segunda	14 (31,1)	9 (25,0)	5 (55,6)	
Tercera	16 (6,7)	14 (38,9)	2 (22,2)	
Quinta	3 (6,7)	3 (8,3)	0 (0,0)	
Sexta	8 (17,8)	7 (19,4)	1 (11,1)	
Tras sexta	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (11,1)	

#### 4.3.2. Antecedentes

No hubo diferencias en el resultado de la VNI entre los pacientes postextubados según el estado de la vacunación contra el COVID-19 ni contra la gripe (Tabla 45).

Tabla 45. Pauta de vacunación en pacientes con VNI postextubación.

Vacunación	Total (n = 45)	Éxito VNI (n = 36)	Fracaso VNI (n = 9)	Valor p
COVID-19, n (%)				0,774
Completa	3 (6,7)	3 (8,3)	0 (0,0)	
Incompleta	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (11,1)	
No vacunado	41 (91,1)	33 (91,7)	8 (88,9)	
Gripe, n (%)				0,704
Vacunado	13 (28,9)	10 (27,8)	3 (33,3)	

La relación entre las variables sociodemográficas y antecedentes personales no muestra relación con el resultado de la VNI postextubación (Tabla 46).

Tabla 46. Variables sociodemográficas de los pacientes con VNI postextubación.

	Total (n = 45)	Éxito VNI (n = 36)	Fracaso VNI (n = 9)	Valor p
Género, n (%)				0,661
Varón	36 (80,0)	28 (77,8)	8 (88,9)	
Edad, años	58,2 ± 10,9	57,6 ± 11,1	61,0 ± 10,8	0,406
IMC, kg/m <sup>2</sup>	30,3 ± 5,9	31,0 ± 6,3	27,2 ± 3,1	0,104
HTA, n (%)	20 (44,4)	16 (44,4)	4 (44,4)	>0,999
Dislipemia, n (%)	15 (33,3)	13 (36,1)	2 (22,2)	0,695
Diabetes, n (%)	10 (22,2)	9 (25)	1 (11,1)	0,659
Índice de Charlson	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0,5)	0,548
Cáncer, n (%)	7 (15,6)	6 (16,7)	1 (11,1)	>0,999
Desorden autoinmune, n (%)	2 (4,4)	1 (2,8)	1 (11,1)	0,364
Cardiopatía crónica, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)	–	>0,999
Enfermedad respiratoria, n (%)	9 (20,0)	7 (19,4)	2 (22,2)	>0,999
SAHS, n (%)	6 (13,3)	6 (16,7)	–	0,323
Enfermedad renal crónica, n (%)	4 (8,9)	4 (11,1)	–	0,569
Enfermedad neurológica, n (%)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (11,1)	0,200
Enfermedad psiquiátrica, n (%)	6 (13,3)	5 (13,9)	1 (11,1)	>0,999
Enfermedad endocrina, n (%)	11 (24,4)	9 (25,0)	2 (22,2)	>0,999

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartílico) (HTA: hipertensión arterial, IMC: índice de masa corporal, kg/m<sup>2</sup>: kilogramo/metro cuadrado, SAHS: síndrome de apnea-hipoapnea)

#### 4.3.3. Variables relacionadas con el episodio de VNI previa y motivo de la VNI postextubación

Las causas de la intubación endotraqueal, así como el motivo de utilización de la VNI en el periodo postextubación son mostrados en la Tabla 47. Todos los pacientes fueron intubados por insuficiencia respiratoria aguda grave, asociando delirio severo el 13,3%, sin diferencias entre éxito y fracaso de la VNI ( $p > 0,999$ ). Tras la extubación, la VNI se utilizó como terapia preventiva por riesgo de fracaso en la extubación en el 51,1% de los pacientes, logrando tener éxito en 21

de los 23 casos. De los 45 pacientes, 7 presentaron insuficiencia respiratoria tras la extubación, fracasando la VNI en 3 de ellos. Finalmente, en 15 casos, el motivo de la VNI fue facilitar la extubación, presentando éxito en 11 casos. El fracaso de la VNI postextubación se relaciona con el motivo del uso del soporte no respiratorio, fracasando más cuando se utiliza en la IRA postextubación ( $p = 0,035$ ). La duración de la VNI postextubación fue mayor en los pacientes con éxito de la técnica, tanto en días como en horas, aunque únicamente en este último caso mostró significación estadística ( $p = 0,047$ ).

Tabla 47. Situación clínica.

	Total (n = 45)	Éxito VNI (n = 36)	Fracaso VNI (n = 9)	Valor p
Motivo IOT, n (%)				>0,999
IRA	39 (86,7)	31 (86,1)	8 (88,9)	
IRA + Delirio	6 (13,3)	5 (13,9)	1 (11,1)	
Motivo VNI tras VMI, n (%)				0,035
IRA postextubación	7 (15,6)	4 (11,1)	3 (33,3)	
Facilitadora	15 (33,3)	11 (30,6)	4 (44,4)	
Preventiva	23 (51,1)	21 (58,3)	2 (22,2)	
Días VNI postextubación	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	0,071
Horas VNI postextubación	36 (24-48)	45,5 (24,2-49,5)	24,0 (16-41,5)	0,047

Las variables cuantitativas se expresan como medianas (rango intercuartílico) (IOT: intubación orotraqueal, IRA: insuficiencia respiratoria aguda, VMI: ventilación mecánica invasiva, VNI: ventilación mecánica no invasiva)

#### 4.3.4. Gravedad

La gravedad de los pacientes medida mediante diferentes índices se muestra en la Tabla 48. La gravedad al ingreso medida mediante la escala SOFA no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, su evolución durante su estancia en UCI si evidenció una mayor puntuación en los pacientes con fracaso (media 5,4) frente a los pacientes con éxito (media 3,3) ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con fracaso de la VMI también permanecieron más tiempo conectados a la VMI (16,1 días frente a 35,1 días) ( $p = 0,008$ ).

Tabla 48. Gravedad y evolución de los pacientes con VNI postextubación.

	Total (n = 45)	Éxito VNI (n = 36)	Fracaso VNI (n = 9)	Valor p
SAPS II, media $\pm$ DE	32,7 $\pm$ 9,3	33,1 $\pm$ 9,9	31,2 $\pm$ 6,9	0,587
SOFA al ingreso, media $\pm$ DE	3,7 $\pm$ 1,1	3,3 $\pm$ 0,7	3,1 $\pm$ 0,3	0,187
SOFA máximo VNI, media $\pm$ DE	4,4 $\pm$ 2,1	3,7 $\pm$ 1,3	5,7 $\pm$ 0,8	< 0,001
Días VNI a IOT, media $\pm$ DE	5,6 $\pm$ 4,5	5,0 $\pm$ 4,1	8,1 $\pm$ 5,8	0,066
Días VMI previa, mediana (RIQ)	12 (7–29)	10 (6–15)	30 (16–48)	0,004

Las variables cuantitativas se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar y mediana (rango intercuartílico) (IOT: intubación orotraqueal, RIQ: rango intercuartil, SAPS II: *The Simplified Acute Physiology Score II*, SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score II*, SOFA: *Sepsis related Organ Failure Assessment*, VNI: ventilación no invasiva)

#### 4.3.5. Variables neurológicas, hemodinámicas y respiratorias

Las variables neurológicas, hemodinámicas y respiratorias se muestran en la Tabla 49. La comparación entre el nivel basal y a la hora de iniciada la VNI muestran una mejoría, sobre todo en los parámetros respiratorios, frecuencia cardiaca y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, tanto en el grupo global como en el grupo de éxito. Sin embargo, estos parámetros no se modifican en el grupo de fracaso. Por otro lado, al comparar el grupo de éxito y fracaso de la VNI, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en los niveles de estos dos parámetros a la hora de iniciada la VNI.

Tabla 49. Constantes neurológicas, hemodinámicas y respiratorias en los pacientes con VNI postextubación.

	Total (n = 45)	Éxito VNI (n = 36)	Fracaso VNI (n = 9)	Valor p
<b>Escala Coma Glasgow</b>				
Al inicio VNI	15	15	15	1
Tras 1 hora VNI	15	15	15	1
Valor p	1	1	1	
<b>Lactato, mmol/L</b>				
Al inicio VNI	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,4	0,818
Tras 1 hora VNI	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,3 ± 0,4	0,132
Valor p	0,001	< 0,001	0,309	
<b>FC, lpm</b>				
Al inicio VNI	96,9 ± 7,6	96,9 ± 6,9	96,9 ± 10,4	0,985
Tras 1 hora VNI	100,2 ± 12,7	97,6 ± 9,4	110,8 ± 18,6	0,070
Valor p	0,348	0,343	0,676	
<b>PAS, mmHg</b>				
Al inicio VNI	134,4 ± 16,4	135,6 ± 17,7	129,4 ± 8,6	0,319
Tras 1 hora VNI	131,9 ± 27,8	132,1 ± 27,1	131,1 ± 32,4	0,922
Valor p	0,575	0,480	0,722	
<b>PAm</b>				
Al inicio VNI	90,6 ± 7,6	88,2 ± 14,6	100,1 ± 19,4	0,047
Tras 1 hora VNI	89,3 ± 10,3	88,5 ± 9,7	92,4 ± 12,3	0,311
Valor p	0,642	0,913	0,441	
<b>FR, rpm</b>				
Al inicio VNI	26,5 ± 4,1	26,0 ± 3,9	28,3 ± 4,4	0,132
Tras 1 hora VNI	24,4 ± 4,1	23,5 ± 3,4	28,6 ± 4,4	< 0,001
Valor p	0,003	0,001	0,765	
<b>pH</b>				
Al inicio VNI	7,41 ± 0,01	7,41 ± 0,01	7,41 ± 0,11	0,800
Tras 1 hora VNI	7,40 ± 0,03	7,40 ± 0,03	7,41 ± 0,05	0,824
Valor p	0,001	0,089	0,370	
<b>PaCO<sub>2</sub>, mmHg</b>				
Al inicio VNI	38,3 ± 5,3	38,8 ± 4,8	36,4 ± 6,8	0,227
Tras 1 hora VNI	38,8 ± 3,8	38,9 ± 3,1	38,6 ± 5,9	0,885

Valor p	0,395	0,963	0,137	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>				
Al inicio VNI	180,1 ± 20,7	181,4 ± 22,2	175,1 ± 12,8	0,420
Tras 1 hora VNI	207,5 ± 35,8	213,9 ± 33,4	181,9 ± 35,2	0,015
Valor p	< 0,001	< 0,001	0,109	
HCO <sub>3</sub> , mmol/L				
Al inicio VNI	26,3 ± 2,7	26,2 ± 2,7	26,8 ± 2,6	0,547
Tras 1 hora VNI	25,9 ± 4,3	26,0 ± 4,0	25,8 ± 5,4	0,872
Valor p	0,473	0,749	>0,999	
HACOR a la hora VNI	1 (1-3)	0 (0-2)	4 (1,5-6)	< 0,001

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) (FC: frecuencia cardíaca, FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno, FR: frecuencia respiratoria, HCO<sub>3</sub>: bicarbonato, lpm: latidos por minuto, mmHg: milímetros de mercurio, mmol/L: milimoles/litro, PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono, PAm: presión arterial media, PAS: presión arterial sistólica, rpm: respiraciones por minuto, VNI: ventilación no invasiva)

#### 4.3.6. Variables relacionadas con el ventilador y parámetros ventilatorios

Ni el tipo de ventilador ni el modo ventilatorio utilizado se relacionan con el fracaso de la VNI postextubación (Tabla 50). Todos los pacientes recibieron el soporte ventilatorio mediante mascarilla totalface.

Tabla 50. Ventilador y modos ventilatorios en los pacientes con VNI postextubación.

	Total (n = 45)	Éxito VNI (n = 36)	Fracaso VNI (n = 9)	Valor p
Tipo respirador, n (%)				>0,999
Vision	3 (6,7)	3 (8,3)	0 (0,0)	
V60	42 (93,3)	33 (91,7)	9 (100,0)	
Modo, n (%)				>0,999
CPAP	8 (17,8)	7 (19,4)	1 (11,1)	
BiPAP	37 (82,2)	29 (80,6)	8 (88,9)	
Interfaz <i>totalface</i> , n (%)	45 (100,0)	36 (100,0)	9 (100,0)	1

#### 4.3.7. Complicaciones durante la estancia

Las complicaciones relacionadas con la VNI usada en el periodo postextubación y su relación con el resultado de la VNI se muestran en la Tabla 51. Ni el número de pacientes con complicaciones ni ninguna de ellas de forma individual difiere entre los pacientes con éxito o fracaso de la VNI.

Tabla 51. Complicaciones asociadas a la VNI en los pacientes con VNI postextubación.

	Total (n = 45)	Éxito VNI (n = 36)	Fracaso VNI (n = 9)	Valor p
Pacientes con complicaciones, n (%)	22 (48,9)	18 (50,0)	4 (44,4)	>0,999
Lesión nasofrontal, n (%)	2 (4,4)	2 (5,6)	0 (0,0)	>0,999
Irritación ocular, n (%)	3 (6,7)	2 (5,6)	1 (11,1)	0,497
Distensión gástrica, n (%)	3 (6,7)	2 (5,6)	1 (11,1)	0,497
Vómito, n (%)	2 (4,4)	2 (5,6)	0 (0,0)	>0,999
Claustrofobia, n (%)	20 (44,4)	17 (47,2)	3 (33,3)	0,710
Intolerancia total, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)	0 (0,0)	>0,999

#### 4.3.8. Evolución de los pacientes

La mortalidad en UCI y hospital de los pacientes que precisaron VNI tras la retirada del tubo orotraqueal fue del 15,6%. Todos los pacientes con éxito en la VNI fueron dados de alta vivos del hospital. De los 9 en los que fracasó la VNI, la mortalidad fue del 77,8%.

Tabla 52. Estado al alta de los pacientes con VNI postextubación.

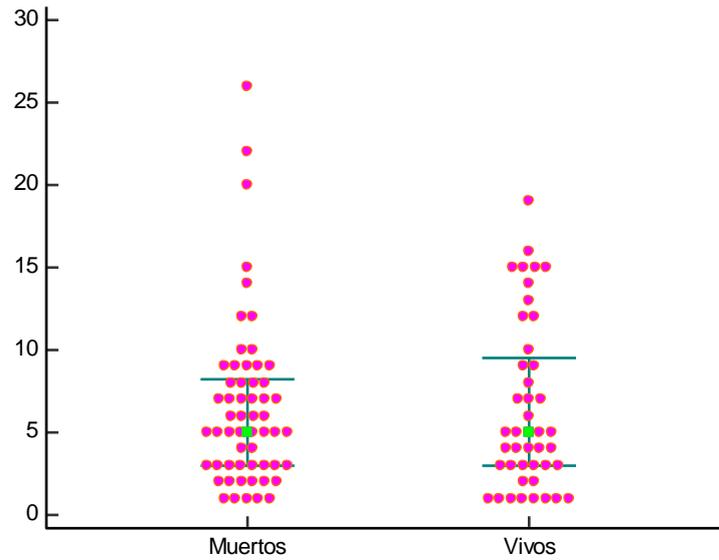
	Total (n = 45)	Éxito VNI (n = 36)	Fracaso VNI (n = 9)	Valor p
Mortalidad UCI, n (%)	7 (15,6)	–	7 (77,8)	< 0,001
Mortalidad hospitalaria, n (%)	7 (15,6)	–	7 (77,8)	< 0,001
Estancia UCI, días	24 (17-47)	24 (17-40,2)	48 (25,5-65,5)	0,054
Estancia hospitalaria, días	41 (26-66)	38 (26,5-65)	50 (33-65)	0,606

Las variables cuantitativas se expresan como medianas (rango intercuartílico)  
(UCI: Unidad de Cuidados Intensivos)

#### 4.4. Momento de la intubación endotraqueal y pronóstico de los pacientes.

En los pacientes que fracasó la VNI y fueron finalmente intubados, la duración de la VNI antes del momento de la intubación no difirió entre los pacientes según la evolución de los mismos. Los pacientes que fueron dados de alta vivos del hospital mostraron una mediana de tiempo entre el inicio de la VNI y la intubación de 5 días (RIQ 3-9,75) y los que fallecieron de 5 días (3-8,5 días) ( $p = 0,708$ ). La representación gráfica se muestra en la Figura 2.

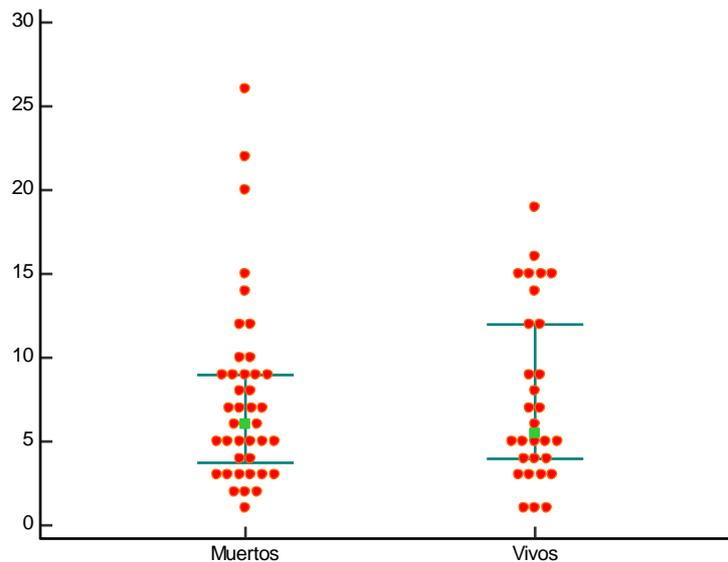
Figura 2. Días entre inicio de soporte no invasivo e IOT según la evolución de los pacientes



(VNI: ventilación no invasiva; IOT: intubación orotraqueal)

En los pacientes inicialmente tratados con BiPAP, el tiempo entre el inicio del soporte no invasivo y el momento de la intubación tampoco mostro diferencias significativas (Figura 3). La mediana de tiempo fue de 2,5 días (RIQ 1-4,7) en los pacientes dados de alta vivos del hospital y de 3 días (1,2-6,7) en los que finalmente fallecieron ( $p = 0,637$ ).

Figura 3. Días entre inicio de soporte no invasivo e IOT y evolución de los pacientes tratados inicialmente con BiPAP.

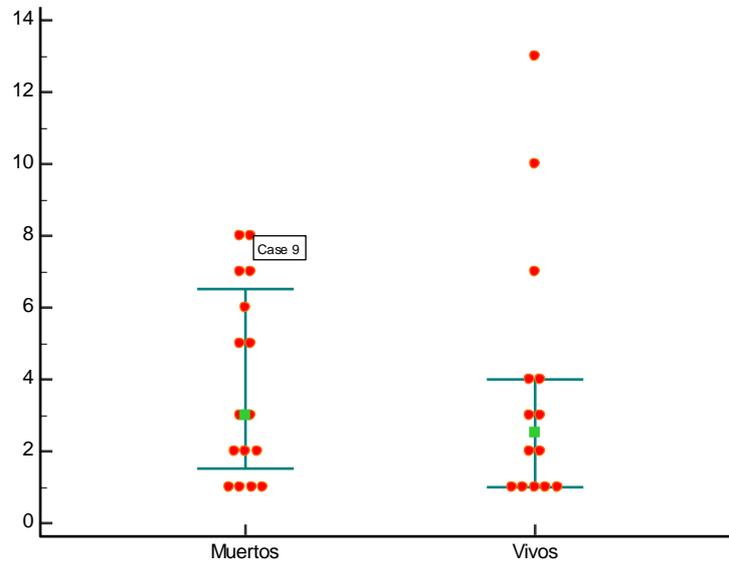


(VNI: ventilación no invasiva, IOT: intubación orotraqueal)

En los pacientes inicialmente tratados con CPAP, el tiempo entre el inicio de VNI y el momento

de la intubación tampoco mostro diferencias significativas (Figura 4). La mediana de tiempo fue de 5,5 (RIQ 3,7-12,5) días en los pacientes dados de alta vivos del hospital y de 6 (RIQ 3,5-9) días en los que finalmente fallecieron ( $p = 0,949$ ).

Figura 4. Días entre inicio de soporte no invasivo e IOT y evolución de los pacientes tratados inicialmente con CPAP.



(VNI: ventilación no invasiva, IOT: intubación orotraqueal)



---

## **5. DISCUSIÓN**

---



## 5.1. Generalidades

La VNI constituye hoy en día una herramienta de uso rutinario en el tratamiento del paciente con insuficiencia respiratoria aguda por descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardíaca aguda. La VNI proporciona ventajas significativas con respecto a la VMI, evitando las complicaciones de esta última relacionadas con: a) el proceso de intubación, como son el trauma dental y orofaríngeo, arritmias, hipotensión o barotrauma; b) la pérdida de los mecanismos de defensa que proporciona la vía aérea superior que se relaciona con la colonización crónica bacteriana y la neumonía asociada al ventilador; c) el proceso de retirada del tubo endotraqueal como son la hemoptisis, disfunción de cuerdas vocales o estenosis traqueal; d) el mantenimiento del nivel de conciencia y la relación con el medio<sup>461</sup>.

Existen numerosos estudios que demuestran beneficios de la VNI en la exacerbación de la EPOC y la insuficiencia cardíaca descompensada en términos de corrección gasométrica, reducción de intubación, ventilación mecánica y mortalidad<sup>462-464</sup>. En los casos de la IRA hipoxémica de novo (neumonía y SDRA), la VNI continúa siendo controvertida respecto a su indicación, beneficio y resultados. Sin embargo, algunos estudios recomiendan su utilización por los resultados satisfactorios en reducción de intubación y pronóstico de los pacientes, sobre todo en estadios iniciales donde la IRA es ligera o moderada<sup>462,465-467</sup>. No obstante, dichos estudios presentan una elevada heterogeneidad en cuanto a los grupos de población y número de pacientes analizados, que hacen difícil la extrapolación de los resultados obtenidos.

La IRA causada por la COVID-19 presenta un alto porcentaje de pacientes que requieren soporte respiratorio, con una elevada mortalidad<sup>301</sup>. Aunque la mayoría de los individuos no precisan hospitalización<sup>468</sup>, durante el curso de la enfermedad se ha seguido observando un porcentaje significativo de pacientes que precisan soporte respiratorio avanzado<sup>469</sup>. En los primeros meses de la pandemia, se generalizó la idea de que el tratamiento óptimo de la IRA grave de la COVID-19 debía de ser la intubación temprana, basada en la experiencia previa de pacientes con SDRA<sup>52,100</sup>. De esta forma, en las primeras Guías de Práctica Clínica, basándose fundamentalmente en métodos de consenso, se recomendaba la intubación precoz en los pacientes que precisaban cuidados críticos<sup>279</sup>. El uso de la VNI en esta patología estuvo inicialmente limitado por la falta de información sobre su beneficio y la preocupación derivada del efecto de la aerosolización que podía producir, hipotetizándose que la VNI aumentaría la capacidad para transmitir el coronavirus y ser una fuente de contagio entre el personal sanitario que atendía a los pacientes<sup>470</sup>. Sin embargo, la elevada proporción de pacientes con IRA grave desbordó las capacidades de las UCI, y condujo al agotamiento de ventiladores mecánicos convencionales para tratar a estos pacientes, lo que, ante la ausencia de alternativas, llevó a los médicos encargados de los pacientes a utilizar la VNI. Los estudios observacionales publicados mostraron una mejora en la tasa de mortalidad, el tiempo de hospitalización y una disminución de la gravedad de los síntomas relacionados<sup>342</sup>. Además, no se encontraron diferencias en la mortalidad entre los pacientes que comenzaron con VNI y luego progresaron a VMI frente a los que comenzaron con VMI directamente<sup>335</sup>. Peng et al publicaban a principios del 2020 una de las primeras series de casos de pacientes tratados con VNI, con un total de siete pacientes<sup>376</sup>. La duración de la VNI fue de dos horas y, como ningún paciente presentó mejoría en la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, la tasa de intubación fue del 100%. Ningún paciente falleció. Pocos meses después, otro grupo de expertos llevó a cabo una comparación similar en pacientes octogenarios mediante un

estudio multicéntrico más amplio<sup>59</sup>. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mortalidad intrahospitalaria entre ambos grupos, tratados y no tratados con VNI. Boscolo et al<sup>318</sup> apoyaron esta teoría con un estudio multicéntrico italiano llevado a cabo en 25 Unidades entre febrero y abril del 2020. Se analizó la mortalidad en los pacientes intubados tras el fracaso de la VNI. El análisis multivariante objetivó que la edad y la duración de la VNI antes del ingreso en UCI (con un punto de corte de 2 días) fueron factores independientes de mortalidad hospitalaria. La tasa de mortalidad fue similar entre los grupos con y sin VNI (en torno al 42%).

A medida que surgieron más investigaciones, el uso de la VNI, generalmente en combinación con la oxigenoterapia de alto flujo, se vinculó con una reducción en el número de pacientes que precisaban intubación orotraqueal<sup>408</sup>. Este aumento en su uso se ve reflejado en estudios como el de García et al, en el que se mostraba un aumento del uso de la VNI: 14% en el primer periodo, 25% en el segundo y 39% en el tercero<sup>345</sup>; sin que esto supusiera cambios significativos en la mortalidad (23%, 23% y 29%).

Paulatinamente fueron surgiendo estudios que analizaban una terapia frente a otra; como el de Kurtz et al, en el que se recogieron 4.188 casos y se comparó el uso de la VNI (con o sin oxigenoterapia de alto flujo) frente a la VM<sup>359</sup>, concluyendo que el soporte respiratorio no invasivo actuaba como factor protector de mortalidad a los 60 días.

Karagiannidis et al<sup>355</sup> realizaron un estudio observacional retrospectivo en el que diferenciaron a los pacientes en tres grupos: VMI inicial, VNI o VMI tras mínimo 24 horas de soporte con VNI. La mortalidad del primer grupo fue del 53,5%, del segundo del 43,6% y del tercer grupo del 66,4%. Se objetivó una disminución muy importante entre los intubados directamente entre la primera (75,5%) y la segunda ola (37%), con un incremento del uso de la VNI. Duca et al<sup>340</sup> compararon VM inicial, CPAP y doble nivel de presión, en 99 pacientes con COVID-19. Si bien el porcentaje de SDRA grave fue superior en el grupo con VM (VMI 66,7%, BiPAP 50% y CPAP 24,2%), la mortalidad del grupo con VMI fue del 100%, mientras que en los otros dos grupos se redujo al 50%.

Debido al éxito de estas estrategias, se recomendó y estandarizó un modelo de atención secuencial (oxigenoterapia de bajo flujo, oxigenoterapia de alto flujo, VNI y VM) en el manejo de los pacientes COVID-19 con IRA<sup>471</sup>. Sin embargo, los criterios óptimos para avanzar continuaron siendo difíciles de lograr en la mayoría de los hospitales debido a la gran afluencia de pacientes y a la falta de equipo y personal sanitario. De hecho, y sobre todo en la primera ola de la pandemia, se convirtió en obligatoria la asignación de recursos a los pacientes que más se pudiesen beneficiar, lo que supuso la limitación de la atención en determinados casos y el reconocimiento del fracaso del tratamiento en otros.

La necesidad de aplicación de VNI en la IRA ha ido parejo al análisis de los factores relacionados con el fracaso de este dispositivo. El estudio de los factores determinantes del fracaso de la VNI se ha llevado a cabo desde hace más de 20 años en diferentes etiologías de la IRA tratadas con soporte no invasivo. En un trabajo multicéntrico realizado por Antonelli et al en 2001, en pacientes con IRA hipoxémica, identifica como factores de riesgo de fracaso la edad, neumonía o SDRA como etiología de la IRA, la gravedad de la enfermedad medida mediante el índice SAPS II y la ausencia de mejoría en la ratio de oxigenación a la hora de inicio de la VNI<sup>54</sup>. Otras investigaciones han mostrado que los pacientes que presentan fracaso tienen una frecuencia

cardiaca más alta, un pH más bajo, menor puntuación de la escala de coma de Glasgow, menor oxigenación y mayor frecuencia respiratoria que los que cursan de forma exitosa, por lo que estas variables pueden ser utilizadas para predecir el fracaso de la ventilación mecánica no invasiva<sup>472</sup>.

Muy pocos estudios han abordado el riesgo de fracaso de la VNI en COVID-19 y, los que lo han hecho, se centran principalmente en datos analíticos, comorbilidades, edad y algunos parámetros clínicos<sup>298,311,313,336,337,361,391</sup>. Tratar de predecir la efectividad de la técnica es importante debido a la hipótesis de que el retraso en la intubación puede empeorar el pronóstico del paciente en términos de mortalidad y/o estancia en UCI y en el hospital, como han sugerido algunos estudios<sup>473</sup>. Vaschetto et al<sup>395</sup> afirman que el retraso en la intubación actúa como factor de riesgo independiente de mortalidad, aumentando en un 9,4% el riesgo de fallecer por cada día de tratamiento. Un subanálisis retrospectivo sobre un registro prospectivo multinacional (*RISC-19-UCI*) incluyó 351 casos (tras realizar un análisis apareado) y los dividió en cuatro grupos: oxigenoterapia convencional, OAF, VNI y VMI<sup>296</sup>. Los autores concluyeron que la VNI era un factor de riesgo independiente relacionado con la mortalidad intraUCI, aumentando también la mortalidad en aquellos en los que fracasaba la VNI.

Actualmente, pese a la enorme proliferación de guías de práctica clínica sobre múltiples enfermedades, se hace especial hincapié en el inicio de determinados tratamientos, pero rara vez se incide en la toma de decisiones que implican la suspensión de algunos de ellos, o de forma más importante en las medidas de soporte orgánico necesarias en las enfermedades graves, cuando estos tratamientos o medidas de soporte no son beneficiosas en un determinado paciente<sup>368</sup>. Esto también ha ocurrido en la IRA secundaria a infección por SARS-CoV-2, donde los estudios y orientaciones sobre cuándo cambiar el enfoque de manejo del fracaso respiratorio con los diferentes soportes respiratorios de los que se disponen, e incluso el aplicar las medidas de limitación de soporte vital, son escasos<sup>474,475</sup>.

La VNI puede tener un papel beneficioso en el tratamiento de esta patología con las indicaciones, el entorno y la monitorización adecuados. El conocimiento de las indicaciones, contraindicaciones y parámetros que reflejan el éxito o el fracaso de la VNI en el tratamiento de la IRA por COVID-19 es esencial para mejorar los resultados. Por ello la realización de trabajos, en los que se pretende establecer los factores de riesgo que logren predecir el éxito o el fracaso de esta terapia con la mayor antelación posible, evitando así el aumento de mortalidad que se puede asociar al retraso de la intubación endotraqueal, son fundamentales.

## **5.2. Efectividad y factores de riesgo para el fracaso de la VNI**

El hallazgo más importante en este trabajo es la tasa de fracaso de la VNI. Tras el análisis de los 424 pacientes ingresados de forma consecutiva en las 6 olas de la pandemia COVID-19 con IRA grave y tratados con VNI como primera línea de tratamiento o tras fracaso de la oxigenoterapia con alto flujo, el fracaso se produjo en 116 (27,3%) de los pacientes.

Desde el inicio de la pandemia se han realizado múltiples estudios que han evaluado el papel de la VNI en el tratamiento de la IRA hipoxémica de la COVID-19<sup>428</sup>. La tasa de fracaso de la VNI es muy variable, oscilando entre el 10,9% y el 94,2%<sup>369,397</sup>. La amplia variabilidad de la tasa de fracaso puede estar relacionada con múltiples factores, factores relacionados con el paciente,

con la clínica y la gravedad de la IRA, con las características del virus y el estado de inmunización frente a él, con el protocolo de manejo no invasivo de la IRA, con el tratamiento recibido y la aparición de complicaciones clínicas desarrolladas durante la VNI, y con factores organizativos entre los que destaca la localización del paciente en el hospital y el empleo de soportes respiratorios previos al ingreso en UCI.

### 5.2.1. Factores relacionados con el paciente

**Edad** - La edad es un factor muy importante en la evolución de los pacientes críticos. Se relaciona con la presencia de comorbilidades y con la fragilidad, y, por tanto, con una menor respuesta ante un agente lesivo grave al presentar una menor reserva fisiológica<sup>476</sup>. La relación entre la edad de los pacientes y el fracaso de la VNI en la IRA de diferentes etiologías ha mostrado resultados contradictorios. En algunos estudios, el fracaso de la VNI se ha evidenciado en los pacientes con una mayor edad<sup>400</sup>, pero también se ha comunicado lo contrario en otros estudios<sup>152</sup> o incluso no se ha evidenciado una relación entre edad y fracaso del soporte no invasivo<sup>142</sup>.

En nuestra serie de pacientes, la media de edad de los pacientes con fracaso fue mayor que los casos con éxito, de manera similar a lo que sucede en otros estudios publicados anteriormente<sup>15,21,35,38,54,59,74,80,82</sup>. Pero, al igual que ocurre con la IRA de etiología no COVID-19, los resultados de las diferentes series muestran resultados dispares. Vianello et al<sup>59</sup> realizaron un estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo sobre el uso del soporte no invasivo en pacientes octogenarios con COVID-19. Mediante análisis multivariante, la edad fue un factor de riesgo independiente para mortalidad a los 90 días. Sin embargo, Coppola et al<sup>14</sup>, muestran que una menor edad actúa como un factor de riesgo independiente para el fracaso del soporte respiratorio con CPAP; u otros en los que se concluye que la edad no se considera determinante en el pronóstico de los pacientes con VNI<sup>28,32,53,62</sup>. Sin embargo, en nuestros pacientes, la relación de la edad con el fracaso se ha evidenciado únicamente mediante análisis univariante, mientras que, en el multivariante, la edad no demuestra ser un factor de riesgo independiente para fracaso de la VNI, lo que indica que existen otras variables que se relacionan con la edad y el fracaso de manera más significativa e influyente en el pronóstico del paciente.

**Género** - Al igual que en otras series de pacientes COVID-19 con IRA como causa que motiva el ingreso en UCI, en nuestra casuística prevalecía el género masculino (70,5% de los casos)<sup>307,310,331,336,357,361,368,369,385,396</sup>. En nuestra serie, el género no se relaciona con el fracaso de la VNI. Aunque la mayoría de series clínicas que han intentado dilucidar si existe alguna relación entre el género y el fracaso de la VNI no han logrado mostrar relación estadísticamente significativa entre estas dos variables, hay algunos trabajos que muestran resultados en contra de esta afirmación. En una serie de 114 pacientes con cáncer e IRA, Ferreira et al muestran que el género masculino es un factor de riesgo independiente para fracaso de la VNI<sup>477</sup>. En la IRA debido a COVID-19, Tetaj et al<sup>392</sup> en una serie de 224 pacientes con SDRA y tratados con VNI, muestran que el género femenino es un factor de riesgo independiente para fracaso de la VNI definida como la necesidad de intubación endotraqueal o muerte dentro de los primeros 28 días tras el inicio de la VNI.

**Comorbilidades** - Es ampliamente conocido que la comorbilidad influye significativa y negativamente en los resultados de la atención hospitalaria, como la duración de la estancia, las complicaciones, la discapacidad residual, la necesidad de tratamiento rehabilitador posterior, el consumo de recursos y la probabilidad de sobrevivir al proceso que ha motivado el ingreso, así como el deterioro del estado funcional y la calidad de vida del paciente tras el alta<sup>478</sup>. Por ello, es un factor a tener en cuenta en la toma de decisiones en cuanto a la intensidad del tratamiento a administrar en los pacientes graves. En nuestra muestra, las comorbilidades más prevalentes fueron la hipertensión arterial (43,6%), obesidad (43,2%), dislipemia (36,6%), estado de exfumador desde hace al menos un año (34,9%) y diabetes (28,1%). El antecedente de hipertensión arterial también fue el más prevalente en muchos otros estudios<sup>292,305,307,311,313,331,343,365,432</sup>; incluso Brusasco et al<sup>320</sup> afirmaban que la hipertensión arterial es un factor de riesgo independiente para el fracaso del soporte con CPAP, de acuerdo con Bertaina et al<sup>314</sup>.

Durante la pandemia, el tema de si la obesidad era o no un factor de riesgo para sufrir una enfermedad COVID-19 grave fue ampliamente debatido y estudiado. Se publicaron estudios que afirmaban que los pacientes obesos (definido como un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) tenían un mayor riesgo de hospitalización, de ingreso en UCI y de muerte<sup>479-482</sup>. Estos mismos estudios indicaban que los pacientes con obesidad grave (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) requerían con mayor frecuencia conexión a VM, independientemente de la edad, el sexo, la diabetes o la hipertensión arterial<sup>479</sup>. En el mismo sentido, un estudio de 4.103 pacientes con COVID-19 en Nueva York mostraba una prevalencia de obesidad en pacientes hospitalizados del 40% mientras que la de los no hospitalizados eran del 15%. En este estudio se mostró una asociación significativa entre la obesidad y la necesidad de hospitalización y el estado crítico de los pacientes (definido como ingreso en UCI, necesidad de soporte ventilatorio mecánico y/o muerte), independientemente de otras comorbilidades<sup>480</sup>.

No se han podido determinar claramente si las personas con obesidad son más susceptibles a la infección por coronavirus, pero Petrova et al<sup>483</sup> sugieren que, basándose en estudios previos sobre la gripe, existen tres mecanismos potenciales que podrían incrementar la contagiosidad relativa de estas personas: las personas con obesidad tardan más en eliminar el virus, la capacidad limitada y retrasada de producir interferones contribuye a un microambiente que favorece la aparición de cepas más virulentas y que existe una correlación positiva entre el IMC y la cantidad de virus infeccioso en el aire exhalado. Este hecho se ve reflejado en nuestro estudio, pues la obesidad está presente en un alto porcentaje de pacientes ingresados durante la pandemia en nuestra Unidad (43,6%). Sin embargo, esta condición no resultó ser un factor de riesgo para el fracaso de la VNI ( $p = 0,988$ ), al igual que no lo fue en muchos otros artículos publicados durante estos años<sup>357,359,361,371,379</sup>.

Al sintetizar el análisis de las comorbilidades mediante el Índice de Charlson, se objetiva que la mediana de los pacientes con fracaso es de 1 punto, mientras que en los de éxito es de 0 puntos ( $p = 0,020$ ). Nevola et al<sup>369</sup> relacionaba una mayor puntuación con un mayor índice de fracaso y Correa et al<sup>331</sup> con una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria. Aunque en la mayoría de estudios no se especifique si este índice se relaciona con un mayor fracaso, es fácilmente deducible que los enfermos con más patología previa tienen más probabilidad de evolucionar de forma desfavorable. En el estudio publicado por Kurtz et al<sup>359</sup> se establece que presentar un índice de 3 o más puntos es un factor de riesgo independiente para fracaso.

En nuestra serie, ninguna variable relacionada con la comorbilidad ni con el índice de Charlson muestran relación significativa con un mayor porcentaje de fracaso de la VNI en el análisis multivariante. El que la mediana del índice sea baja significaría que las comorbilidades de nuestros pacientes no serían ni excesivas ni graves. Esto podría explicar, al menos en parte, que no tuviera relación con el pronóstico.

**Tratamientos previos** - Según un artículo publicado durante la pandemia COVID-19, el cual suscitó una gran controversia, la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) es el receptor funcional para el SARS-CoV-2<sup>484</sup>. Por ello, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) aumenta notablemente la expresión de ACE2, aumentando el riesgo de estos pacientes para desarrollar la COVID-19 de manera severa y fatal. En contraposición a esta afirmación, se publicaron una gran cantidad de artículos que contrarrestaban esta hipótesis<sup>485-487</sup>. Si bien los pacientes que recibían IECA de manera crónica no mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al fracaso de la VNI, aquellos tratados con ARA-II sí que presentaron una tasa de fracaso superior (24,7% frente a 43,1%;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, el análisis multivariante no demostró relación entre estas dos variables.

**Limitación del esfuerzo terapéutico** - Se ha postulado que los pacientes que no se consideran candidatos a intubación orotraqueal como plan de escalada de soporte respiratorio, abarcan un alto porcentaje de pacientes hospitalizados por COVID-19 y presentan una alta tasa de morbimortalidad<sup>488</sup>. En base a esta teoría, Bradley et al<sup>319</sup> llevaron a cabo un estudio observacional en pacientes COVID-19 con ONI tratados con CPAP en planta de hospitalización, siendo la supervivencia del 30% a los 30 días del ingreso hospitalario; similar a otros estudios<sup>386,443</sup>. En nuestra muestra, el porcentaje de pacientes con ONI era del 4,6%, similar a otras series previamente descritas<sup>343</sup>. A pesar de que esta tasa puede resultar elevada si lo comparas con otras UCIs, existen publicaciones con tasas mucho mayores. Aliberti et al<sup>305</sup> mostraban un 41,4% de pacientes con ONI en su estudio, 16,3% en el caso de Alviset et al<sup>307</sup> y hasta el 50% en estudios como el de Faraone et al<sup>432</sup> o el de Kofod et al<sup>357</sup>. Bellani et al<sup>313</sup> afirmaban que presentar una ONI aumentaba el riesgo de fracaso de la VNI en hasta casi tres veces. Aunque el índice de fracaso entre estos pacientes es elevado (en nuestra serie representan el 12,9% de los pacientes con fracaso) e incluso algunas publicaciones definen la presencia de la ONI como un factor de riesgo independiente de fracaso<sup>432</sup>, el soporte no invasivo es la única opción que podemos proporcionar a este subgrupo de pacientes, lo que lo convierte en una herramienta a tener en cuenta en este tipo de pacientes.

**Otros factores relacionados con el paciente** - Aunque la repercusión de la enfermedad ha sido muy intensa y grave en los trabajadores sanitarios de nuestro país<sup>489-491</sup>, en nuestra serie el número de profesionales sanitarios ingresados y tratados con VNI ha sido muy bajo. Además de estudiar la afectación de dichos profesionales, también hemos querido averiguar si el hecho de que el paciente se encontrara institucionalizado previamente a su ingreso en UCI o bien sí que el contagio de la COVID-19 fuera nosocomial se relacionaba o no con el fracaso de la VNI. Ninguno de estos factores muestra una relación significativa con el pronóstico de la VNI, aunque el bajo número de casos en estas variables dificultan la relación entre ellas.

### 5.2.2. Factores relacionados con el virus y la situación inmunológica

**Momento del contagio** - Desde que se declaró la pandemia en marzo de 2020 hasta la finalización de este trabajo, se han ido sucediendo varias olas de intensidad variable que han motivado una tasa de ingresos en las distintas UCIs muy elevada debido a IRA. El fin de una ola se determinaba por el descenso del número de contagios, considerando en ese momento, la enfermedad controlada a nivel global. El inicio de la siguiente estaba marcado por un nuevo incremento del número de contagios. En España, hasta marzo de 2022, se han descrito 6 olas<sup>492</sup> y, desde entonces, se han ido documentando casos aislados de manera más o menos frecuente, repercutiendo en las Unidades de una manera menos significativa que en las olas previamente descritas. Estas sucesivas olas se han caracterizado por un desarrollo de la enfermedad en base a distintas variantes que han surgido a partir del coronavirus original. La primera ola se relacionó con el virus aislado en Wuhan. Posteriormente han predominado otras variantes, siendo la más frecuente la Delta y la Omicron<sup>493,494</sup>. En este trabajo, los periodos con mayor repercusión con respecto al número de ingresos en UCI han sido la segunda y la tercera ola. El segundo año de la pandemia, es decir, el 2021, fue el que contó con un mayor número de pacientes COVID-19 ingresados. El mes de enero fue el que contó con mayor prevalencia de infectados, suponiendo el 24,8% del total anual. En nuestro estudio, ni el año, ni el mes, ni la ola se relacionaron con el fracaso de la VNI. Se ha discutido mucho sobre si alguna de las variantes descritas durante la pandemia mostraba una mayor virulencia, y si esto podía condicionar un peor pronóstico<sup>495-498</sup>. Nuestros datos apoyan la teoría de que las diferentes variantes descritas no muestran mayor mortalidad.

**Inmunización frente a la COVID-19** - Desde el inicio de la pandemia producida por el coronavirus SARS-CoV-2, las primeras olas epidémicas fueron controladas, fundamentalmente, por medidas de aislamiento social y el uso generalizado de barreras para prevenir la transmisión respiratoria del virus<sup>499</sup>. A finales del 2020, comienza la aparición de las primeras vacunas, cuyo objetivo consistía en reducir el número de contagios, la duración de la infección, evitar la enfermedad o disminuir la gravedad de la misma<sup>500</sup>. La vacunación contra la COVID-19 ha mostrado una gran efectividad para disminuir los casos graves, disminuyendo de forma muy importante los ingresos en UCI y la necesidad de soporte respiratorio. En nuestra serie, hemos comparado la presencia de vacunación, completa o incompleta, y la tasa de fracaso de VNI, sin observarse relación entre estos dos factores. Esto indica que, aunque la vacunación puede disminuir los casos graves, una vez desarrollada la enfermedad crítica, la evolución de la misma no se modifica en base a la presencia o ausencia de inmunización previa.

### 5.2.3. Factores relacionados con la clínica y la gravedad de la enfermedad

**Consulta previa sanitaria y tratamiento corticoideo previo al ingreso** – La pandemia COVID-19 ha supuesto una sobrecarga de los sistemas de salud, con especiales repercusiones en el ámbito de la Atención Primaria, siendo un objetivo de primer orden la identificación de factores asociados a una mala evolución de la enfermedad<sup>501</sup>. Según un análisis de los casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica hasta el 13 de enero del 2021, el 5,9% de los pacientes con COVID-19 fueron hospitalizados, ingresando en UCI el 0,5%<sup>491</sup>. De los 424 pacientes que conforman nuestra muestra, el 18,4% había consultado previamente en Urgencias

de nuestro centro.

En pacientes con infección por SARS-CoV-2 se aconseja el tratamiento sintomático, incluyendo antipiréticos y analgésicos para la fiebre, mialgias y cefalea, siendo de uso preferente el paracetamol, ya que presenta un perfil de seguridad mejor que los antiinflamatorios no esteroideos en cuanto a riesgo cardiovascular, hemorrágico y renal, especialmente en personas de edad avanzada o multimorbilidad<sup>502</sup>. Además, en la COVID-19 se ha descrito un incremento de los marcadores de inflamación, lo que se ha relacionado con un peor pronóstico, lo que conlleva a valorar el uso de corticoides en este tipo de pacientes. Sin embargo, el uso de corticoides en la COVID-19 está restringido a los pacientes con IRA y necesidad de oxigenoterapia. El uso de corticoides en ausencia de estos hallazgos, para prevenir el agravamiento de la enfermedad, ha sido evaluado en estudios observacionales y relacionándose con un peor pronóstico<sup>503</sup>. En nuestra muestra, el 11,8% de pacientes había recibido corticoterapia previamente al ingreso en UCI, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas con respecto al éxito o fracaso de la VNI.

**Tiempo entre inicio de síntomas e ingreso hospitalario y UCI** - El periodo de incubación de la COVID-19 es de entre 2 y 14 días, con una mediana de 3 días<sup>504</sup>. Una revisión sistemática y metaanálisis que abarcaba un total de 10 estudios con 1.627 pacientes objetivó que los síntomas iniciales más frecuentes fueron disgeusia (52,7%) y anosmia (43,9%). La mediana de días entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario de nuestros pacientes fue de 7 días, sin hallar diferencias al relacionar este dato con el fracaso de la VNI. Un poco mayor fue la mediana hasta el ingreso en UCI (8 días), que tampoco mostró diferencias entre los grupos con y sin fracaso de la VNI.

**Síntomas y signos** - Inicialmente los pacientes con COVID-19 generalmente experimentan una enfermedad de tipo viral con síntomas que van desde una infección leve del tracto respiratorio superior (faringitis, rinorrea) hasta una infección del tracto respiratorio inferior (tos, fiebre). También pueden producirse pérdida del gusto y del olfato, y la pérdida olfativa se informa típicamente en las primeras etapas de la enfermedad. Por otro lado, pueden asociar mialgias o síntomas gastrointestinales, principalmente diarrea<sup>505</sup>. La disnea, si se desarrolla, tiende a ocurrir en la mayoría de los pacientes entre 4 y 8 días desde el inicio de los síntomas, aunque puede ocurrir tras 10 días<sup>505</sup>. La enfermedad grave se caracteriza por hipoxemia o necesidad de oxigenoterapia o soporte ventilatorio<sup>506</sup>. Entre nuestra población, los síntomas más frecuentes fueron disnea (97,6%), tos (83%) y fiebre (75,2%). Ninguno de ellos se presentó de forma estadísticamente superior en ninguno de los dos grupos analizados, al contrario de lo descrito en otros estudios, como el de Kovacevic et al<sup>358</sup>, quienes llevaron a cabo un análisis multivariante mediante regresión logística en pacientes tratados con VNI por COVID-19, objetivando que la sensación de disnea al ingreso hospitalario no solo se presentaba en un porcentaje más elevado entre los pacientes con fracaso, sino que era un factor de riesgo independiente para fracaso del soporte no invasivo.

**Datos analíticos** - Los casos más graves de COVID-19 pueden acabar desarrollando fracaso multiorgánico<sup>507</sup>. Los mecanismos que ocasionan esta afectación multisistémica provocan la alteración de la autoinmunidad del individuo, favoreciendo la progresión de la infección<sup>508</sup>. Esta hipótesis se confirma objetivando las alteraciones de los biomarcadores, incluyendo la respuesta

autoinmune mediante la alteración del ratio neutrófilo/linfocito, el estado proinflamatorio mediante el aumento de marcadores como la interleucina-6 y la proteína C reactiva y el estado de hipercoagulabilidad debido a la afectación del endotelio producida de manera directa por el virus o secundariamente a las inmuntrombosis desencadenadas por el desajuste de los mecanismos de coagulación y trombosis, medido mediante el dímero-D. Este estado de hipercoagulabilidad sistémica se puede acompañar de tromboembolismos venosos y/o eventos trombóticos en la microvasculatura, incluyendo infartos de miocardio e isquemia de las extremidades<sup>509,510</sup>. Por ello, algunos estudios afirmaban que el grado de elevación de este marcador se correlaciona de manera proporcional con la mortalidad<sup>509</sup>. Sin embargo, la mayoría no le dan un peso tan determinante, aunque sí lo consideran un factor de riesgo para el fracaso del soporte no invasivo<sup>304,309,311,325,402</sup>. Los pacientes con fracaso de la VNI recogidos durante este estudio, presentaban niveles de dímero-D elevados tanto al ingreso hospitalario ( $p = 0,045$ ) como al ingreso en UCI ( $p = 0,004$ ).

En un metaanálisis que incluía 32 estudios y 10.491 pacientes<sup>511</sup>, los marcadores bioquímicos asociados a peor desenlace final en pacientes hospitalizados con COVID-19 fueron linfopenia, plaquetopenia y el aumento de los niveles séricos de proteína C reactiva, creatin-quinasa, procalcitonina, dímero-D, lactato deshidrogenasa, transaminasas y creatinina.

Con respecto a los marcadores proinflamatorios, existen publicaciones que avalan el hecho de que, tanto la interleucina-6<sup>137,285,305,402,427</sup> como la proteína C reactiva<sup>309,313,328,339,356,396,402</sup> se relacionan con un peor pronóstico. Ninguno de los dos marcadores mostró diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con y sin fracaso de la VNI en nuestro trabajo.

Tampoco existen dudas relacionadas con que los pacientes con COVID-19 grave sufren alteraciones de su estado inmunológico. Zhou et al<sup>229</sup> establecía que el recuento de neutrófilos era un factor de riesgo para intubación orotraqueal, aunque en el análisis multivariante no lo determinaba como factor independiente. Bertaina et al<sup>314</sup> sí que afirmaba que un recuento linfocitario inferior a  $1500/\text{mm}^3$  aumentaba en más de tres veces la probabilidad de fracaso de la VNI; en contraposición, Diaz de Terán hablaba de linfocitosis como factor de riesgo<sup>141</sup>. Los niveles de linfocitos al ingreso en UCI presentes en este estudio son significativamente mayores en los pacientes con éxito, siguiendo la hipótesis de Bertaina, aunque sin que éstos fueran un factor de riesgo independiente. Noeman et al<sup>371</sup> y Booker et al<sup>317</sup> establecían la ratio neutrófilos/linfocitos como predictor de éxito en el tratamiento con CPAP.

En la literatura encontramos artículos que debaten sobre otro tipo de marcadores. Menga et al<sup>363</sup> afirman que niveles de LDH por encima de 405 unidades/litro aumenta el riesgo de fracaso del soporte no invasivo (incluyendo oxigenoterapia de alto flujo y CPAP en el mismo subgrupo de pacientes). Por otro lado, Reyes et al<sup>385</sup> establecen el nivel de leucocitos elevados y la plaquetopenia al ingreso como factores de riesgo de fracaso. Otros determinan que los niveles elevados de hemoglobina actúan como factor protector<sup>385,427</sup>.

En nuestra población, tanto la urea como la creatinina al ingreso hospitalario y en UCI muestran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo más elevadas en los pacientes con fracaso. Únicamente en el trabajo de Kovacevic et al<sup>358</sup> se comunica que la urea elevada al inicio de la VNI sea estadísticamente superior en esta población, identificándola incluso como factor de riesgo para el fracaso de la VNI.

Es importante destacar que, en el análisis multivariante llevado a cabo sobre la población de estudio, los niveles de troponina al ingreso en UCI se definen como factor de riesgo independiente de fracaso de la VNI. En pacientes COVID-19, la elevación de este biomarcador es multifactorial, representando un factor de mal pronóstico<sup>512</sup>. Como muestra el estudio de Majure et al, en la mayoría de los pacientes no se encontrará un diagnóstico específico, y la elevación de troponina estaría relacionada con la insuficiencia respiratoria, la tormenta inflamatoria y/o la sepsis ocasionada por el SARS-CoV-2<sup>513</sup>.

Las dos Sociedades Científicas Cardiológicas de Argentina presentan un estudio prospectivo, denominado RAC-COVID-19, donde se evaluaron 2.750 pacientes internados por COVID-19 en un periodo de cinco meses<sup>512</sup>. El objetivo fue evaluar el nivel de troponina en suero como factor pronóstico en estos pacientes. La mortalidad global fue significativamente superior en aquellos casos con troponina elevada y el aumento de su valor fue un importante predictor independiente de mortalidad. A su vez, hubo asociación significativa entre el aumento del marcador y edad, sexo masculino, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, EPOC/asma y estado clínico grave. Otro estudio prospectivo de la Universidad de Yale, con 586 pacientes hospitalizados, mostró que los factores pronósticos independientes para padecer un evento adverso cardiovascular mayor (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, arritmia o paro cardíaco) fueron taquipnea, alteración del estado mental o el aumento de los niveles de troponina<sup>461</sup>. Las ventajas de la medición rutinaria de este biomarcador en estos pacientes incluyen la detección de lesión miocárdica y la identificación de pacientes con mayor riesgo de complicación cardiovascular y mortalidad; y, como desventajas, la ausencia de respuestas claras a tales aumentos, el incremento de estudios y consultas que puedan resultar innecesarios, así como el riesgo de tratamientos específicos para síndrome coronario agudo que no sea de origen aterotrombótico<sup>514</sup>. En relación con la VNI, únicamente un estudio ha relacionado este biomarcador con el fracaso de la VNI. Arina et al<sup>309</sup> llevaron a cabo un estudio observacional y retrospectivo en pacientes COVID-19 ingresados en una UCI de Londres, que fueron tratados con CPAP. Aunque los niveles séricos de troponinas no resultaron significativos tras el análisis multivariante, si eran más elevados en el grupo de fracaso que en el de éxito. Por lo tanto, aunque en nuestra muestra se defina como un marcador de riesgo, son necesarios más estudios que avalen esta hipótesis.

**Tratamiento de la IRA previo al ingreso en UCI** - Una característica importante de esta epidemia ha sido la abrumadora cantidad de pacientes que han precisado asistencia respiratoria, provocando una rápida escasez de camas de UCI<sup>515,516</sup>. Por ello los profesionales sanitarios se han visto obligados a aplicar el soporte respiratorio no invasivo (oxigenoterapia de alto flujo, CPAP o BiPAP) no solo en un entorno “clásico”, como UCI o una Unidad de Alta Dependencia, sino también en planta de hospitalización convencional. El alto volumen de pacientes, la falta de familiaridad de médicos y enfermeros/as con el dispositivo y la limitación de las posibilidades de monitorización de estos pacientes en planta representan las preocupaciones de esta práctica. Por estos y otros motivos, nuestra UCI amplió el número de camas todo lo que fue necesario durante las distintas olas, por lo que el número de pacientes con este tipo de soporte tratados en planta fue relativamente bajo (39 pacientes con oxigenoterapia de alto flujo, 18 con CPAP y 54 con BiPAP), frente a los 313 que solo habían recibido oxigenoterapia convencional antes de ingresar en nuestra Unidad. Esto difiere frente a datos reportados por otros estudios, cuyo total

de pacientes tratados en planta de hospitalización con soporte respiratorio no invasivo, presentando tasas de fracaso muy superiores a la mostrada en nuestra población: como el de Bellani et al<sup>313</sup>, con una tasa de fracaso del 37,6%, De Vita et al<sup>336</sup> con un 40,9%, Faraone et al<sup>432</sup> con un 56%, Franco et al<sup>343</sup> con un 46,5%, entre otros. Evidentemente no podemos concluir que el fracaso se relacione de manera directa con el fracaso de la VNI, pues en nuestro estudio multivariante no se demuestra que se considere un factor de riesgo independiente, pero sí es una variable a tener en cuenta.

**Afectación radiográfica** - Según el consenso de la Sociedad Radiológica de Norteamérica (RSNA) publicado en marzo del año 2020<sup>517</sup>, los hallazgos radiológicos típicos en la COVID-19 son áreas en vidrio esmerilado con o sin consolidación o patrón en empedrado (*“crazy paving”*), bilaterales periféricas, o multifocales redondeadas, así como signos sugerentes de neumonía organizativa. Asimismo, se ha descrito la evolución de dichos hallazgos en relación al avance de la propia infección<sup>518</sup>. El patrón inicial del compromiso pulmonar suele ser en vidrio esmerilado, generalmente periférico, basal, y en algunas ocasiones nodular. Progresa a consolidación, siendo el patrón mixto de vidrio esmerilado y consolidación lo más frecuente en la fase temprana de la enfermedad. El pico máximo de las alteraciones suele verse entre los 6 y 11 días del inicio de los síntomas. Posteriormente aparece distorsión del parénquima y alteraciones que pueden sugerir neumonía organizativa, entre los días 12 y 17. En las fases tardías vuelve a aparecer vidrio esmerilado, como absorción o recuperación de la enfermedad.

Tanto la afectación radiológica grave al ingreso como la evolución radiológica desfavorable fueron más prevalentes en los pacientes con fracaso. Sargent et al<sup>388</sup> realizaron un estudio de casos y controles con la finalidad de estimar el valor pronóstico de la afectación radiológica en los pacientes COVID-19 tratados con CPAP. Dicha afectación resultó ser un predictor independiente de mortalidad, pero no fue predictor de fracaso de la VNI. Por el contrario, Kovacevic et al<sup>358</sup> si determinaron que la afectación radiológica al inicio de la VNI es un factor de riesgo independiente de fracaso de la terapia. Nuestro trabajo determina que la afectación inicial no actúa como factor de riesgo, pero si lo hace el empeoramiento durante las primeras 48 horas de tratamiento, al igual que ocurre en neumonía adquirida en la comunidad de otras etiologías y tratados con VNI<sup>136</sup>.

**Gravedad inicial y durante el soporte no invasivo** - El uso de los índices de gravedad es una práctica habitual en las Unidades de Cuidados Intensivos, con el fin de intentar prever el pronóstico de los pacientes ingresados. En este estudio se utilizaron los índices APACHE II y SAPS II, en los que se recogen los peores valores que presenta el paciente durante sus primeras 24 horas de ingreso en la UCI. Las puntuaciones obtenidas en ambas escalas fueron más elevadas, de forma significativa, en los pacientes que fracasó el soporte no invasivo. Estos hallazgos se han evidenciado a su vez en otros estudios<sup>299,317,325,331,334</sup>. Una de las conclusiones aportada por Menga et al<sup>363</sup> era que aquellos pacientes con SAPS II igual o mayor a 33 puntos presentaban una mayor tasa de conexión a VMII. En nuestro caso, además de los sistemas de puntuación medidos en las primeras horas de estancia en UCI, también se ha medido el índice SOFA de fracaso multiorgánico. Este índice se midió de forma diaria durante la estancia de cada individuo en la Unidad. En nuestro estudio, el valor del índice SOFA al ingreso en UCI no difiere entre los pacientes con y sin fracaso de VNI, pero en los pacientes con fracaso del soporte no invasivo se

produce un aumento significativo del índice SOFA máximo desarrollado durante la terapia ventilatoria. Esta relación entre el índice SOFA y el fracaso de la VNI persiste en el análisis multivariante. Este hallazgo también ha sido descrito por otros autores tanto en la IRA no COVID-19<sup>136</sup> como en IRA debida a COVID-19<sup>317,331,377,430</sup>.

**Parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios** – La gravedad del fracaso respiratorio puede establecerse, entre otras formas, mediante los parámetros que miden el intercambio gaseoso del paciente. Este hecho cobra incluso más importancia en los pacientes con COVID-19, ya que existe una disociación ampliamente estudiada entre la saturación de estos pacientes y la sensación subjetiva de disnea, conocida como el efecto “hipoxemia silente o feliz”<sup>519</sup>. Una revisión sistemática que contó con un total de 1.995 individuos hospitalizados por COVID-19, solo encontró disnea en el 21,9% de los pacientes<sup>520</sup>. A pesar de lo anteriormente descrito, cabe destacar que nuestra muestra no sigue este patrón, pues casi el total de los pacientes presentaba disnea al ingreso en la Unidad (97,6%).

En los casos de nuestro estudio se objetiva que la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al inicio de la VNI era significativamente mayor en los pacientes con éxito frente a los pacientes con fracaso. Al valorar su evolución, tanto la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> como la frecuencia respiratoria disminuían tras una hora de VNI en los pacientes con éxito. Arina et al<sup>309</sup> describe que en su análisis el 76,7% de pacientes con éxito presentan mejoría de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> a las 6 horas de inicio de la VNI, frente al 38,1% en los pacientes con fracaso. Otro trabajo publicado en 2021 demostraba que en los pacientes con éxito la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mejoraba tras el primer día de ingreso en UCI, mientras que en los que fracasaban no se objetivaban apenas cambios durante los primeros tres días de soporte<sup>325</sup>. Coppadoro et al<sup>328</sup>, al igual que Faraone et al<sup>432</sup> y Guia et al<sup>348</sup>, definen la mejoría de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> durante la VNI como un factor protector. Sin embargo, existen otros estudios que afirman que la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> no se relaciona con la evolución de los pacientes con VNI<sup>320,329,402</sup>. Otros autores han utilizado la SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, en vez de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, para relacionar los cambios en la oxigenación y la evolución del paciente. Noeman et al<sup>371</sup> mostraban que la SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> antes del inicio de la CPAP y después de entre 30 minutos y 120 minutos de tratamiento es un predictor de éxito del soporte respiratorio, considerando una SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 180 post-CPAP como el mejor predictor. Con respecto a la frecuencia respiratoria, su descenso tras el inicio del soporte respiratorio también se ha relacionado con una mayor tasa de éxito de la VNI en otros estudios publicados<sup>353,357</sup>.

En el estudio realizado por Duan y su grupo en 2016, que incluyó 449 pacientes con hipoxemia que se encontraban bajo VNI, se desarrolló una escala que consideraba la frecuencia cardiaca, acidosis, el estado de alerta, la oxigenación y la frecuencia respiratoria como factores relacionados con el fracaso del soporte no invasivo<sup>521</sup>. La escala HACOR (siglas del inglés *heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, respiratory rate*) se diseñó para predecir el fracaso de la VNI, definida como la necesidad de intubación endotraqueal tras el manejo inicial con VNI. El valor que mejor predice el fracaso de la VNI fue establecido a la hora de iniciado el soporte no invasivo. En la muestra analizada en este trabajo, la diferencia de mediana obtenida en esta escala de los pacientes con éxito frente a los pacientes con fracaso era estadísticamente significativa, siendo un factor de riesgo independiente de fracaso tras realizar el análisis multivariante mediante regresión logística. En el estudio de Santus et al<sup>387</sup>, cuya finalidad consistía en analizar los predictores de fracaso de la CPAP a través del *helmet* en pacientes

ingresados en Unidades de Alta Dependencia Respiratoria ingresados por COVID-19, concluyeron, tras un análisis de regresión logística que incluía la edad, la cardiopatía o enfermedad pulmonar crónica, los niveles de dímero-D y proteína C-reactiva al ingreso, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, la frecuencia respiratoria, el Índice de ROX modificado y la escala HACOR, solo la escala HACOR resultó ser un factor de riesgo independiente para el fracaso de la CPAP. Tanto Booker et al<sup>317</sup> como Guia et al<sup>348</sup> también encontraron esta escala como factor de riesgo de fracaso.

De los 424 pacientes, el 85,1% del grupo de éxito desarrolló SDRA, frente al 99,1% de los del grupo de fracaso ( $p < 0,001$ ). En este segundo grupo, la mayoría cumplía criterios de SDRA grave (93%), frente al 47,7% de los pacientes con éxito ( $p < 0,001$ ). Chacko et al<sup>325</sup> afirmaban que la presencia de SDRA grave al ingreso era un factor de riesgo independiente para el fracaso de la VNI según su análisis multivariante mediante regresión logística.

Con respecto a los parámetros hemodinámicos, solo seis pacientes precisaron soporte vasoactivo al inicio de la terapia, sin mostrar diferencias entre ambos grupos. Esta tasa tan baja también ha sido descrita en artículos previamente publicados<sup>305,331</sup>, aunque Reyes et al<sup>385</sup> muestra un porcentaje más elevado, de hasta el 20,4% de tasa global, relacionando su uso con la necesidad de escalada del soporte respiratorio (7,7% en pacientes con alto flujo, 17,8% en pacientes con VNI y 50,2 en pacientes con VM). En el trabajo de Arina et al<sup>309</sup> solo los pacientes con fracaso precisan soporte vasoactivo. Sin embargo, en algunos estudios la necesidad de dicho soporte se describe como factor de riesgo para el fracaso de la VNI<sup>325,361</sup>.

**Complicaciones durante la VNI** - La VNI representa, en la actualidad, una intervención de primera línea en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. Las evidencias más fuertes para su uso se disponen en las agudizaciones de la EPOC y en el edema pulmonar cardiogénico, aunque también se ha empleado en el fallo respiratorio agudo de diversa etiología<sup>50</sup>. Si se realiza una adecuada selección de enfermos candidatos y la VNI se aplica correctamente, sus efectos adversos y complicaciones son escasos y normalmente poco relevantes, casi siempre relacionados con la mascarilla o la presión de aire del respirador. En nuestra muestra, el 26,4% de los pacientes sufrieron algún tipo de complicación relacionada con el uso de la VNI. El desarrollo de dichas complicaciones fue más prevalente en los pacientes con fracaso (48,3%) que en los pacientes con éxito (18,2%) ( $p < 0,001$ ). Las complicaciones más frecuentes fueron la claustrofobia (23,6%), seguida del barotrauma (12,0%); al igual que en la serie descrita por Aliberti et al<sup>305</sup>. Ambas se producen más en el grupo de fracaso. En el trabajo de Belenguer et al<sup>312</sup> el barotrauma fue la principal complicación, con dos casos en el grupo de fracaso y cero en el de éxito, de la misma manera que lo descrito en el de estudio publicado por Jha et al<sup>353</sup>.

La aplicación de la VNI se asocia indiscutiblemente con la aparición de lesiones cutáneas relacionadas con los dispositivos clínicos que se utilizan durante la terapia<sup>116,117,522,523</sup>. Una revisión bibliográfica de 62 ensayos clínicos mostró una incidencia de lesiones cutáneas de entre el 2% y el 50%; aumentando hasta el 100% tras 48 horas de soporte<sup>117</sup>. Esta variabilidad de la incidencia puede explicarse porque solo el 45% de los estudios revisados aportaban datos relacionados con la aparición de complicaciones. Anteriormente, Gay<sup>116</sup> publicó un estudio en el que encontraba una incidencia del 10-20%. Un estudio unicéntrico muestra esta complicación en el 7% de los pacientes tratados con VNI durante más de 72 horas<sup>524</sup>. Sin embargo, otros

señalan un descenso de hasta el 1,7% si la interfaz seleccionada es la mascarilla *totalface*<sup>525</sup>. Además, según una revisión sistemática publicada en 2016, las lesiones del puente nasal son de mayor gravedad (categoría II o III), frente a las descritas en mejillas, frente y barbilla (categoría I)<sup>526</sup>. De hecho, este grupo de expertos concluye que la máscara *totalface* es, tanto en población adulta como pediátrica, la interfaz de elección en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, utilizando el *helmet* como segunda opción y dejando la oronasal como tercer escalón en aquellos casos en los que el paciente presente claustrofobia con las previas. En contraposición, Kofod et al<sup>357</sup> analizaron 53 pacientes tratados con CPAP a través de interfaz oronasal por COVID-19, de los cuales 9 presentaron fracaso de la terapia por claustrofobia no controlada. En nuestro trabajo, prácticamente el total de los pacientes fueron tratados con *totalface* (99,8%), lo cual justifica tanto que la complicación más frecuente fuera la claustrofobia, como que la lesión nasofrontal presentase una incidencia muy baja (0,5%) frente a otras series previamente publicadas<sup>355</sup>. En el análisis multivariante mediante regresión logística el desarrollo de complicaciones relacionadas con la VNI se define como factor de riesgo para fracaso, sobre todo porque la presencia de barotrauma y la claustrofobia persistente son complicaciones graves que dificultan la aplicación del soporte no invasivo.

Con respecto a las complicaciones desarrolladas durante el ingreso en la Unidad, la infección nosocomial fue la más frecuente (31,8%), siendo significativamente mayor en el grupo de fracaso (67,2% versus 18,5%) ( $p < 0,001$ ). De acuerdo con estos resultados, Zhou et al<sup>404</sup> concluyen que en su estudio el único factor de riesgo independiente de fracaso de la VNI tras llevar a cabo el análisis multivariante fue el desarrollo de sobreinfección bacteriana. En el estudio de Chacko et al<sup>325</sup>, el 23,1% de los pacientes desarrollaron infección nosocomial y en el de Bertaina et al<sup>314</sup> se describe una prevalencia de sepsis del 38,1%.

La neumonía asociada a ventilación mecánica es la infección nosocomial más frecuente en la UCI, con una alta tasa de mortalidad<sup>527</sup>. Hay trabajos que describen una incidencia del 20-25% en pacientes conectados a VMI durante más de 48 horas<sup>528,529</sup>. Una de las principales ventajas del uso de la VNI es la prevención de esta letal complicación. La tasa de neumonía nosocomial de nuestro trabajo fue del 2,1%, siendo más prevalente entre los pacientes con fracaso. Jha et al<sup>353</sup> presentaban una tasa similar (6,7%) en su estudio observacional.

**Tratamiento de la COVID-19 recibido durante la estancia en UCI** - Los tratamientos pautados en este tipo de pacientes han sido sin indicación de ficha técnica (*off label*), lo que indica un intento de ofrecer en todo momento aquello que se consideró que podía mejorar la situación clínica del paciente, según los datos disponibles en cada momento de la pandemia<sup>530,531</sup>. Esta estrategia, definida como evidencia viva (*living systematic review*), ha sido defendida por diversos autores para su aplicación durante la pandemia COVID-19. Al inicio de la pandemia (noviembre del 2020) existían, según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 144 ensayos clínicos y 377 estudios observacionales que trataban de generar evidencia en el tratamiento para la COVID-19<sup>510</sup>. De entre estas terapias, la más frecuentemente utilizada en nuestra muestra fue el tocilizumab (42,0%). Se trata de un anticuerpo monoclonal capaz de bloquear el efecto de la interleucina-6 al unirse a sus receptores solubles y de membrana. Fue una de las intervenciones “de uso compasivo” más extendidas en España y el resto del mundo. El fundamento para su prescripción es que los niveles elevados de IL-6 se correlacionan con la gravedad de la enfermedad; por ende, su bloqueo podría ser un eficaz tratamiento para la

COVID-19<sup>532-536</sup>. Adicionalmente, dado que su semivida es de 7-10 días, a pesar de darse precozmente, podría tener efecto durante la fase evolucionada de la enfermedad.

Uno de los primeros estudios de tocilizumab en la COVID-19 fue publicado por Xu et al<sup>537</sup> e incluyó 21 pacientes. Los resultados reportados tras la administración del fármaco fueron impresionantes mostrando un descenso en la concentración de proteína C reactiva, de la temperatura y de los requerimientos de oxígeno, incremento en la saturación de oxígeno, desaparición de las lesiones tomográficas pulmonares en el 90% de los pacientes y sobrevida del 100%. Posteriormente, series de casos<sup>538</sup>, estudios observacionales<sup>539,540</sup> y hasta algunos metaanálisis<sup>541,542</sup> parecieron ratificar los buenos resultados. Sin embargo, el 17 de junio del 2020 se publica un ensayo clínico italiano que reporta que el tocilizumab administrado precozmente es incapaz de evitar la agravación clínica de la enfermedad<sup>231</sup>. Este primer ensayo es posteriormente respaldado por otros cuatro más<sup>230,232,234,235</sup>. En abril del 2021, Russell et al<sup>543</sup> concluyen que parecería que tocilizumab tendría un efecto beneficioso en el subgrupo de pacientes más graves y que tienen un tiempo de evolución breve desde el inicio de los síntomas. La proporción de pacientes que recibió este tratamiento en nuestra población fue similar tanto en el grupo de fracaso como en el de éxito, sin hallar diferencias entre ambos (41,2% versus 44,0%).

Con respecto al uso de corticoides, tema ampliamente debatido a lo largo de la pandemia e incluso en la actualidad, inicialmente la revista *The Lancet* publicó un artículo en el que informaba de que los corticoesteroides no debían utilizarse en la COVID-19<sup>543</sup>. Poco después, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (RECOVERY) mostró la efectividad del tratamiento con dexametasona en pacientes con infección por SARS-CoV-2<sup>544</sup>. Bien es cierto que estos y otros artículos publicados tienen como objetivo primario la mortalidad, no el análisis del soporte respiratorio. Estudios como el de Faraone et al<sup>432</sup>, por el contrario, sí definen la corticoterapia como un factor predictor de éxito de la VNI. Bouadma et al<sup>407</sup> realizaron un ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado y factorial en el que se analizaron diferentes dosis de dexametasona. No se mostró interacción entre las intervenciones con dexametasona y las distintas terapias de oxigenación (oxigenoterapia de alto flujo o CPAP). Tampoco se logró mejoría en ninguno de los objetivos secundarios, que fueron la tasa de intubación y la mortalidad a los 60 días. En nuestro trabajo no se puede extraer conclusiones sobre el uso de corticoides y el pronóstico de los pacientes, porque todos los pacientes, excepto uno, recibieron tratamiento con dexametasona.

Con respecto al resto de tratamientos, un mayor número de pacientes con fracaso recibieron antibioterapia (83,6% versus 21,2%). Según un análisis realizado por un grupo de expertos sobre la base de datos HOPE COVID-19, la antibioterapia se consideró un factor de riesgo independiente para el fracaso de la VNI<sup>314</sup>. Los sedantes (midazolam, propofol y dexmedetomidina) y los neurolépticos también se usaron en una mayor proporción en este grupo. Tanto el uso de sedantes como neurolépticos en pacientes con VNI puede estar relacionado con la alta tasa de delirio, sobre todo en los pacientes con fracaso (41,4%).

**Evolución de los pacientes en relación con el fracaso de la VNI** - La VNI es una de las primeras líneas de tratamiento en pacientes con IRA para evitar la intubación orotraqueal<sup>545</sup>. Se han publicado datos sobre la alta tasa de fracaso de este tipo de soporte respiratorio en la IRA

causada por otros tipos de coronavirus, como son el MERS-CoV o el SARS-CoV<sup>546</sup>. Existen publicaciones que sugieren que un aumento de mortalidad en los pacientes COVID-19 que reciben VMI tras el fracaso del soporte no invasivo debido a que son particularmente vulnerables al daño pulmonar inducido por el ventilador tras ser sometidos a presiones previamente a la intubación orotraqueal<sup>280,547</sup>.

El grupo de éxito recibió soporte con VNI durante 4 días (69 horas), frente a los 5 días (120 horas) del grupo de fracaso ( $p = 0,004$ ). En contraposición, en el estudio de Avdeed et al<sup>311</sup> la mediana de tratamiento es superior en los pacientes con éxito (8 días) con respecto a los que fracasaron (3 días); de la misma manera sucede en otros trabajos de características similares<sup>319,336,365,403,430</sup>. Algunos autores han evidenciado que la duración de la VNI es un factor de riesgo independiente para fracaso<sup>358,368</sup>, mientras que otros no muestran diferencias en la mediana de duración de la VNI entre los pacientes con éxito y fracaso de la VNI<sup>365</sup>.

De los 424 pacientes, se intubaron 101 (23,8%). Esta tasa es mucho menor que las descritas en otros trabajos<sup>292,317,332,333,336,337,340,361,370,387,400</sup>, aunque algunos estudios muestran resultados similares<sup>303,320,343,357,365,389,430</sup>. En el estudio de Daniel et al, en el que se compara VNI, VNI tras VM y VM, se afirma que la VNI como soporte respiratorio único actúa como factor protector, sin hallar diferencias en la mortalidad observada en el grupo de VM frente a VM tras fracaso de VNI<sup>335</sup>.

La estancia, tanto en UCI como hospitalaria, fue significativamente menor en los pacientes con éxito ( $p < 0,001$ ), al igual que en el estudio de Colaiani et al<sup>299</sup>. Reingresaron en UCI seis pacientes, perteneciendo la mayoría al grupo de éxito.

La mortalidad, tanto en UCI (0,3% frente a 62,1%) como hospitalaria (1,6% frente a 62,1%), fue muy superior en el grupo de fracaso; proporciones parecidas a las descritas en otros trabajos<sup>299,353</sup>. En el estudio de Bertaina et al<sup>314</sup> la mortalidad del grupo de fracaso fue menor que la de nuestro estudio (37,7%), similar a la descrita por Coppola et al (42,9%)<sup>329</sup>; sin embargo, Jha et al publicaron un estudio con una tasa de muerte en el grupo de fracaso muy superior a la nuestra (89,9%)<sup>353</sup>. En el estudio publicado por Menzella et al<sup>430</sup>, no se hallaron diferencias con respecto a la mortalidad entre los pacientes con éxito y los que precisaron intubación orotraqueal.

### **5.3. CPAP frente a VNI en el manejo del paciente con IRA debido a COVID-19**

Al inicio de la pandemia, el uso del soporte respiratorio no invasivo fue desaconsejado por falta de evidencia científica en el tratamiento de la IRA hipoxémica grave, el posible aumento de la propagación del virus al medio ambiente, con el consecuente aumento de contagio, el hipotético riesgo de desarrollar una lesión pulmonar inducida por las presiones ejercidas por dicho soporte o por el mismo paciente y el peor pronóstico derivado de un retraso en la conexión a VM<sup>136,294,548</sup>. Por estos motivos, la oxigenoterapia de alto flujo, la CPAP y la VNI en modo doble nivel de presión no se consideraban como opciones de tratamiento en este tipo de pacientes, recomendándose la intubación precoz<sup>549</sup>. Sin embargo, tras analizar los resultados de la primera ola de pandemia, se objetivó una mortalidad muy elevada en los pacientes intubados, lo cual, unido a la escasa tasa de contagio declarada por los trabajadores sanitarios, generalizó el uso de este tipo de soporte<sup>301,428</sup>.

A lo largo de los meses siguientes se publicaron estudios observacionales y ensayos clínicos que analizaron dicha terapia en estos pacientes, obteniendo resultados muy diversos, tanto en la tasa de fracaso como en los factores que podían predecirlo<sup>300,301,550</sup>. En este trabajo se ha demostrado que el manejo de la IRA hipoxémica asociada a la COVID-19 que precisa soporte respiratorio no invasivo puede ser tratada mediante CPAP o BiPAP con similar efectividad y seguridad. Sin embargo, persiste controversia sobre el modo de soporte no invasivo que debe de recibir el paciente con IRA, CPAP o VNI.

La VNI mediante doble nivel de presión ha demostrado ser eficaz como prevención de la intubación orotraqueal en pacientes crónicos con fallo respiratorio agudizado<sup>551</sup>. En pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico se han utilizado tanto CPAP como VNI con buenos resultados<sup>552</sup>. Sin embargo, en el fallo respiratorio agudo hipoxémico solo ha demostrado resultados positivos en los catalogados como leve o moderado<sup>114</sup>. Algunas revisiones recientes comunican un descenso en la tasa de conexión a VM<sup>553-557</sup> y de la mortalidad en este tipo de pacientes con IRA<sup>536-538</sup>. En la IRA debida a COVID-19 también se ha utilizado los dos modos de soporte mecánico no invasivo con resultados, a veces, contradictorios. Sakuraya et al<sup>555</sup> observaron un descenso de la mortalidad con el uso de CPAP, pero no con el doble nivel de presión. Ruzsics et al<sup>557</sup> llevaron a cabo una revisión sistemática en la que incluyeron cinco ensayos clínicos, reuniendo 121 pacientes con neumonía tratados con soporte no invasivo. De los ensayos analizados, cuatro utilizaron doble nivel de presión y uno usó CPAP. Concluyeron que el soporte no invasivo reducía la necesidad de intubación orotraqueal y la mortalidad intra-UCI, pero no disminuía la tasa de mortalidad hospitalaria. Beran et al<sup>300</sup> también publican una revisión sistemática en la que comparan la efectividad de la oxigenoterapia de alto flujo frente al uso de CPAP/BiPAP en pacientes con IRA secundaria a COVID-19. La tasa de intubación en los pacientes tratados con CPAP/BiPAP fue del 37,8% y la mortalidad del 34,6%.

Actualmente no existe una estandarización preestablecida para el uso de los dispositivos no invasivos en el tratamiento de la IRA, ni en relación con el momento de inicio o cese de la terapia ni con modo respiratorio/ventilatorio que se debe seleccionar; de hecho, existe una amplia variabilidad con respecto al protocolo utilizado en cada área de trabajo<sup>406-408,410,411,414,428</sup>. La mayoría de publicaciones que han comparado el uso de CPAP frente a BiPAP en pacientes adultos con IRA ha sido secundaria al edema pulmonar cardiogénico<sup>552</sup>. Los estudios realizados en pacientes con IRA debido a otras patologías son escasos y no han mostrado evidencias significativas entre ambas modalidades<sup>558</sup>.

Un paciente con IRA presenta variaciones en su situación clínica debido tanto a la evolución de la propia enfermedad, a las características de cada individuo y a la presencia o ausencia de complicaciones, tanto secundarias al dispositivo utilizado, como son la claustrofobia, el dolor o la intolerancia, como las ocasionadas por el propio ingreso en UCI<sup>299</sup>. Por ello, nuestro estudio aboga por un soporte secuencial e individualizado en cada paciente, recibiendo inicialmente CPAP, pero siendo frecuente la escalada a VNI si la situación clínica no mejora o la desescalada a oxigenoterapia de alto flujo si el paciente presenta una evolución favorable. En un estudio reciente en el que se analizaba el momento óptimo de inicio de CPAP/VNI en pacientes con SDRA secundario a la COVID-19, el tratamiento inicial era en modo CPAP, escalando a doble nivel de presión si no se producía una respuesta favorable medida a través de parámetros respiratorios<sup>369</sup>.

En nuestro estudio, el 76,6% de los pacientes recibieron tratamiento inicial con CPAP, fracasando el 24,9%. La tasa de fracaso de los pacientes tratados a su ingreso en UCI con BiPAP fue ligeramente mayor (35,4%) [p = 0,042]. Este incremento puede explicarse, al menos parcialmente, debido a que los pacientes que recibieron doble nivel de presión de manera inicial presentaban una gravedad, medida a través del índice SAPS II (12,6 versus 10,8) y del índice SOFA al ingreso (3,9 versus 3,4), más alta. Con respecto a los parámetros respiratorios, también presentaban mayor taquipnea y menor ratio de oxigenación, siendo necesario aclarar que la propia selección del modo BiPAP al inicio del tratamiento se realizaba en base a la frecuencia respiratoria del paciente. Por otro lado, el porcentaje de pacientes que cumplían los criterios de SDRA grave fue muy superior entre los pacientes con doble nivel de presión (93,0% versus 47,7%). Las diferencias en las características clínicas de los pacientes tratados inicialmente con uno u otro modo de soporte no invasivo podrían explicar las diferencias en la tasa de fracaso. Pero, además, la presión de soporte utilizada durante la VNI puede ocasionar un aumento del *volumen tidal*, lo que se relaciona con el fracaso de este modo ventilatorio debido a la lesión pulmonar que puede generar<sup>559</sup>. Tampoco se puede descartar una mayor lesión pulmonar autoinducida por el paciente debido a un esfuerzo inspiratorio mayor debido a la desincronía paciente-ventilador en los pacientes con VNI frente a aquellos tratados con CPAP<sup>560</sup>, aunque la dificultad de medir el esfuerzo inspiratorio en los pacientes con asistencia respiratoria no invasiva, así como la ausencia de un tratamiento que reduzca la lesión pulmonar autoinducida por el paciente, dificultan el conocimiento de la importancia exacta de este proceso en el fracaso de esta terapia<sup>561</sup>.

Apenas existen estudios que comparen un soporte frente a otro en la IRA hipoxémica. Fu et al<sup>344</sup> realizaron un estudio observacional y retrospectivo cuyo objetivo era analizar los factores de riesgo de fracaso en pacientes COVID-19 tratados con doble nivel de presión. En este estudio se demostró que precisar VNI de rescate tras el fracaso del alto flujo era uno de los factores de riesgo para fracaso. En el estudio de Santus et al<sup>387</sup> se analizan los predictores de fracaso del soporte con CPAP, utilizando el modo BiPAP como terapia de rescate. En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes intubados tras el fracaso de CPAP frente a aquellos que se intubaron tras el fracaso de VNI como segundo escalón. Este hecho apoya que, como ya se ha mencionado anteriormente, tanto el fracaso de la CPAP como el de la VNI se han relacionado con el retraso en la intubación orotraqueal, lo cual tiene repercusión en el pronóstico del paciente<sup>136</sup>. Otro estudio analiza el pronóstico final de los pacientes con SDRA moderado a grave debido a COVID-19 tratados con CPAP y BiPAP<sup>320</sup>. No se analizaron los factores de riesgo de dichos soportes, pero sí concluyeron que no se hallaron diferencias con respecto a la mortalidad.

Aunque el análisis crudo de la comparación entre los dos grupos según el tratamiento inicial, muestra una mayor tasa de fracaso en el grupo con VNI, el ajuste de los diferentes factores que pueden empeorar el pronóstico de los pacientes mediante un análisis de propensión muestra una pérdida de asociación entre modo y fracaso. El análisis estadístico de los grupos apareados muestra que la diferencia con respecto a la tasa de fracaso de un grupo frente al otro disminuye, y aunque la probabilidad de muerte sigue siendo mayor con VNI (OR 1,17; IC95% 0,72-2,62), se pierde la significación estadística. La mortalidad hospitalaria tampoco difiere significativamente entre ambos grupos.

Las complicaciones relacionadas con este tipo de soporte son frecuentes y, al menos algunas, están relacionadas de manera directa con el fracaso de la terapia<sup>562</sup>. Todos los pacientes de nuestro estudio recibieron tratamiento a través de una interfaz *totalface*, siendo la duración, medida en horas, muy similar entre ambos grupos (75 horas en VNI y 76 horas en CPAP). A pesar de que la evidencia apoya el uso del *helmet* en la IRA hipoxémica<sup>88</sup>, la ausencia de experiencia previa en el manejo de este tipo de interfaz en nuestra unidad fue el principal motivo por el que se desestimó su uso. Una de las mayores ventajas del uso de la mascarilla *totalface* es la disminución de las lesiones cutáneas, incluso en periodos prolongados de soporte no invasivo<sup>563</sup>. En nuestra serie, solo el 0,5% de los pacientes presentaron lesiones cutáneas, mientras que en estudios previamente publicados hablan de hasta el 31% (en pacientes tratados con interfaz oronasal<sup>136</sup>). Esta complicación, juntos con las relacionadas con la presión y el flujo utilizados, no difirieron entre los pacientes tratados con VNI o con CPAP.

Pocos estudios han analizado la relación entre el modo respiratorio y las complicaciones desarrolladas. Pontes et al encontraron un mayor número de complicaciones en pacientes tratados con modo de doble presión frente a los tratados con CPAP<sup>563</sup>. El uso de VNI provoca, en algunos pacientes, la aparición de asincronía paciente-ventilador, siendo este uno de los principales factores limitantes con respecto a la tolerancia del dispositivo. Este hallazgo se ve reflejado en nuestra muestra, siendo la claustrofobia más frecuente en pacientes con VNI que con CPAP (26,3% versus 22,8%). La intolerancia total fue muy baja (1,9%) a pesar de la prolongada duración del soporte no invasivo, probablemente en relación al uso sistemático de opiáceos a dosis elevadas, y al uso de medicación neuroléptica y sedante. Las complicaciones graves, como son el desarrollo de hemorragias graves, parada cardiorrespiratoria no esperada o neumotórax, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes. El delirio, una de las principales limitaciones del tratamiento de estos pacientes durante la pandemia y que ha demostrado un aumento proporcional de la mortalidad<sup>564</sup>, se diagnosticó de manera ligeramente superior en el grupo con BiPAP frente al grupo con CPAP (26,3% versus 20,0%), aunque sin hallar diferencias significativas.

El mejor modo de iniciar el soporte mecánico no invasivo en la IRA debido a COVID-19 sigue sin estar resuelto. Apenas se han encontrado estudios que demuestren diferencias entre un tipo de soporte no invasivo u otro con respecto a la supervivencia del paciente. Beran et al<sup>300</sup> publicaron una revisión sistemática y un meta-análisis de los artículos disponibles hasta el 10 de febrero del 2022 en los que se comparaba el uso de la oxigenoterapia de alto flujo frente a la VNI en los pacientes COVID-19. En el análisis de subgrupos, la mortalidad era significativamente mayor en el grupo de BiPAP frente al alto flujo ( $p = 0,001$ ); no siendo significativa entre los pacientes tratados con BiPAP frente a CPAP. Más completa fue la revisión de estudios observacionales y controlados aleatorizados realizada por Weerakkady et al con la finalidad de analizar el soporte no invasivo en estos pacientes<sup>428</sup>. Los autores seleccionaron 85 artículos, con 13.931 pacientes. La tasa de intubación fue del 39% en los tratados con CPAP y del 27% con BiPAP. La supervivencia global (medida a los 60 días) fue del 64,1%, siendo similar en todas las modalidades: 69% con CPAP, 62% con BiPAP y 65% con terapia combinada.

No existe evidencia clara con respecto a la relación entre el pronóstico del paciente y el tiempo que transcurre desde el inicio de la VNI hasta la intubación orotraqueal según las distintas modalidades de soporte respiratorio no invasivo. Esta relación, anteriormente demostrada en

pacientes con IRA hipoxémica “de novo” secundaria a otras etiologías<sup>136,565</sup>, muestra resultados contradictorios en los pacientes con IRA secundaria a la COVID-19<sup>287,566,567</sup>. En nuestra serie de casos, el tiempo hasta la intubación fue mayor en los pacientes que recibieron VNI que los que recibieron CPAP, pero, al ajustar los pacientes mediante el análisis de propensión, esta diferencia desaparece.

En general, se necesitan más estudios para conocer cuál es realmente el soporte respiratorio más efectivo y más seguro para los pacientes COVID-19, siendo razonable adoptar un enfoque gradual en estos pacientes, intentando ensayos de tiempo limitado de soporte no invasivo, combinado con una estrecha vigilancia del estado clínico y escalando a VMI sin demora cuando esté indicado.

#### **5.4. VNI postextubación**

Un número significativo de pacientes en la UCI, que oscila alrededor del 20-25% según datos obtenidos en varios estudios sobre destete de la ventilación mecánica y que puede llegar a alcanzar el 50% en grandes estudios epidemiológicos, no superan la primera extubación pese a cumplir los requisitos de aptitud para el destete<sup>568</sup>. Estos pacientes precisan un tiempo prolongado para lograr la discontinuación de la VMI en relación al tiempo total de ventilación, registrando una mayor morbi-mortalidad<sup>569</sup>. De acuerdo al enfoque definido por las evidencias aportadas por grandes ensayos clínicos, en caso de fracaso en la extubación, se habrá de decidir la adopción de alguna técnica para la separación del respirador adecuada a la situación del paciente<sup>568</sup>. El plan incluirá el mantenimiento de un soporte ventilatorio no fatigante, la detección y corrección de las causas de dependencia al respirador y la repetición de las pruebas diariamente o con mayor frecuencia. Las alternativas son reiniciar la VMI o utilizar un soporte respiratorio no invasivo<sup>570</sup>.

Los escenarios clínicos donde se ha evaluado la VNI en el paciente postextubado son tres: a) el paciente que presenta IRA postextubación; 2) el uso de la VNI como facilitación del destete del ventilador en un paciente que no cumple los criterios para ser extubado; y 3) como medida preventiva de desarrollo de IRA postextubación en el paciente con riesgo de desarrollarlo<sup>571,572</sup>. Recientemente se ha publicado un metaanálisis sobre los predictores del fracaso de la VNI en el periodo postextubación, en el que se identifican varios factores pronósticos medidos a la hora del inicio de la VNI, como son una gravedad elevada, la neumonía como causante inicial de la insuficiencia respiratoria aguda, la presencia de taquipnea y/o taquicardia o una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> baja<sup>571</sup>.

Algunos elementos que constituyen las bases racionales para avalar el uso de VNI como herramienta en el proceso de destete se resumen en:

- 1) Los índices predictivos que evalúan la capacidad del enfermo para la interrupción de la VM recomendados en la literatura no reúnen características que permitan predecir con precisión el resultado del destete<sup>573,574</sup>.

- 2) Los pacientes que fallan en el destete presentan una taquipnea superficial. Este patrón respiratorio contribuye al desarrollo de autoPEEP con atrapamiento aéreo y mayor esfuerzo inspiratorio, y al aumento de la relación espacio muerto/volumen corriente con desarrollo de hipercapnia<sup>575</sup>.

3) Los intentos fallidos de desconexión del respirador, con sus consecuencias desfavorables por desarrollo de fatiga muscular y/o de insuficiencia cardíaca, contribuyen al deterioro de la condición del paciente y a la persistencia de la dependencia al respirador. La aplicación oportuna de VNI podría jugar un papel para superar estas alteraciones<sup>575-578</sup>.

4) Los pacientes que son extubados y requieren ser reintubados por fallo postextubación dentro de las siguientes 48-72 horas presentan peor evolución, comparados con los que no requieren reintubación<sup>579</sup>. Esos enfermos tienen mayor riesgo de neumonía asociada al ventilador, requieren una estancia en UCI más prolongada y presentan mayor mortalidad.

5) La presencia del tubo endotraqueal incrementa la resistencia de las vías aéreas, por lo que puede contribuir al desarrollo de fatiga muscular durante la VMI con modos de soporte parcial. Asimismo, el tubo puede ser mal tolerado, lo cual induce al equipo de salud a utilizar sedación farmacológica<sup>573</sup>.

6) El mantenimiento de la PEEP puede ser beneficiosa para evitar el fallo respiratorio postextubación en algunos pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca, hipoxémicos, o EPOC<sup>580,581</sup>.

7) La adecuada utilización de la VNI ha demostrado mejorar el intercambio gaseoso, reducir las cargas sobre el aparato respiratorio (resistivas, elásticas o umbral, de acuerdo a los mecanismos presentes) y mejorar el funcionamiento de la bomba respiratoria. Todos ellos son factores que intervienen en los mecanismos de fracaso del destete de la VMI<sup>582,583</sup>.

Estos factores han sido analizados y demostrados a lo largo de los años en las distintas etiologías de insuficiencia respiratoria, si bien no han sido apenas estudiados en los pacientes con COVID-19. *The National Health Service* de Reino Unido (NHS) consideró que no había pruebas suficientes para orientar el uso de soporte mecánico no invasivo en este tipo de pacientes<sup>584</sup>. Sin embargo, *Intensive Care Society of Ireland*<sup>585</sup> sugirió que la VNI podría mantenerse siempre que no existiera fatiga muscular. Teniendo en cuenta el impacto desconocido de esta terapia en este tipo de pacientes, se considera particularmente esencial la monitorización estrecha de su uso. La mayoría de las guías recomendaban que las condiciones de los pacientes se evaluaran tras 1 o 2 horas de uso<sup>427</sup>. Solo NHS sugirió que la duración podría extenderse hasta las 4 horas.

En el 2021 se publicó un artículo en el que se mostraba un resumen de las recomendaciones llevadas a cabo por el consenso de las Sociedades Científicas Españolas (SEPAR, SEMICYUC, SEMES, SECIP, SENEIO, SEDAR, SENP) sobre el uso de la VNI en pacientes con fallo respiratorio agudo grave<sup>113</sup>. En el contexto del destete de la VMI, en pacientes con factores de riesgo de fracaso de la extubación (especialmente en pacientes con EPOC), esta estrategia reduce la tasa de reintubación, especialmente cuando se combina con oxigenoterapia de alto flujo. Sin embargo, en poblaciones sin tales factores de riesgo, la VNI no puede recomendarse (aunque tampoco contraindicarse) como estrategia general para el destete de la VM, aunque sí que especifican que la IRA postextubación debe tratarse inicialmente con VNI<sup>586</sup>. Puntualizar que la población estudiada no cuenta con pacientes COVID-19, lo que avala la necesidad de este tipo de estudios en la IRA causada por el SARS-CoV-2.

En nuestra muestra, de los 424 pacientes tratados con VNI, precisaron intubación orotraqueal 102 (24,1%). Pudieron ser extubados con éxito 51 (50%), precisando VNI postextubación en 45

de los casos. La causa más frecuente de inicio de la VNI postextubación fue preventiva (51,1%), siendo solo en el 15,6% de los casos por IRA. La tasa de mortalidad fue del 15,6%.

De estos 45 pacientes, fracasaron 9 (20%). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al género, la edad ni las comorbilidades entre ambos grupos. Entre los pacientes con éxito, destacar que tanto la frecuencia respiratoria a la hora de VNI como la escala HACOR a la hora de iniciada la VNI fueron significativamente menores que en los pacientes con fracaso. El SOFA al ingreso fue similar en ambos grupos, pero el SOFA máximo durante la VNI postextubación sí que resultó ser superior en los que fracasaron ( $5,7 \pm 0,8$ ) que en los que tuvieron éxito ( $3,7 \pm 1,3$ ) ( $p < 0,001$ ). La estancia, tanto hospitalaria como en UCI, fue superior en los pacientes con fracaso, aunque sin encontrar significación estadística. Todos los pacientes fallecidos pertenecían al grupo de fracaso de la VNI postextubación.

Polok et al<sup>377</sup> realizaron un subestudio de una cohorte multicéntrica internacional entre marzo del 2020 y abril del 2021 que incluía un total de 15 países. La tasa de uso de la VNI varía de 1,1% en Bélgica hasta el 62% en Gales. Del total, el 79,6% de los casos fue utilizada como primera línea y el resto en la postextubación. En el subgrupo de los 408 pacientes españoles, el uso de la VNI fue del 11,3% (66% en primera línea y 34% postextubación). La tasa de mortalidad en los pacientes en los que se usó VNI en la postextubación fue muy similar a la de nuestra muestra (14%).

Mina et al<sup>301</sup> publicaron una revisión sistemática sobre el uso de la VNI en la IRA por COVID-19, explorando los puntos fuertes y los débiles de dicha terapia en estos pacientes. En relación con el uso en el periodo postextubación, los autores afirman que la VNI podría usarse en estos casos, aunque aclarando que el nivel de evidencia es bajo debido a la gran variabilidad que existe entre los estudios seleccionados, la ausencia de aleatorización de los pacientes incluidos y la distinta metodología de los análisis realizados. De acuerdo con estos autores, Turkhan M afirmaba que, a pesar de que la evidencia era todavía insuficiente, el uso de la VNI combinado con la oxigenoterapia de alto flujo en la postextubación parecía reducir la tasa de reintubación, ya que la VNI aporta soporte respiratorio y el alto flujo mejora la tolerancia y la humidificación de las vías aéreas altas<sup>92</sup>.

Aunque en nuestro estudio no se ha utilizado la oxigenoterapia de alto flujo como alternativa a la VNI en este tipo de pacientes, existen estudios que sí lo han analizado. Hernández et al hicieron un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad en el que compararon estos dos soportes no invasivos en pacientes postextubados para prevenir la reintubación<sup>587</sup>. Incluyeron pacientes que presentaban 4 o más de los siguientes factores de riesgo para reintubación: edad superior a 65 años, APACHE II superior a 12 puntos el día de la extubación, IMC > 30, inadecuado manejo de secreciones, destete prolongado, 2 o más comorbilidades al ingreso, shock cardiogénico asociado, EPOC moderado-grave, intubación prolongada o desarrollo de hipercapnia durante la prueba de extubación. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir alto flujo o VNI durante 48 horas tras la extubación. El objetivo primario fue la tasa de reintubación durante los 7 primeros días. De los 182 pacientes, precisaron reconexión a VM el 23,3% de pacientes con VNI y el 38,8% de los que recibieron alto flujo. La conclusión del estudio fue que, en los pacientes con alto riesgo de fracaso en la extubación, la VNI es superior a la hora de prevenir la necesidad de reintubación.

Otro estudio publicado en junio del 2021 comparó el destete precoz con uso de VNI

postextubación frente a un destete normal en pacientes COVID-19<sup>588</sup>. No se hallaron diferencias con respecto a la tasa de fracaso de la extubación, la estancia en UCI ni la mortalidad. Cabe puntualizar que la mediana de días de VMI en el grupo de extubación precoz fue de 9 (6-11) frente a 11 (6-15) en el grupo de protocolo habitual ( $p = 0,034$ ).

Pese a la ausencia de estudios definitivos, la complejidad del paciente COVID-19 una vez intubado, la frecuencia de complicaciones y la mala evolución en muchos casos, priorizan la necesidad de acortar el periodo de ventilación mecánica no invasiva. El uso de VNI postextubación juiciosa y con una selección rigurosa del paciente, podría constituir una herramienta adecuada para lograr este fin, y favorecer la recuperación del paciente COVID-19.

## **FORTALEZAS Y DEBILIDADES**

El punto fuerte más importante de este estudio es la amplia muestra de pacientes COVID-19 graves tratados con VNI de primera línea o tras fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo. Por otro lado, se han evaluado múltiples variables que abarcan características sociodemográficas, antecedentes, características clínicas, analíticas y pronósticas que hacen que el análisis de los factores que podrían implicarse en el fracaso de la VNI haya sido muy exhaustivo.

Este trabajo no está exento de debilidades o limitaciones, siendo la principal el carácter unicéntrico del estudio. Además, el estudio se ha realizado en una UCI con una gran experiencia previa en el uso de VNI en el paciente hipoxémico, donde se dispone de un personal perfectamente entrenado para ello, así como de los dispositivos necesarios para una correcta aplicación de la técnica respiratoria. Por todo ello, carácter unicéntrico y ser una UCI con especial dedicación a la VNI, la extrapolación de resultados a otras UCI o ámbitos hospitalarios con menor experiencia o material diferente, podría ser muy dificultosa. Por otro lado, se trata de un estudio observacional, y los resultados de la efectividad de la VNI en el tratamiento de la COVID-19 deben de ser tomados con cautela. La eficacia de una medida terapéutica debe de evaluarse mediante un ensayo controlado y aleatorizado, por lo que los resultados de efectividad del dispositivo no invasivo analizado mediante el estudio observacional no presentan la suficiente evidencia científica como para hacer una recomendación fuerte para su uso. Finalmente, aunque se han analizado múltiples variables, no podemos asegurar que hayamos obviado alguna variable importante a tener en cuenta a la hora de evaluar los factores de riesgo para fracaso.

Aunque somos conscientes de estas limitaciones, creemos que su presencia no influye de forma relevante en los resultados.



---

## **6. CONCLUSIONES**

---



- El fracaso de la VNI en el tratamiento de la IRA hipoxémica debida a COVID-19 no es elevado.
- El fracaso de la VNI, definido como la necesidad de intubación orotraqueal y conexión a VMI, empeora el pronóstico de los pacientes ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por la COVID-19, incrementando tanto la mortalidad como la estancia hospitalaria y en UCI.
- Los pacientes con fracaso presentan una edad más elevada y presentan más frecuentemente hipertensión arterial y enfermedad renal crónica como comorbilidad previa al ingreso. Además, la gravedad de estos enfermos, tanto a su ingreso en UCI como durante su estancia, es mayor.
- El desarrollo de complicaciones, bien las asociadas a la VNI, destacando entre las mismas la claustrofobia, las derivadas del ingreso en UCI, como infección nosocomial, bacteriemia por catéter, síndrome febril o colonización por levaduras, o las descritas durante dicho ingreso, como SDRA, fallo renal agudo, delirio o debilidad adquirida, se produjeron de manera más frecuente en los pacientes con fracaso de la VNI.
- La puntuación máxima obtenida mediante la escala SOFA durante el ingreso en UCI, la obtenida mediante la escala HACOR tras una hora de tratamiento con VNI y el desarrollo de complicaciones mayores, descritas como barotrauma, delirio o shock, son factores de riesgo independientes para el fracaso de este tipo de soporte respiratorio en estos pacientes.
- Los pacientes que recibieron CPAP al inicio del ingreso en UCI presentaban menor frecuencia respiratoria, mayor PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y menor gravedad medida mediante la escala SOFA. Sin embargo, no se hallaron diferencias con respecto al desarrollo de complicaciones ni en cuanto al pronóstico según mortalidad y/o estancia hospitalaria. Tras realizar el análisis de propensión con apareamiento, persiste sin encontrarse diferencias entre las muestras de pacientes extraídas.
- Los pacientes que precisan VNI tras la extubación no presentan diferencias estadísticamente significativas con respecto a la tasa de fracaso según el motivo de intubación, según la causa por la que se reinicie VNI tras la extubación, ni según el tiempo, medido mediante días y mediante horas, de VNI postextubación.

- El tiempo entre el inicio del soporte no invasivo y el momento de la intubación no muestra relación con la evolución de los pacientes ni en el grupo global de pacientes, ni en ninguno de los dos modos de soporte respiratorio analizados en este trabajo.

---

## **7. ANEXOS**

---



Anexo I. Escala RASS

Puntuación	Nivel de agitación	Definición
+ 4	COMBATIVO	Paciente violento
+ 3	MUY AGITADO	Intenta quitarse el tubo orotraqueal, los catéteres, etc.
+ 2	AGITADO	Movimientos frecuentes, lucha con el ventilador
+ 1	ANSIOSO	Inquieto, pero sin conducta violenta
0	ALERTA	Despierto pero tranquilo
- 1	ADORMILADO	Despierta con la voz y mantiene los ojos abiertos más de 10 segundos
- 2	SEDACIÓN LIGERA	Despierta con la voz y mantiene los ojos abiertos menos de 10 segundos
- 3	SEDACIÓN MODERADA	Se mueve, abre los ojos ante estímulos verbales, pero no dirige la mirada
- 4	SEDACIÓN PROFUNDA	No responde a la voz, abre los ojos ante estímulos físicos, pero no dirige la mirada
- 5	SEDACIÓN MUY PROFUNDA	No hay respuesta ante la estimulación física ni verbal

Anexo II. Escala APACHE II

ESCALA APACHE II									
APS (A)	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
PAM	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
FC	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40
FR	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
O2	FiO2>0.5 (AaDO 2)	>499	350-499	200-349		<200			
	FiO2<0.5 (PaO2)					>70	61-70	56-60	<56
pH arterial	>7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15

<b>Sodio (mmol/L)</b>	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
<b>Potasio (mmol/L)</b>	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	>3,4	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
<b>Hematocrito (%)</b>	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
<b>Leucocitos (x 1000)</b>	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
<b>Puntos Escala de Glasgow (B)</b>									
<b>Apertura ocular</b>	Espontánea							<b>4</b>	
	Abre ojos ante estímulos verbales							<b>3</b>	
	Abre ojos ante estímulos dolorosos							<b>2</b>	
	No abre ojos							<b>1</b>	
<b>Respuesta verbal</b>	Habla orientada y coherente							<b>5</b>	
	Habla confusa							<b>4</b>	
	Palabras inadecuadas							<b>3</b>	
	Emite sonidos incomprensibles							<b>2</b>	
	No habla ni emite sonidos							<b>1</b>	
<b>Respuesta motora</b>	Obedece órdenes							<b>6</b>	
	Localiza estímulos dolorosos							<b>5</b>	
	Movimiento de retirada ante estímulos dolorosos							<b>4</b>	
	Flexión hipertónica ante estímulos dolorosos (decorticación)							<b>3</b>	
	Extensión hipertónica ante estímulos dolorosos (descerebración)							<b>2</b>	
	No moviliza extremidades							<b>1</b>	
<b>Edad (C)</b>	<b>Puntuación</b>		<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6</b>		
	Años		<44	45-54	55-64	65-74	>75		
<b>Enfermedad crónica (D) *</b>	Postoperatorio programado							<b>2</b>	
	Postoperatorio urgente o ingreso médico							<b>5</b>	

(\*) Enfermedad crónica: cirrosis (biopsia), hipertensión portal, episodio previo de fallo hepático, clase IV de la NYHA, EPOC grave con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar, diálisis crónica, tratamiento inmunosupresor crónico o inmunodeficiencia crónica.

Anexo III. Escala SAPS II

ESCALA SAPS II							
Parámetro	Valor (puntuación)						
FC			<40 (11)	40-69 (2)	70-119 (0)	12-159 (4)	>160 (7)
TAS			<70 (13)	70-99 (5)	100-199 (0)	>200 (2)	
Tª					<39 (0)	>39 (3)	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (%)	<100 (11)	100-199 (9)	>200 (6)				
Diuresis		<500 (11)	>500 (4)		>1000 (0)		
BUN					<28 (0)	28-83 (6)	>84 (10)
Leucocitos (x 1000)				<1 (12)	1-20 (0)	>20 (3)	
Potasio (mmol/L)				<3 (3)	3-4,9 (0)	>5 (3)	
Sodio (mmol/L)				<125 (5)	125-144 (0)	>145 (1)	
Bicarbonato			<15 (6)	15-19 (3)	>20 (0)		
Bilirrubina (mg/dL)					<4 (0)	4-5,9 (4)	>6 (9)
Escala de Glasgow	<6 (26)	6-8 (13)	9-10 (7)	11-13 (5)	14-15 (0)		
<b>Puntuación</b>	<b>Edad</b>						
0	< 40						
7	40 – 59						
12	60 – 69						
15	70 – 74						
16	75 – 79						
18	> 80						
<b>Puntuación</b>	<b>Enfermedad crónica</b>						
9	Cáncer metastásico						
10	Enfermedad hematológica maligna						
17	SIDA						
<b>Puntuación</b>	<b>Tipo de admisión</b>						

0	Intervención quirúrgica programada
6	Ingreso médico
8	Intervención quirúrgica urgente

Anexo IV. SAPS III

ESCALA SAPS II															
Parámetro	Valor (puntuación)														
	0	3	5	6	7	8	9	11	13	15	18				
Edad, años	< 40		40-60				60-70		70-75	75-80	> 80				
Comorbilidades		Tto cáncer		ICC (IV) Neo hemato		Cirrosis SIDA		Cáncer							
Días estancia hosp preUCI	< 14			14-28	> 28										
Procedencia			Urg		Otra UCI	Otros									
Tto preUCI		Droga vasoact													
	0			3			4			5			6		
Ingreso UCI				No programado											
Estado qx	Qx programada									No qx			Qx emergencia		
Infección al ingreso							Nosocomial			Respiratoria					
	15	13	11	10	8	7	5	3	2	0	2	4	5	7	8
GCS	3-4			5		6			7-12	>13					
Bilirrubina, mg/dL										< 2		2-6	> 6		
Tª, °C						< 35				> 35					
Creat, mg/dL										< 1,2	1,2-2			2-3,5	> 3,5
FC, lpm										< 120			120-160	> 160	
Leucos, G/L										< 15	> 15				
pH								< 7,25		> 7,25					
Plaquetas, G/L		<20			20-50		50-100			> 100					
TAS, mmHg			< 40		40-70			70-120		> 120					

PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>			< 100 y VM			> 100 y VM	< 60 sin VM			> 60 sin VM					
------------------------------------	--	--	------------	--	--	------------	-------------	--	--	-------------	--	--	--	--	--

Anexo V. Escala de SOFA

ESCALA DE SOFA						
Criterios		0	1	2	3	4
<b>Escala de Glasgow</b>		15	13-14	10-12	6-9	< 6
<b>Renal</b>	Creat (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9	> 5
	Diuresis (mL/día)				< 500	< 200
<b>Hepático</b> Bilirrubina (mg/dL)		< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	> 12
<b>Coagulación</b> Plaquetas (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Respiratorio</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		> 400	< 400	< 300	< 200 y soporte resp	< 100 y soporte resp
<b>Cardiovascular</b> PAM/Drogas vasoactivas		> 70	< 70	Dopamina < 5 o Dobutamina	Dopamina 5-15 o Noradrenalina < 0,1	Dopamina > 15 o Noradrenalina > 0,1



---

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

---

1. Chanques G, Nelson J, Puntillo K. Five patient symptoms that you should evaluate every day. *Intensive Care Med.* 2015 Jul 11;41(7):1347–50.
2. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Feb 15;185(4):435–52.

3. Schwartzstein R, Lewis A. Dysnea. In: Broaddus V, Mason R, Ernst J, editors. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th ed. Elsevier Health Sciences; Philadelphia 2015. p. 490–1.
4. Dueñas Castell C, Mejía Bermúdez J, Coronel C, Ortiz Ruiz G. Insuficiencia respiratoria aguda. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2016 Jun;16(1):1–24.
5. Mathis G. Lungensultraschall zur Differenzialdiagnose der Atemnot. *Praxis*. 2020 Jun;109(8):592–5.
6. Berliner D, Schneider N, Welte T, Bauersachs J. The Differential Diagnosis of Dyspnea. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Dec 9;113(49):834–845.
7. Rodríguez Serrano DA, Chicot Llano M, Iglesias Franco J, Díaz Rodríguez E. Insuficiencia respiratoria aguda. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2014 Oct;11(63):3727–34.
8. Melanson P. Critical care medicine as a subspecialty of emergency medicine. *CJEM*. 2000 Oct 21;2(4):258–61.
9. Howard RS. Respiratory failure because of neuromuscular disease. *Curr Opin Neurol*. 2016 Oct;29(5):592–601.
10. Podnar S. Idiopathic phrenic neuropathies: A case series and review of the literature. *Muscle Nerve*. 2015 Dec;52(6):986–92.
11. Schneider J, Sweberg T. Acute Respiratory Failure. *Crit Care Clin*. 2013 Apr;29(2):167–83.
12. Sánchez Casado M, Quintana Díaz M, Palacios D, Hortigüela V, Marco Schulke C, García J, et al. Relación entre el gradiente alveolo-arterial de oxígeno y la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> introduciendo la PEEP en el modelo. *Med Intensiva*. 2012 Jun;36(5):329–34.
13. Martínez J, Lahoz E, Sastre A, Pérez J, Marín F, Alvarez E. El gradiente alvéolo-arterial para el oxígeno y la difusión en el enfisema pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 1974;10(2):56–63.
14. Martínez Guerra ML, Gómez González A, Fernández Bonetti P, Lupi Herrera E. [Alveolar-arterial oxygen gradient in cardiopulmonary patients breathing ambient air at rest and during exercise]. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1983;53(3):191–7.
15. Davidson FF, Glazier JB, Murray JF. The components of the alveolar-arterial oxygen tension difference in normal subjects and in patients with pneumonia and obstructive lung disease. *Am J Med*. 1972 Jun;52(6):754–62.
16. Aguarón J, Pimentel M, Quintano JA. Guía de la Buena Práctica Clínica en la Insuficiencia Respiratoria. 1th ed. Madrid. International Marketing & Communications. 2010.
17. West J. Respiratory Physiology - The Essentials – Second Edition. *WJM*. 1981 May;134(5):472.
18. Howden R, Kleeberger SR. Genetic and Environmental Influences on Gas Exchange. *Compr Physiol*. 2012 Oct;2(4): 2595–614.
19. Escribano M. Curvas de disociación de la hemoglobina. *Arch Bronconeumol*. 1974;10(1):33–35.
20. Manthous CA, Hall JB, Kushner R, Schmidt GA, Russo G, Wood LD. The effect of mechanical ventilation on oxygen consumption in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Jan;151(1):210–4.

21. Barros D, García Quero C, García Río F. Protocolo de interpretación clínica de la gasometría arterial en la insuficiencia respiratoria. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2010 Oct;10(63):4372–4.
22. González-Pozo G, Santiago A, Lerín M, Iglesias A. Insuficiencia respiratoria aguda. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018 Nov;12(66):3862–9.
23. Zamarrón E, Galera R, Falcone A, Martínez C. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la insuficiencia respiratoria en urgencias. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018 Nov;12(66):3903–7.
24. González JAN, Romero PD, Remartínez SG, Lucena MJ. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la disnea-insuficiencia respiratoria. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2015 Oct;11(88):5274–9.
25. Frat JP, Marie D, Thille AW. Acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Dec;25(6):591–6.
26. Drake MG. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Adults: An Evidence-based Assessment. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Feb;15(2):145–55.
27. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May 1;195(9):1207–15.
28. Möller W, Feng S, Domanski U, Franke KJ, Celik G, Bartenstein P, et al. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol*. 2017 Jan 1;122(1):191–7.
29. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: Mechanisms of action. *Respir Med*. 2009 Oct;103(10):1400–5.
30. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care*. 2010 Apr;55(4):408–13.
31. Ritchie JE, Williams AB, Gerard C, Hockey H. Evaluation of a Humidified Nasal High-Flow Oxygen System, Using Oxygraphy, Capnography and Measurement of Upper Airway Pressures. *Anaesth Intensive Care*. 2011 Nov 1;39(6):1103–10.
32. Kernick J, Magarey J. What is the evidence for the use of high flow nasal cannula oxygen in adult patients admitted to critical care units? A systematic review. *Aust Crit Care*. 2010 May;23(2):53–70.
33. Ricard JD. High flow nasal oxygen in acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Jul;78(7):836–41.
34. Cuquemelle E, Pham T, Papon JF, Louis B, Danin PE, Brochard L. Heated and Humidified High-Flow Oxygen Therapy Reduces Discomfort During Hypoxemic Respiratory Failure. *Respir Care*. 2012 Oct;57(10):1571–7.
35. Pisani I, Comellini V, Nava S. Noninvasive ventilation versus oxygen therapy for the treatment of acute respiratory failure. *Expert Rev Respir Med*. 2016 Jul 2;10(7):813–21.
36. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2185–96.
37. Oczkowski S, Ergon B, Bos L, Chatwin M, Ferrer M, Gregoret C, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2022 Apr;59(4):2101574.

38. Pierson DJ. Indications for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure. *Respir Care*. 2002 Mar;47(3):249–62; discussion 262-5.
39. Sigillito RJ, DeBlieux PM. Evaluation and initial management of the patient in respiratory distress. *Emerg Med Clin North Am*. 2003 May;21(2):239–58.
40. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020 May 10;46(5):888–906.
41. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):388–416.
42. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, Boulain T, Desachy A, Bellec F. Effect of Not Monitoring Residual Gastric Volume on Risk of Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Receiving Mechanical Ventilation and Early Enteral Feeding. *JAMA*. 2013 Jan 16;309(3):249.
43. Pierson DJ. History and epidemiology of noninvasive ventilation in the acute-care setting. *Respir Care*. 2009 Jan;54(1):40–52.
44. Havel D, Zeman J. [Non-invasive ventilation]. *Vnitr Lek*. 2018;63(11):908–15.
45. Bourke SC, Piraino T, Pisani L, Brochard L, Elliott MW. Beyond the guidelines for non-invasive ventilation in acute respiratory failure: implications for practice. *Lancet Respir Med*. 2018 Dec;6(12):935–47.
46. Gómez Grande ML, Esquinas Rodríguez AM. Ventilación no invasiva en las Unidades de Cuidados Intensivos. Parte I: fundamentos e interfase. *Enferm Intensiva*. 2007 Dec;18(4):187–95.
47. Engstrom CG. Treatment of Severe Cases of Respiratory Paralysis by the Engstrom Universal Respirator. *BMJ*. 1954 Sep 18;2(4889):666–9.
48. Díaz Lobato S, Mayoralas Alises S. La ventilación mecánica no invasiva moderna cumple 25 años. *Arch Bronconeumol*. 2013 Nov;49(11):475–9.
49. Delaubier A, Guillou C, Mordelet M, Rideau Y. [Early respiratory assistance by nasal route in Duchenne’s muscular dystrophy]. *Agressologie*. 1987 Jun;28(7):737–8.
50. Masip J, Mas A. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Aug;11(9):837-52.
51. Pertab D. Principles of non-invasive ventilation: a critical review of practice issues. *Br J Nurs*. 2009 Sep 1;18(16):1004–8.
52. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *The Lancet*. 2009 Jul;374(9685):250–9.
53. Delgado M, Marcos A, Tizón A, Carrillo A, Santos A, Balerdi B, et al. Impacto del fracaso de la ventilación no invasiva en el pronóstico de los pacientes. Subanálisis de un estudio multicéntrico. *Med Intensiva*. 2012 Dec;36(9):604–10.
54. Antonelli M, Conti G, Moro M, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med*. 2001 Nov 16;27(11):1718–28.
55. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care*. 2006;10(3):R79.

56. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: A 5-year multicenter observational survey\*. *Crit Care Med*. 2011 Oct;39(10):2232–9.
57. Honrubia T, García López FJ, Franco N, Mas M, Guevara M, Daguerre M, et al. Noninvasive vs Conventional Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure. *Chest*. 2005 Dec;128(6):3916–24.
58. 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*. 2015 Feb;60(2):170–8.
59. Scala R. Ventiladores bilevel domiciliarios para ventilación no invasiva. In: *Tratado de ventilación no invasiva: práctica clínica y metodología*. Madrid. Aula Médica; 2006. p. 195–212.
60. Lofaso F, Brochard L, Hang T, Lorino H, Harf A, Isabey D. Home versus intensive care pressure support devices. Experimental and clinical comparison. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 May;153(5):1591–9.
61. Ferguson GT, Gilmartin M. CO<sub>2</sub> Rebreathing during BiPAP® Ventilatory Assistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Apr;151(4):1126–35.
62. Tassaux D, Strasser S, Fonseca S, Dalmas E, Jolliet P. Comparative bench study of triggering, pressurization, and cycling between the home ventilator VPAP II and three ICU ventilators. *Intensive Care Med*. 2002 Sep 1;28(9):1254–61.
63. Vitacca M, Barbano L, D’Anna S, Porta R, Bianchi L, Ambrosino N. Comparison of Five Bilevel Pressure Ventilators in Patients with Chronic Ventilatory Failure. *Chest*. 2002 Dec;122(6):2105–14.
64. Volsko TA. Devices Used for CPAP Delivery. *Respir Care*. 2019 Jun 20;64(6):723–34.
65. Chiumello D, Esquinas AM, Moerer O, Terzi N. A systematic technical review of the systems for the continuous positive airway pressure. *Minerva Anestesiol*. 2012 Dec;78(12):1385–93.
66. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, Auerbach S, Bista SR, Chowdhuri S, et al. Practice Parameters for the Surgical Modifications of the Upper Airway for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Sleep*. 2010 Oct;33(10):1408–13.
67. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of Positive Airway Pressure Treatment for Sleep Related Breathing Disorders in Adults. *Sleep*. 2006 Mar;29(3):381–401.
68. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, et al. Practice Parameters for the Use of Autotitrating Continuous Positive Airway Pressure Devices for Titrating Pressures and Treating Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: An Update for 2007. *Sleep*. 2008 Jan 1;31(1):141–7.
69. Yaremchuk K, Tacia B, Peterson E, Roth T. Change in epworth sleepiness scale after surgical treatment of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2011 Jul;121(7):1590–3.
70. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 1;165(9):1217–39.
71. Diamond JA, Ismail H. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Clin Geriatr Med*. 2021 Aug;37(3):445–56.

72. Räsänen J, Väisänen IT, Heikkilä J, Nikki P. Acute Myocardial Infarction Complicated by Left Ventricular Dysfunction and Respiratory Failure. *Chest*. 1985 Feb;87(2):158–62.
73. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. *N Engl J Med*. 2008 Jul 10;359(2):142–51.
74. Lim TK. Effect of nasal-CPAP on patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Med J*. 1990 Jun;31(3):233–7.
75. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Feb;163(2):540–77.
76. Ma Z, Drinnan M, Hyde P, Munguia J. Mask interface for continuous positive airway pressure therapy: selection and design considerations. *Expert Rev Med Devices*. 2018 Oct 3;15(10):725–33.
77. Alqahtani JS, AlAhmari MD. Evidence based synthesis for prevention of noninvasive ventilation related facial pressure ulcers. *Saudi Med J*. 2018 May;39(5):443–52.
78. Hess DR. How to initiate a noninvasive ventilation program: bringing the evidence to the bedside. *Respir Care*. 2009 Feb;54(2):232–43.
79. Sferrazza Papa GF, Di Marco F, Akoumianaki E, Brochard L. Recent advances in interfaces for non-invasive ventilation: from bench studies to practical issues. *Minerva Anestesiol*. 2012 Oct;78(10):1146–53.
80. BaHammam AS, Singh TD, Gupta R, Pandi-Perumal SR. Choosing the Proper Interface for Positive Airway Pressure Therapy in Subjects With Acute Respiratory Failure. *Respir Care*. 2018 Feb;63(2):227–37.
81. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care*. 2009 Jan;54(1):71–84.
82. Castro-Codesal ML, Dehaan K, Featherstone R, Bedi PK, Martinez Carrasco C, Katz SL, et al. Long-term non-invasive ventilation therapies in children: A scoping review. *Sleep Med Rev*. 2018 Feb;37:148–58.
83. Castro-Codesal ML, Olmstead DL, MacLean JE. Mask interfaces for home non-invasive ventilation in infants and children. *Paediatr Respir Rev*. 2019 Nov;32:66–72.
84. Pavone M, Verrillo E, Caldarelli V, Ullmann N, Cutrera R. Non-invasive positive pressure ventilation in children. *Early Hum Dev*. 2013 Oct;89(3):S25–31.
85. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretti C, Nava S. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med*. 2000 Jun;28(6):1785–90.
86. Moerer O, Harnisch LO. Non-invasive mechanical ventilation in hypoxemic respiratory failure: Just a matter of the interface? *J Thorac Dis*. 2016 Sep;8(9):2348–52.
87. Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Gregoretti C, Pennisi MA, Costa R, et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: Noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet—A pilot controlled trial. *Crit Care Med*. 2002 Mar;30(3):602–8.
88. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2016 Jun 14;315(22):2435.
89. Tatham KC, Ko M, Palozzi L, Lapinsky SE, Brochard LJ, Goligher EC. Helmet interface increases lung volumes at equivalent ventilator pressures compared to the face mask interface during non-invasive ventilation. *Crit Care*. 2020 Dec 15;24(1):504.

90. Sánchez-Morago SG, Migallón Buitrago ME. [Interface selection in non-invasive mechanical ventilation in critically ill patient]. *Rev Enferm*. 2014 Nov;37(11):30–4, 37–9.
91. Nava S. Behind a Mask: Tricks, Pitfalls, and Prejudices for Noninvasive Ventilation. *Respir Care*. 2013 Aug 22;58(8):1367–76.
92. Göksu E, Kılıç D, İbze S. Non-invasive ventilation in the ED: Whom, When, How? *Turk J Emerg Med*. 2018 Jun;18(2):52–6.
93. Lemyze M, Mallat J, Nigeon O, Barrailler S, Pepy F, Gasan G, et al. Rescue Therapy by Switching to Total Face Mask After Failure of Face Mask-Delivered Noninvasive Ventilation in Do-Not-Intubate Patients in Acute Respiratory Failure\*. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):481–8.
94. Carlucci A, Mattei A, Rossi V, Paracchini E, Raineri SM, Gregoretti C. Ventilator Settings to Avoid Nuisance Alarms During Mouthpiece Ventilation. *Respir Care*. 2016 Apr;61(4):462–7.
95. Pinto T, Chatwin M, Banfi P, Winck JC, Nicolini A. Mouthpiece ventilation and complementary techniques in patients with neuromuscular disease: A brief clinical review and update. *Chron Respir Dis*. 2017 May 24;14(2):187–93.
96. Lanza CRM, de Arruda JAA, Soares AM, de Oliveira Santos M, de Souza AF, Lanza LD, et al. Fabrication of a custom pediatric nasal mask for noninvasive ventilation using a maxillofacial elastomer: A straightforward technique. *J Prosthet Dent*. 2019 Jan;121(1):179–82.
97. Fauroux B, Lavis JF, Nicot F, Picard A, Boelle PY, Clément A, et al. Facial side effects during noninvasive positive pressure ventilation in children. *Intensive Care Med*. 2005 Jul 28;31(7):965–9.
98. Amaddeo A, Moreau J, Frapin A, Khirani S, Felix O, Fernandez-Bolanos M, et al. Long term continuous positive airway pressure (CPAP) and noninvasive ventilation (NIV) in children: Initiation criteria in real life. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Sep;51(9):968–74.
99. Bolton R, Bleetman A. Non-invasive ventilation and continuous positive pressure ventilation in emergency departments: where are we now? *Emerg Med J*. 2008 Apr 1;25(4):190–4.
100. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Resp J*. 2017 Aug 31;50(2):1602426.
101. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper K V. Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Status Asthmaticus. *Chest*. 1996 Sep;110(3):767–74.
102. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A Pilot Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Bilevel Positive Airway Pressure in Acute Asthmatic Attack. *Chest*. 2003 Apr;123(4):1018–25.
103. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay É. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008 Oct;36(10):2766–72.
104. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive Ventilation for Treatment of Acute Respiratory Failure in Patients Undergoing Solid Organ Transplantation. *JAMA*. 2000 Jan 12;283(2):235.

105. Auriant I, Jallot A, Hervé P, Cerrina J, Le Roy Ladurif F, Fournier JL, et al. Noninvasive Ventilation Reduces Mortality in Acute Respiratory Failure following Lung Resection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 1;164(7):1231–5.
106. Stéphan F, Barrucand B, Petit P, Rézaiguia-Delclaux S, Médard A, Delannoy B, et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery. *JAMA*. 2015 Jun 16;313(23):2331.
107. Jaber S, Delay JM, Chanques G, Sebbane M, Jacquet E, Souche B, et al. Outcomes of Patients With Acute Respiratory Failure After Abdominal Surgery Treated With Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2688–95.
108. Jaber S, Lescot T, Futier E, Paugam-Burtz C, Seguin P, Ferrandiere M, et al. Effect of Noninvasive Ventilation on Tracheal Reintubation Among Patients With Hypoxemic Respiratory Failure Following Abdominal Surgery. *JAMA*. 2016 Apr 5;315(13):1345.
109. Squadrone V, Coxa M, Cerutti E, Schellino MM, Biolino P, Occella P, et al. Continuous Positive Airway Pressure for Treatment of Postoperative Hypoxemia. *JAMA*. 2005 Feb 2;293(5):589.
110. Xirouchaki N, Kondoudaki E, Anastasaki M, Alexopoulou C, Koumiotaki S, Georgopoulos D. Noninvasive Bilevel Positive Pressure Ventilation in Patients with Blunt Thoracic Trauma. *Respiration*. 2005 Sep-Oct;72(5):517–22.
111. Gunduz M, Unlugenc H, Inanoglu K, Akman H. A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. *Emerg Med J*. 2005 May 1;22(5):325–9.
112. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute Respiratory Failure in Patients with Severe Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov 1;160(5):1585–91.
113. Luján M, Peñuelas Ó, Cinesi Gómez C, García-Salido A, Moreno Hernando J, Romero Berrocal A, et al. Sumario de las recomendaciones y puntos clave del Consenso de las Sociedades Científicas Españolas (SEPAR, SEMICYUC, SEMES; SECIP, SENEo, SEDAR, SENP) para la utilización de la ventilación no invasiva y terapia de alto flujo con cánulas nasales en el paciente adulto, pediátrico y neonatal con insuficiencia respiratoria aguda grave. *Med Intensiva*. 2021 Jun;45(5):298–312.
114. Munshi L, Mancebo J, Brochard LJ. Noninvasive Respiratory Support for Adults with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2022 Nov 3;387(18):1688–98.
115. Hill N. Complications of noninvasive positive pressure ventilator. *Respir Care*. 1997 Sep;42(4):432–42.
116. Gay PC. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir Care*. 2009 Feb;54(2):246–57.
117. Carron M, Fieo U, BaHammam AS, Dellweg D, Guarracino F, Cosentini R, et al. Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110(6):896–914.
118. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A Comparison of Noninvasive Positive-Pressure Ventilation and Conventional Mechanical Ventilation in Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 1998 Aug 13;339(7):429–35.

119. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y. Association of Noninvasive Ventilation With Nosocomial Infections and Survival in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2000 Nov 8;284(18):2361.
120. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive Ventilation in Immunosuppressed Patients with Pulmonary Infiltrates, Fever, and Acute Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*. 2001 Feb 15;344(7):481–7.
121. Mottard N, Cour M, Chambonnet C, Friggeri A. Parotiditis secondary to NIV interface. *Intensive Care Med*. 2014 Jul 6;40(7):1023–4.
122. Esquinas A, Zuñil M, Scala R, Chiner E. Broncoscopia durante la ventilación mecánica no invasiva: revisión de técnicas y procedimientos. *Arch Bronconeumol*. 2013 Mar;49(3):105–12.
123. Raghavan R, Ellis A, Wobeser W, Sutherland K, O'Donnell D. Hemopneumothorax in a COPD Patient Treated with Noninvasive Positive Pressure Ventilation: The Risk of Attendant Anticoagulation. *Can Respir J*. 2004;11(2):159–62.
124. Zlotnik D, Taylor G, Simmoneau A, Viot-Blanc V, Devys JM. Pneumencéphalie après ventilation non invasive en postopératoire de neurochirurgie par voie transphénoïdale : à propos de deux cas. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014 Apr;33(4):275–8.
125. Díez AR, Abbona H, Ferrero G, Figueroa JC, De Vega M, Lisanti R. Consenso Argentino de Ventilación No Invasiva. *Medicina*. 2005 May;65:437-457.
126. Kwok H, McCormack J, Cece R, Houtchens J, Hill NS. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2003 Feb;31(2):468–73.
127. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive Positive Pressure Ventilation Via Face Mask. *Chest*. 1996 Jan;109(1):179–93.
128. Jounieaux V, Aubert G, Dury M, Delguste P, Rodenstein DO. Effects of nasal positive-pressure hyperventilation on the glottis in normal awake subjects. *J Appl Physiol*. 1995 Jul 1;79(1):176–85.
129. Criner GJ, Travaline JM, Brennan KJ, Kreimer DT. Efficacy of a New Full Face Mask for Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *Chest*. 1994 Oct;106(4):1109–15.
130. Murias G, Villagra A, Blanch L. Patient-ventilator dyssynchrony during assisted invasive mechanical ventilation. *Minerva Anestesiol*. 2013 Apr;79(4):434–44.
131. Vitacca M, Bianchi L, Zanotti E, Vianello A, Barbano L, Porta R, et al. Assessment of Physiologic Variables and Subjective Comfort Under Different Levels of Pressure Support Ventilation. *Chest*. 2004 Sep;126(3):851–9.
132. Hess DR. Patient-Ventilator Interaction During Noninvasive Ventilation. *Respir Care*. 2011 Feb;56(2):153–67.
133. de Wit M, Miller KB, Green DA, Ostman HE, Gennings C, Epstein SK. Ineffective triggering predicts increased duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10):2740–5.
134. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2006 Oct 1;32(10):1515–22.
135. Kacmarek RM. NIPPV: patient-ventilator synchrony, the difference between success and failure? *Intensive Care Med*. 1999 Jul;25(7):645–7.

136. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012 Mar 9;38(3):458–66.
137. Díaz de Terán T, Gonzales M, Banfi P, Garuti G, Ferraioli G, Russo G, et al. Management of patients with severe acute respiratory failure due to SARS-CoV-2 pneumonia with noninvasive ventilatory support outside Intensive Care Unit. *Minerva Med.* 2021 Jun;112(3):329–37.
138. Fernández-Vivas M, González-Díaz G, Caturla-Such J, José Delgado-Vílchez F, Manuel Serrano-Simón J, Carrillo-Alcaraz A, et al. Utilización de la ventilación no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda. Estudio multicéntrico en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva.* 2009 May;33(4):153–60.
139. Soto R, Manquilón C, Saldías F. Ventilación no invasiva en pacientes con daño pulmonar agudo. *Rev Chil Enf Respir.* 2008 Sep;24:215–8.
140. Martín-González F, González-Robledo J, Sánchez-Hernández F, Moreno-García MN, Barreda-Mellado I. Effectiveness and predictors of failure of noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Med Intensiva.* 2016 Jan;40(1):9–17.
141. Díaz de Terán T, González M, Banfi P, Nicolini A, Saad M, Ferraioli G, et al. Predictive factors of noninvasive ventilation failure. *Minerva Respir Med.* 2022 Dec;61(4):181-8.
142. Díaz GG, Alcaraz AC, Talavera JCP, Pèrez PJ, Rodriguez AE, Cordoba FG, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation To Treat Hypercapnic Coma Secondary to Respiratory Failure. *Chest.* 2005 Mar;127(3):952–60.
143. Karim HM, Sarc I, Calandra C, Spadaro S, Mina B, Ciobanu LD, et al. Role of Sedation and Analgesia during Noninvasive Ventilation: Systematic Review of Recent Evidence and Recommendations. *Indian J Crit Care Med.* 2022 Jul 30;26(8):938–48.
144. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza M, Osborn J, Antonelli M, Conti G, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J.* 2005 Feb 1;25(2):348–55.
145. Carrillo A, López A, Carrillo L, Caldeira V, Guia M, Alonso N, et al. Validity of a clinical scale in predicting the failure of non-invasive ventilation in hypoxemic patients. *J Crit Care.* 2020 Dec;60:152–8.
146. Iori E, Mazzoli M, Ariatti A, Bastia E, Agnoletto V, Gozzi M, et al. Predictors of outcome in patients with myasthenic crisis undergoing non-invasive mechanical ventilation: A retrospective 20 year longitudinal cohort study from a single Italian center. *Neuromuscular Disorders.* 2021 Dec;31(12):1241–50.
147. 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. *Crit Care Med.* 2007 Jan;35(1):18–25.
148. Chawla R, Mansuriya J, Modi N, Pandey A, Juneja D, Chawla A, et al. Acute respiratory distress syndrome: Predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. *J Crit Care.* 2016 Feb;31(1):26–30.
149. Shen J, Hu Y, Zhao H, Xiao Z, Zhao L, Du A, et al. Risk factors of non-invasive ventilation failure in hematopoietic stem-cell transplantation patients with acute respiratory distress syndrome. *Ther Adv Respir Dis.* 2020 Jan 28;14:175346662091422.

150. Carron M, Freo U, Zorzi M, Ori C. Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care.* 2010 Sep;25(3):540.e9-540.e14.
151. Nicolini A, Ferraioli G, Ferrari-Bravo M, Barlascini C, Santo M, Ferrera L. Early non-invasive ventilation treatment for respiratory failure due to severe community-acquired pneumonia. *Clin Respir J.* 2016 Jan;10(1):98–103.
152. Rodríguez A, Ferri C, Martín-Loeches I, Díaz E, Masclans JR, Gordo F, et al. Risk Factors for Noninvasive Ventilation Failure in Critically Ill Subjects With Confirmed Influenza Infection. *Respir Care.* 2017 Oct;62(10):1307–15.
153. Suttapanit K, Boriboon J, Sanguanwit P. Risk factors for non-invasive ventilation failure in influenza infection with acute respiratory failure in emergency department. *Am J Emerg Med.* 2021 Jul;45:368–73.
154. Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulm Med.* 2014 Dec 13;14(1):19.
155. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Dec 1;18(12):1201–11.
156. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. 2003 [cited 2023 Aug 10]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/232250>
157. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stöhr K. The Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.* 2003 Dec 18;349(25):2431–41.
158. LeDuc JW, Barry MA. SARS, the First Pandemic of the 21st Century<sup>1</sup>. *Emerg Infect Dis.* 2004 Nov;10(11):e26–e26.
159. Vaqué J. Síndrome respiratorio agudo grave (SARS). *An Pediatr.* 2005 May;62(1):6–11.
160. Vaqué J, Calicó I. ¿Volverá el síndrome respiratorio agudo grave? *Med Clin (Barc).* 2003 Jan;121(18):700–2.
161. Mubarak A, Alturaiki W, Hemida MG. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Infection, Immunological Response, and Vaccine Development. *J Immunol Res.* 2019 Apr 7;2019:1–11.
162. Choi WS, Kang CI, Kim Y, Choi JP, Joh JS, Shin HS, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Middle East Respiratory Syndrome in the Republic of Korea. *Infect Chemother.* 2016;48(2):118.
163. Who Mers-Cov Research Group. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans. *PLoS Curr.* 2013 Nov 12;5.
164. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie.* 2020 Dec;179:85–100.
165. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199–207.
166. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020 Dec 6;7(1):4.

167. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Dec 13;7(1):11.
168. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, 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. *Med Intensiva.* 2020 Oct;44(7):429–38.
169. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol.* 2021 Jan 15;93(1):275–99.
170. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Situación de COVID-19 en España a 3 de julio de 2023. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). [cited 1 February 2024]. Available from: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202023/Informe%20n%C2%BA%20182%20Situaci%C3%B3n%20actual%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%205%20de%20julio%20de%202023.pdf>
171. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Aug 27;14(8):523–34.
172. Huang JM, Jan SS, Wei X, Wan Y, Ouyang S. Evidence of the Recombinant Origin and Ongoing Mutations in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *bioRxiv.* 2020 March. [cited 26 May 2022]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.993816v2>
173. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021 Feb 6;23(2):e3303.
174. Wong HH, Kumar P, Tay FPL, Moreau D, Liu DX, Bard F. Genome-Wide Screen Reveals Valosin-Containing Protein Requirement for Coronavirus Exit from Endosomes. *J Virol.* 2015 Nov;89(21):11116–28.
175. Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLoS Biol.* 2018 Aug 13;16(8):e3000003.
176. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev.* 2020 Jun 1;7(6):1012–23.
177. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020 Apr;55(4):2000607.
178. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol.* 2020 Aug;45(8):100618.
179. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med.* 2020 Jun 28;46(6):1105–8.
180. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020 Mar;395(10229):1033–4.

181. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Jul 3;19(7):877–88.
182. Zhavoronkov A. Geroprotective and senoremediative strategies to reduce the comorbidity, infection rates, severity, and lethality in gerophilic and gerolavic infections. *Aging.* 2020 Mar 31;12(8):6492–510.
183. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239.
184. Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Dec 21;46(12):2187–96.
185. Pu D, Zhai X, Zhou Y, Xie Y, Tang L, Yin L, et al. A narrative review of COVID-19-related acute respiratory distress syndrome (CARDS): “typical” or “atypical” ARDS? *Ann Transl Med.* 2022 Aug;10(16):908–908.
186. Montenegro F, Unigarro L, Paredes G, Moya T, Romero A, Torres L, et al. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by the novel coronavirus disease (COVID-19): a practical comprehensive literature review. *Expert Rev Respir Med.* 2021 Feb 1;15(2):183–95.
187. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care.* 2020 Dec 16;24(1):154.
188. Potus F, Mai V, Lebret M, Malenfant S, Breton-Gagnon E, Lajoie AC, et al. Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020 Aug 1;319(2):L277–88.
189. Kassirian S, Taneja R, Mehta S. Diagnosis and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in a Time of COVID-19. *Diagnostics.* 2020 Dec 6;10(12):1053.
190. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care.* 2020 Dec 6;24(1):198.
191. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):420–2.
192. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet.* 2020 Aug;396(10247):320–32.
193. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun 4;46(6):1089–98.
194. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):782.
195. Lindsley WG, Noti JD, Blachere FM, Szalajda J V., Beezhold DH. Efficacy of Face Shields Against Cough Aerosol Droplets from a Cough Simulator. *J Occup Environ Hyg.* 2014 Aug 3;11(8):509–18.

196. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 16;382(16):1564–7.
197. Jackson T, Deibert D, Wyatt G, Durand-Moreau Q, Adisesh A, Khunti K, et al. Classification of aerosol-generating procedures: a rapid systematic review. *BMJ Open Respir Res*. 2020 Oct 9;7(1):e000730.
198. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N, et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1430–4.
199. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):434–5.
200. Schünemann HJ, Khabsa J, Solo K, Khamis AM, Brignardello-Petersen R, El-Harakeh A, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 4;173(3):204–16.
201. Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. *Eur Respir Rev*. 2020 Mar 31;29(155):200068.
202. Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Chinese J*. 2020 Feb 20;17(0):E020.
203. Montrieff T, Ramzy M, Long B, Gottlieb M, Hercz D. COVID-19 respiratory support in the emergency department setting. *Am J Emerg Med*. 2020 Oct;38(10):2160–8.
204. Fink JB, Ehrmann S, Li J, Dailey P, McKiernan P, Darquenne C, et al. Reducing Aerosol-Related Risk of Transmission in the Era of COVID-19: An Interim Guidance Endorsed by the International Society of Aerosols in Medicine. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2020 Dec 1;33(6):300–4.
205. Adir Y, Segol O, Kompaniets D, Ziso H, Yaffe Y, Bergman I, et al. COVID-19: minimising risk to healthcare workers during aerosol-producing respiratory therapy using an innovative constant flow canopy. *Eur Respir J*. 2020 May;55(5):2001017.
206. Al Lawati A, Khamis F, Al Habsi S, Al Dalhami K. Risk of COVID-19 Infection in Healthcare Workers Exposed During Use of Non-invasive Ventilation in a Tertiary Care Hospital in Oman. *Oman Med J*. 2021 Mar 15;36(2):e236–e236.
207. El-Hage W, Hingray C, Lemogne C, Yroni A, Brunault P, Bienvenu T, et al. Les professionnels de santé face à la pandémie de la maladie à coronavirus (COVID-19) : quels risques pour leur santé mentale ? *Encephale*. 2020 Jun;46(3):S73–80.
208. Kursumovic E, Lennane S, Cook TM. Deaths in healthcare workers due to COVID-19: the need for robust data and analysis. *Anaesthesia*. 2020 Aug 23;75(8):989–92.
209. Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, Routledge M, Jones NK, Forrest S, et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *Elife*. 2020 May 11(9):e58728.
210. Delikhoon M, Guzman MI, Nabizadeh R, Norouzian Baghani A. Modes of Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Factors Influencing

- on the Airborne Transmission: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 6;18(2):395.
211. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med*. 2021 Sep 15;114(9):428–42.
  212. Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, et al. Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). *Med Intensiva*. 2021 Mar;45(2):104–21.
  213. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2023 May 7]. Available from: <https://covid19.who.int/>
  214. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2327–36.
  215. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020 May;395(10236):1569–78.
  216. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Mentré F, Burdet C, et al. Final results of the DisCoVeRy trial of remdesivir for patients admitted to hospital with COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jun;22(6):764–5.
  217. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):497–511.
  218. Beigel J, Tomashek K, Dodd L, Mehta A, Zingman B, Kalil A, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–26.
  219. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19. *JAMA*. 2020 Sep 15;324(11):1048.
  220. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 7]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
  221. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787–99.
  222. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020 Jun 23;323(24):2493.
  223. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 Apr 13;130(5):2620–9.
  224. Morishita M, Suzuki M, Matsunaga A, Ishizhima K, Yamamoto T, Kuroda Y, et al. Prolonged SARS-CoV-2 infection associated with long-term corticosteroid use in a patient with impaired B-cell immunity. *J Infect Chemother*. 2022 Jul;28(7):971–4.

225. RECOVERY Collaborative Group;, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693–704.
226. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1330.
227. Salvarani C, Massari M, Costantini M, Merlo DF, Mariani GL, Viale P, et al. Intravenous methylprednisolone pulses in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2022 Oct;60(4):2200025.
228. Salton F, Confalonieri P, Centanni S, Mondoni M, Petrosillo N, Bonfanti P, et al. Prolonged higher dose methylprednisolone *versus* conventional dexamethasone in COVID-19 pneumonia: a randomised controlled trial (MEDEAS). *Eur Respir J*. 2023 Apr;61(4):2201514.
229. Zhou Z, Price CC. Overview on the use of IL-6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Dec 1;29(12):1407–12.
230. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):32.
231. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):24.
232. 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*. 2020 Dec 10;383(24):2333–44.
233. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):20–30.
234. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021 Jan 20;372:n84.
235. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1503–16.
236. REMAP-CAP Investigators;, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1491–502.
237. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–45.
238. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 May;9(5):511–21.

239. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med*. 2021 Jun 9;15(3):486–94.
240. Domingo P, Mur I, Mateo GM, Gutierrez M del M, Pomar V, de Benito N, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19. *JAMA*. 2021 Aug 10;326(6):499.
241. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living guideline [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 5]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1>
242. Luo W, Li YX, Jiang LJ, Chen Q, Wang T, Ye DW. Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19. *Trends Pharmacol Sci*. 2020 Aug;41(8):531–43.
243. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):795–807.
244. Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1407–18.
245. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022 Jul 30;400(10349):359–68.
246. Astola Hidalgo I, Fernández Rodríguez A, Martínez Revuelta E, Martínez Revuelta M, Ojea AM, Herrero Puente P, et al. Resultados del uso de plasma de pacientes convalecientes de COVID-19 en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2023 Apr;47(4):232–4.
247. Jorda A, Kussmann M, Kolenchery N, Siller-Matula JM, Zeitlinger M, Jilma B, et al. Convalescent Plasma Treatment in Patients with Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022 Feb 7;13:817829.
248. Hueso T, Poudroux C, Péré H, Beaumont AL, Raillon LA, Ader F, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell–depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*. 2020 Nov 12;136(20):2290–5.
249. Rodionov RN, Biener A, Spieth P, Achleitner M, Hölig K, Aringer M, et al. Potential benefit of convalescent plasma transfusions in immunocompromised patients with COVID-19. *Lancet Microbe*. 2021 Apr;2(4):e138.
250. Treatment Guidelines Panel 2021 [Internet]. [cited 2023 Dec 20]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/on>
251. Iannizzi C, Chai KL, Piechotta V, Valk SJ, Kimber C, Monsef I, et al. Convalescent plasma for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Feb 1;2023(2):CD013600.
252. Misset B, Piagnerelli M, Hoste E, Dardenne N, Grimaldi D, Michaux I, et al. Convalescent Plasma for Covid-19–Induced ARDS in Mechanically Ventilated Patients. *N Engl J Med*. 2023 Oct 26;389(17):1590–600.
253. 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*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.

254. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061.
255. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
256. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1091.
257. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844–7.
258. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2001 Nov;8(5):1327–30.
259. He J, Zhang B, Zhou Q, Yang W, Xu J, Liu T, et al. The prognostic value of myocardial injury in COVID-19 patients and associated characteristics. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec 9;9(4):1358–69.
260. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145–7.
261. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:148–50.
262. Thomas W, Varley J, Johnston A, Symington E, Robinson M, Sheares K, et al. Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:76–7.
263. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):1995–2002.
264. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:9–14.
265. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul;76(1):122–4.
266. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033–40.
267. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun;75(23):2950–73.

268. Godoy LC, Goligher EC, Lawler PR, Slutsky AS, Zarychanski R. Anticipating and managing coagulopathy and thrombotic manifestations of severe COVID-19. *Can Med Assoc J*. 2020 Oct 5;192(40):E1156–61.
269. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2020 Dec;29:100639.
270. Chi G, Lee JJ, Jamil A, Gunnam V, Najafi H, Memar Montazerin S, et al. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Aug 3;9(8):2489.
271. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct;76(16):1815–26.
272. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 2021 Feb 11;372:n311.
273. Farkouh ME, Stone GW, Lala A, Bagiella E, Moreno PR, Nadkarni GN, et al. Anticoagulation in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Mar;79(9):917–28.
274. Mazloomzadeh S, Khaleghparast S, Ghadrdoost B, Mousavizadeh M, Baay MR, Noohi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2021 Apr 27;325(16):1620.
275. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021 Oct 14;n2400.
276. REMAP-CAP Investigators;, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):777–89.
277. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021 Dec 1;181(12):1612.
278. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021 Jun;397(10291):2253–63.
279. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 2020 Jan 12. [cited 5 Aug 2022]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-332299>

280. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052.
281. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345.
282. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1612.
283. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):2012–22.
284. Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1;203(1):54–66.
285. Docherty AB, Mulholland RH, Lone NI, Cheyne CP, De Angelis D, Diaz-Ordaz K, et al. Changes in in-hospital mortality in the first wave of COVID-19: a multicentre prospective observational cohort study using the WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul;9(7):773–85.
286. Dupuis C, Bouadma L, de Montmollin E, Goldgran-Toledano D, Schwebel C, Reignier J, et al. Association Between Early Invasive Mechanical Ventilation and Day-60 Mortality in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Related to Coronavirus Disease-2019 Pneumonia. *Crit Care Explor*. 2021 Jan 22;3(1):e0329.
287. González J, Benítez ID, de Gonzalo-Calvo D, Torres G, de Batlle J, Gómez S, et al. Impact of time to intubation on mortality and pulmonary sequelae in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2022 Dec 10;26(1):18.
288. Matta A, Chaudhary S, Bryan Lo K, DeJoy R, Gul F, Torres R, et al. Timing of Intubation and Its Implications on Outcomes in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection. *Crit Care Explor*. 2020 Oct 26;2(11):e0262.
289. Quadros CA, Leal MCBDM, Baptista-Sobrinho C de A, Nonaka CKV, Souza BSDF, Milan-Mattos JC, et al. Preclinical validation of occupational and environmental safety of an isolation system for noninvasive ventilation in COVID-19 and other aerosol-transmitted infections. *Expert Rev Med Devices*. 2020 Nov 1;17(11):1211–20.
290. Oliveira MR, Back GD, de Mello Konzen V, Garcia-Araújo AS, da Luz Goulart C, Nunes Silva R, et al. Noninvasive ventilation in patients with COVID-19 from the perspective of the risk of contamination: a narrative review. *Expert Rev Respir Med*. 2022 Jan 2;16(1):67–77.
291. Perez-Acosta G, Carrillo-Garcia T, Padron-Espinosa P, Santana-Cabrera L, Blanco-Lopez J, Gonzalez-Martin J, et al. Differences between the first and the second wave of critically ill COVID-19 patients admitted to the intensive care units. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2022;12(1):4.

292. Karagiannidis C, Windisch W, McAuley DF, Welte T, Busse R. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir Med*. 2021 May;9(5):e47–8.
293. Doidge JC, Gould DW, Ferrando-Vivas P, Mouncey PR, Thomas K, Shankar-Hari M, et al. Trends in Intensive Care for Patients with COVID-19 in England, Wales, and Northern Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Mar 1;203(5):565–74.
294. Raouf S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Proning in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *Chest*. 2020 Nov;158(5):1992–2002.
295. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, Ippolito M, Zanella A, Cortegiani A, et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *Crit Care*. 2021;25:1–11.
296. Wendel Garcia PD, Aguirre-Bermeo H, Buehler PK, Alfaro-Farias M, Yuen B, David S, et al. Implications of early respiratory support strategies on disease progression in critical COVID-19: a matched subanalysis of the prospective RISC-19-ICU cohort. *Crit Care*. 2021 Dec 25;25(1):175.
297. Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, Antolini L, Borelli M, De Giacomi F, et al. Noninvasive Ventilatory Support of Patients with COVID-19 outside the Intensive Care Units (WARD-COVID). *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Jun;18(6):1020–6.
298. Faraone A, Beltrame C, Crociani A, Carrai P, Lovicu E, Filetti S, et al. Effectiveness and safety of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of COVID-19-associated acute hypoxemic respiratory failure: a single center, non-ICU setting experience. *Intern Emerg Med*. 2021 Aug 22;16(5):1183–90.
299. 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*. 2021 Dec;66(12):1831–9.
300. Beran A, Srour O, Malhas SE, Mhanna M, Ayesh H, Sajdeya O, et al. High-Flow Nasal Cannula Versus Noninvasive Ventilation in Patients With COVID-19. *Respir Care*. 2022 Sep;67(9):1177-1189.
301. Mina B, Newton A, Hadda V. Noninvasive Ventilation in Treatment of Respiratory Failure-Related COVID-19 Infection: Review of the Literature. *Can Respir J*. 2022 Aug 31;2022:9914081.
302. Ahmad Q, Green A, Chandel A, Lantry J, Desai M, Simou J, et al. Impact of Noninvasive Respiratory Support in Patients With COVID-19 Requiring V-V ECMO. *ASAIO Journal*. 2022 Feb 12;68(2):171–7.
303. Alharthy A, Faqihi F, Noor A, Soliman I, Brindley PG, Karakitsos D, et al. Helmet Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of COVID-19 Patients with Acute Respiratory Failure could be an Effective Strategy: A Feasibility Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(3):201.
304. Alharthy A, Aletreby W, Faqihi F, Balhamar A, Alaklobi F, Alanezi K, et al. Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;11(1):98.

305. Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, Sotgiu G, Costanzo M, Pilocane T, et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *Eur Respir J*. 2020 Oct;56(4):2001935.
306. Alkough R, El Rhalete A, Manal M, Ghizlane EA, Samia B, Salma T, et al. High-flow nasal oxygen therapy decrease the risk of mortality and the use of invasive mechanical ventilation in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia? A retrospective and comparative study of 265 cases. *Ann Med Surg*. 2022 Feb;74:103230.
307. Alviset S, Riller Q, Aboab J, Dilworth K, Billy PA, Lombardi Y, et al. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) face-mask ventilation is an easy and cheap option to manage a massive influx of patients presenting acute respiratory failure during the SARS-CoV-2 outbreak: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020 Oct 14;15(10):e0240645.
308. Amati F, Aliberti S, Misuraca S, Simonetta E, Bindo F, Vigni A, et al. Lung Recruitability of COVID-19 Pneumonia in Patients Undergoing Helmet CPAP. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan;57:92–4.
309. Arina P, Baso B, Moro V, Patel H, Ambler G. Discriminating between CPAP success and failure in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2021 Feb 16;47(2):237–9.
310. Ashish A, Unsworth A, Martindale J, Sundar R, Kavuri K, Sedda L, et al. CPAP management of COVID-19 respiratory failure: a first quantitative analysis from an inpatient service evaluation. *BMJ Open Respir Res*. 2020 Nov 4;7(1):e000692.
311. Avdeev SN, Yaroshetskiy AI, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Trushenko N V., Nekludova G V., et al. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021 Jan;39:154–7.
312. Belenguer Muncharaz A, Hernández-Garcés H, López-Chicote C, Ribes-García S, Ochagavía-Barbarín J, Zaragoza-Crespo R. Eficacia de la ventilación no invasiva en pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2021 Dec;45(9):e56–8.
313. Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, Antonini L, Borelli M, De Giacomi F, et al. Noninvasive Ventilatory Support of Patients with COVID-19 outside the Intensive Care Units (WARD-COVID). *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Jun;18(6):1020–6.
314. Bertaina M, Nuñez-Gil IJ, Franchin L, Fernández Rozas I, Arroyo-Espliguero R, Viana-Llamas MC, et al. Non-invasive ventilation for SARS-CoV-2 acute respiratory failure: a subanalysis from the HOPE COVID-19 registry. *Emerg Med J*. 2021 May;38(5):359–65.
315. Biasucci DG, Buonsenso D, Piano A, Bondadia N, Vargas J, Settanni D, et al. Lung ultrasound predicts non-invasive ventilation outcome in COVID-19 acute respiratory failure: a pilot study. *Minerva Anestesiol*. 2021 Oct;87(9):1006-1016.
316. Boniatti VMC, Pereira CR, Costa GM, Teixeira MC, Werlang AP, Martins FTM, et al. Extubation failure and the use of noninvasive ventilation during the weaning process in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care Sci*. 2023;35(2):136-167.
317. Booker J, Egglestone R, Lushington J, Burova M, Hamilton L, Hunter E, et al. Detailed analysis of primary non-invasive respiratory support and outcomes of subjects with COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure. *Cureus*. 2022;14(12):e32362.

318. Boscolo A, Pasin L, Sella N, Tocco M, Pretto C, Tamburini E, et al. Outcomes of COVID-19 patients intubated after failure of non-invasive ventilation: a multicenter observational study. *Sci Rep.* 2021;11(1):17730.
319. Bradley P, Nixon J, Wilson J, Redfern J, Saba T, Nuttall E, et al. Continuous positive airway pressure (CPAP) as a ceiling of care treatment for hypoxemic respiratory failure due to COVID-19. *J Intensive Care Soc.* 2022 Aug 22;23(3):366–8.
320. Brusasco C, Corradi F, Di Domenico A, Raggi F, Timossi G, Santori G, et al. Continuous positive airway pressure in COVID-19 patients with moderate-to-severe respiratory failure. *Eur Respir J.* 2021 Feb;57(2):2002524.
321. Burns GP, Lane ND, Tedd HM, Deutsch E, Douglas F, West SD, et al. Improved survival following ward-based non-invasive pressure support for severe hypoxia in a cohort of frail patients with COVID-19: retrospective analysis from a UK teaching hospital. *BMJ Open Respir Res.* 2020 Jul 5;7(1):e000621.
322. Cammarota G, Vaschetto R, Azzolina D, De Vita N, Olivieri C, Ronco C, et al. Early extubation with immediate non-invasive ventilation versus standard weaning in intubated patients for coronavirus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Sci Rep.* 2021 Jun 28;11(1):13418.
323. Carpagnano GE, Buonamico E, Migliore G, Resta E, Di Lecce V, de Candia ML, et al. Bilevel and continuous positive airway pressure and factors linked to all-cause mortality in COVID-19 patients in an intermediate respiratory intensive care unit in Italy. *Expert Rev Respir Med.* 2021 Jun 3;15(6):853–7.
324. Carteaux G, Pons M, Morin F, Tuffet S, Lesimple A, Badat B, et al. Continuous positive airway pressure for respiratory support during COVID-19 pandemic: a frugal approach from bench to bedside. *Ann Intensive Care.* 2021 Dec 2;11(1):38.
325. Chacko B, Thomas L, Sharma R, Yadav B, Jeyaseelan L, Arul AO, et al. Noninvasive Ventilation in the Management of Respiratory Failure Due to COVID-19 Infection: Experience From a Resource-Limited Setting. *Mayo Clin Proc.* 2022 Jan;97(1):31–45.
326. Chelly J, Coupry LM, van Phach Vong L, Kamel T, Marzouk M, Terzi N, et al. Comparison of high-flow nasal therapy, noninvasive ventilation, and continuous positive airway pressure on outcomes in critically ill patients admitted for COVID-19 with acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol.* 2023 Feb;89(1–2):66-73.
327. Colaianni-Alfonso N, Castro-Sayat M. Terapia nasal de alto flujo en la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica por SARS-CoV-2. *Rev Patol Respir.* 2020;23(3):99–107.
328. Coppadoro A, Benini A, Fruscio R, Verga L, Mazzola P, Bellelli G, et al. Helmet CPAP to treat hypoxic pneumonia outside the ICU: an observational study during the COVID-19 outbreak. *Crit Care.* 2021 Dec 24;25(1):80.
329. Coppola S, Santus P, Sotgiu G, Mondoni M, Gandola A, Saad M, et al. Feasibility and Clinical Outcomes of a Step Up Noninvasive Respiratory Support Strategy in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *J Clin Med.* 2021 Nov 22;10(22):5444.
330. Corradi F, Vetrugno L, Orso D, Bove T, Schreiber A, Boero E, et al. Diaphragmatic thickening fraction as a potential predictor of response to continuous positive airway pressure ventilation in Covid-19 pneumonia: A single-center pilot study. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021 Feb;284:103585.

331. Corrêa TD, Midega TD, Timenetsky KT, Cordioli RL, Barbas CSV, Silva M, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit during the first year of the pandemic in Brazil: a single center retrospective cohort study. *Einstein (São Paulo)*. 2021 Dec 3;19:eAO6739.
332. Costa WN da S, Miguel JP, Prado F dos S, Lula LHS de M, Amarante GAJ, Righetti RF, et al. Noninvasive ventilation and high-flow nasal cannula in patients with acute hypoxemic respiratory failure by covid-19: A retrospective study of the feasibility, safety and outcomes. *Respir Physiol Neurobiol*. 2022 Apr;298:103842.
333. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021 Jan 29;47(1):60–73.
334. Schmidt M, Demoule A, Hajage D, Pham T, Combes A, Dres M, et al. Benefits and risks of noninvasive oxygenation strategy in COVID-19: a multicenter, prospective cohort study (COVID-ICU) in 137 hospitals. *Crit Care*. 2021 Dec 8;25(1):421.
335. Daniel P, Mecklenburg M, Massiah C, Joseph MA, Wilson C, Parmar P, et al. Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients requiring ventilatory support. *Am J Emerg Med*. 2021 May;43:103–8.
336. De Vita N, Scotti L, Cammarota G, Racca F, Pissaia C, Maestrone C, et al. Predictors of intubation in COVID-19 patients treated with out-of-ICU continuous positive airway pressure. *Pulmonology*. 2022 May;28(3):173–80.
337. Di Domenico SL, Coen D, Bergamaschi M, Albertini V, Ghezzi L, Cazzaniga MM, et al. Clinical characteristics and respiratory support of 310 COVID-19 patients, diagnosed at the emergency room: a single-center retrospective study. *Intern Emerg Med*. 2021 Jun 11;16(4):1051–60.
338. Di Lecce V, Carpagnano GE, Pierucci P, Quaranta VN, Barratta F, Zito A, et al. Baseline characteristics and outcomes of COVID-19 patients admitted to a Respiratory Intensive Care Unit (RICU) in Southern Italy. *Multidiscip Respir Med*. 2020 Nov 6;15(1):704.
339. Duan J, Zeng J, Deng P, Ni Z, Lu R, Xia W, et al. High-Flow Nasal Cannula for COVID-19 Patients: A Multicenter Retrospective Study in China. *Front Mol Biosci*. 2021 Apr 13;8:639100.
340. Duca A, Memaj I, Zanardi F, Preti C, Alesi A, Della Bella L, et al. Severity of respiratory failure and outcome of patients needing a ventilatory support in the Emergency Department during Italian novel coronavirus SARS-CoV2 outbreak: Preliminary data on the role of Helmet CPAP and Non-Invasive Positive Pressure Ventilation. *EClinicalMedicine*. 2020 Jul;24:100419.
341. Essay P, Mosier J, Subbian V. Phenotyping COVID-19 Patients by Ventilation Therapy: Data Quality Challenges and Cohort Characterization. *Stud Health Technol Inform*. 2021 May 27;281:198-202.
342. Forrest IS, Jaladanki SK, Paranjpe I, Glicksberg BS, Nadkarni GN, Do R. Non-invasive ventilation versus mechanical ventilation in hypoxemic patients with COVID-19. *Infection*. 2021 Oct 5;49(5):989–97.
343. Franco C, Facciolo 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*. 2020 Nov;56(5):2002130.

344. Fu Y, Guan L, Wu W, Yuan J, Zha S, Wen J, et al. Noninvasive Ventilation in Patients With COVID-19-Related Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 24;8:638201.
345. Garcia MA, Johnson SW, Sisson EK, Sheldrick CR, Kumar VK, Boman K, et al. Variation in Use of High-Flow Nasal Cannula and Noninvasive Ventilation Among Patients With COVID-19. *Respir Care*. 2022 Aug;67(8):929–38.
346. Gaulton TG, Bellani G, Foti G, Frazer MJ, Fuchs BD, Cereda M. Early Clinical Experience in Using Helmet Continuous Positive Airway Pressure and High-Flow Nasal Cannula in Overweight and Obese Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure From Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020 Sep 18;2(9):e0216.
347. Goel NN, Eschbach E, McConnell D, Beattie B, Hickey S, Rozehnal J, et al. Predictors of Respiratory Support Use in Emergency Department Patients With COVID-19-Related Respiratory Failure. *Respir Care*. 2022 Sep;67(9):1091-1099.
348. Guia MF, Boléo-Tomé JP, Imitazione P, Polistina GE, Alves C, Ishikawa O, et al. Usefulness of the HACOR score in predicting success of CPAP in COVID-19-related hypoxemia. *Respir Med*. 2021 Oct;187:106550.
349. Gundem T, Olasveengen TM, Hovda KE, Gaustad K, Schøndorf C, Rostrup M, et al. Ventilatory support for hypoxaemic intensive care patients with COVID-19. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020 Jul 8;140(11).
350. Chandrakar S, Gupta N. Arterial Blood Gas as a Predictor of Mortality in COVID Pneumonia Patients Initiated on Noninvasive Mechanical Ventilation: A Retrospective Analysis. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Aug 12;25(8):866–71.
351. Holm N, Israelsen S, Lund T, Kristiansen K, Krogh-Madsen R, Benfield T, et al. High mortality among patients with severe COVID-19 and Do Not Intubate orders. *Dan Med J*. 2022 Nov 23;69(12):A08220484.
352. Isaac BTJ, Priya N, Nair AA, Thangakunam B, Balachandran A, George T, et al. Treatment of COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome With a Tabletop Noninvasive Ventilation Device in a Respiratory Intermediate Care Unit. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2022 Jun;6(3):239–49.
353. Gupta R, Mehra S, Sircar M, Jha OK, Kumar S. Helmet NIV in Acute Hypoxemic Respiratory Failure due to COVID-19: Change in PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Ratio a Predictor of Success. *Indian J Crit Care Med*. 2022 Jun 21;25(10):1137–46.
354. Jahagirdar A, Prayag S, Shah J, Zirpe K, Borawake K, Khatib K, et al. Noninvasive Respiratory Assist Devices in the Management of COVID-19-related Hypoxic Respiratory Failure: Pune ISCCM COVID-19 ARDS Study Consortium (PICASo). *Indian J Crit Care Med*. 2022 Jul 15;26(7):791–7.
355. Karagiannidis C, Hentschker C, Westhoff M, Weber-Carstens S, Janssens U, Kluge S, et al. Observational study of changes in utilization and outcomes in mechanical ventilation in COVID-19. *PLoS One*. 2022 Jan 14;17(1):e0262315.
356. Koduri G, Gokaraju S, Darda M, Warriar V, Duta I, Hayes F, et al. Clinical frailty score as an independent predictor of outcome in COVID-19 hospitalised patients. *Eur Geriatr Med*. 2021 Oct 4;12(5):1065–73.

357. Kofod LM, Nielsen Jeschke K, Kristensen MT, Krogh-Madsen R, Monefeldt Albek C, Hansen EF. COVID-19 and acute respiratory failure treated with CPAP. *Eur Clin Respir J*. 2021 Jan 1;8(1):1910191.
358. Kovacevic M, Rizvanovic N, Adilovic A. Predictive factors for noninvasive mechanical ventilation failure among COVID-19 critically ill patients - a retrospective cohort study. *Med Glas (Zenica)*. 2021 Aug 1;18(2):362–9.
359. 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 May 14;47(5):538–48.
360. Lawton T, Wilkinson K, Corp A, Javid R, MacNally L, McCooe M, et al. Reduced critical care demand with early CPAP and proning in COVID-19 at Bradford: A single-centre cohort. *J Intensive Care Soc*. 2022 Nov 21;23(4):398–406.
361. Liu L, Xie J, Wu W, Chen H, Li S, He H, et al. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study. *Lancet Digit Health*. 2021 Mar;3(3):e166–74.
362. 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*. 2022 Apr 20;12(1):6527.
363. Menga LS, Cese LD, Bongiovanni F, Lombardi G, Michi T, Luciani F, et al. High Failure Rate of Noninvasive Oxygenation Strategies in Critically Ill Subjects With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19. *Respir Care*. 2021 May;66(5):705–14.
364. Menzella F, Fontana M, Salvarani C, Massari M, Ruggiero P, Scelfo C, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. *Crit Care*. 2020 Dec 29;24(1):589.
365. Mukhtar A, Lotfy A, Hasanin A, El-Hefnawy I, El Adawy A. Outcome of non-invasive ventilation in COVID-19 critically ill patients: A Retrospective observational Study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Oct;39(5):579–80.
366. Mukhtar A, Rady A, Hasanin A, Lotfy A, El Adawy A, Hussein A, et al. Admission SpO<sub>2</sub> and ROX index predict outcome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021 Dec;50:106–10.
367. Nadeem I, Jordon L, Rasool MU, Mahdi N, Kumar R, Rehman Z, et al. Role of advanced respiratory support in acute respiratory failure in clinically frail patients with COVID-19. *Future Microbiol*. 2022 Jan;17(2):89–97.
368. Nevola R, Russo A, Scuotto S, Imbriani S, Aprea C, Abitabile M, et al. Non-invasive respiratory support in SARS-CoV-2 related acute respiratory distress syndrome: when is it most appropriate to start treatment? *Respir Res*. 2022 Dec 3;23(1):327.
369. Nightingale R, Nwosu N, Kutubudin F, Fletcher T, Lewis J, Frost F, et al. Is continuous positive airway pressure (CPAP) a new standard of care for type 1 respiratory failure in COVID-19 patients? A retrospective observational study of a dedicated COVID-19 CPAP service. *BMJ Open Respir Res*. 2020 Jul 5;7(1):e000639.
370. Noeman-Ahmed Y, Gokaraju S, Powrie DJ, Amran DA, El Sayed I, Roshdy A. Predictors of CPAP outcome in hospitalized COVID-19 patients. *Respirology*. 2020 Dec 2;25(12):1316–9.

371. Nova A, Rezoagli E, Eronia N, Benini A, Scognamiglio A, Foti G, et al. Prognostic Performance of Bedside Lung Ultrasound Score (LUSS) and ROX Index in Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19. *Diagnostics*. 2023 Apr 6;13(7):1361.
372. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, Llontop C, Guerder A, Trosini-Desert V, et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J*. 2020 Aug;56(2):2001692.
373. Pagano A, Porta G, Bosso G, Allegorico E, Serra C, Dello Vicario F, et al. Non-invasive CPAP in mild and moderate ARDS secondary to SARS-CoV-2. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020 Sep;280:103489.
374. Parker AJ, Mishra M, Tiwary P, Sharman M, Priya-Sharma M, Duncan A, et al. A Tale of Two Waves: Changes in the Use of Noninvasive Ventilation and Prone Positioning in Critical Care Management of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 2021 Dec 3;3(12):e0587.
375. Peng M, Liu X, Li J, Ren D, Liu Y, Meng X, et al. Successful management of seven cases of critical COVID-19 with early noninvasive-invasive sequential ventilation algorithm and bundle pharmacotherapy. *Front Med*. 2020 Oct 6;14(5):674–80.
376. Polok K, Fronczek J, Artigas A, Flaatten H, Guidet B, De Lange D, et al. Noninvasive ventilation in COVID-19 patients aged > 70 years - a prospective multicentre cohort study. *Crit Care*. 2022;26(1):224.
377. Potalivo A, Montomoli J, Facondini F, Sanson G, Lazzari Agli LA, Perin T, et al. Sixty-Day Mortality Among 520 Italian Hospitalized COVID-19 Patients According to the Adopted Ventilatory Strategy in the Context of an Integrated Multidisciplinary Clinical Organization: A Population-Based Cohort Study. *Clin Epidemiol*. 2020 Dec;30(12):1421–31.
378. Privitera D, Angaroni L, Capsoni N, Forni E, Pierotti F, Vincenti F, et al. Flowchart for non-invasive ventilation support in COVID-19 patients from a northern Italy Emergency Department. *Intern Emerg Med*. 2020 Aug 20;15(5):767–71.
379. Puxty KA, Blayney M, Kaye C, McPeake J, Stewart N, Paton M, et al. Use of protracted CPAP as supportive treatment for COVID-19 pneumonitis and associated outcomes: a national cohort study. *Br J Anaesth*. 2023 Sep;131(3):617–25.
380. Radovanovic D, Pini S, Franceschi E, Pecis M, Airoidi A, Rizzi M, et al. Characteristics and outcomes in hospitalized COVID-19 patients during the first 28 days of the spring and autumn pandemic waves in Milan: An observational prospective study. *Respir Med*. 2021 Mar;178:106323.
381. Ranieri VM, Tonetti T, Navalesi P, Nava S, Antonelli M, Pesenti A, et al. High-Flow Nasal Oxygen for Severe Hypoxemia: Oxygenation Response and Outcome in Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Feb 15;205(4):431–9.
382. Ramírez 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*. 2022 Dec;64(4):506-516.
383. Reyes LF, Murthy S, Garcia-Gallo E, Merson L, Ibáñez-Prada ED, Rello J, et al. Respiratory support in patients with severe COVID-19 in the International Severe Acute Respiratory

- and Emerging Infection (ISARIC) COVID-19 study: a prospective, multinational, observational study. *Crit Care*. 2022 Sep 13;26(1):276.
384. Reyes LF, Murthy S, Garcia-Gallo E, Irvine M, Merson L, Martin-Loeches I, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes in patients with severe COVID-19 registered in the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium WHO clinical characterisation protocol: a prospective, multinational, multicentre, observational study. *ERJ Open Res*. 2022 Jan;8(1):00552–2021.
  385. Rodrigues Santos L, Gonçalves Lopes R, Rocha AS, Martins MD, Guimarães TC, Meireles M, et al. Outcomes of COVID-19 patients treated with noninvasive respiratory support outside-ICU setting: a Portuguese reality. *Pulmonology*. 2022 Jan;28(1):59–61.
  386. Santus P, Pini S, Amati F, Saad M, Gatti M, Mondoni M, et al. Predictors of Helmet CPAP Failure in COVID-19 Pneumonia: A Prospective, Multicenter, and Observational Cohort Study. *Can Respir J*. 2022 Jan 21;2022:1–6.
  387. Sargent W, Ali S, Kukran S, Harvie M, Sooin S. The prognostic value of chest X-ray in patients with COVID-19 on admission and when starting CPAP. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan 21;21(1):e14–9.
  388. Sehgal L, Sehgal IS, Kajal K, Kataria S, Premkumar M, Singla K, et al. Factors Associated With Non-invasive Oxygen Therapy Failure in COVID-19 Pneumonia: A Single Center, Retrospective Study in a Tertiary Hospital in North India. *Cureus*. 2022 Sep 28;14(9):e29721.
  389. Sivaloganathan AA, Nasim-Mohi M, Brown MM, Abdul N, Jackson A, Fletcher S V., et al. Noninvasive ventilation for COVID-19-associated acute hypoxaemic respiratory failure: experience from a single centre. *Br J Anaesth*. 2020 Oct;125(4):e368–71.
  390. Suardi LR, Pallotto C, Esperti S, Tazzioli E, Baragli F, Salomoni E, et al. Risk factors for non-invasive/invasive ventilatory support in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study within a multidisciplinary approach. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov;100:258–63.
  391. Tetaj N, Piselli P, Zito S, De Angelis G, Marini M, Rubino D. Timing and outcomes of noninvasive ventilation in 307 ARDS COVID-19 patients: an observational study in an Italian third level COVID-19 hospital. *Medicina (B Aires)*. 2022 Aug 15;58(8):1104.
  392. Tonetti T, Grasselli G, Zanella A, Pizzilli G, Fumagalli R, Piva S, et al. Use of critical care resources during the first 2 weeks (February 24–March 8, 2020) of the Covid-19 outbreak in Italy. *Ann Intensive Care*. 2020 Dec 12;10(1):133.
  393. Urbina T, Elabbadi A, Gabarre P, Bigé N, Turpin M, Bonny V, et al. Endotracheal intubation rate is lower with additional face-mask noninvasive ventilation for critically-ill SARS-CoV-2 patients requiring high-flow nasal oxygen: a retrospective bicentric cohort with propensity score analysis. *Minerva Anestesiol*. 2022 Jul-Aug;88(7–8):580–7.
  394. Vaschetto R, Barone-Adesi F, Racca F, Pissaia C, Mastrone C, Colombo D, et al. Outcomes of COVID-19 patients treated with continuous positive airway pressure outside the intensive care unit. *ERJ Open Res*. 2021 Jan;7(1):00541–2020.
  395. Vianello A, De Vita N, Scotti L, Guarnieri G, Confalonieri M, Bonato V, et al. Clinical Outcomes in Patients Aged 80 Years or Older Receiving Non-Invasive Respiratory Support for Hypoxemic Acute Respiratory Failure Consequent to COVID-19. *J Clin Med*. 2022 Mar 2;11(5):1372.

396. Walker J, Dolly S, Ng L, Prior-Ong M, Sabapathy K. The role of CPAP as a potential bridge to invasive ventilation and as a ceiling-of-care for patients hospitalized with Covid-19— An observational study. *PLoS One*. 2020 Dec 31;15(12):e0244857.
397. Wang T, Tang C, Chen R, Ruan H, Liang W, Guan W, et al. Clinical Features of Coronavirus Disease 2019 Patients With Mechanical Ventilation: A Nationwide Study in China. *Crit Care Med*. 2020 Sep 23;48(9):e809–12.
398. Wendel-García P, Moser A, Jeitziner M, Aguirre-Bermeo H, Arias-Sanchez P, Apolo J, et al. Dynamics of disease characteristics and clinical management of critically ill COVID-19 patients over the time course of the pandemic: an analysis of the prospective, international, multicentre RISC-19-ICU registry. *Crit Care*. 2022;26(1):199.
399. Wendel-Garcia PD, Mas A, González-Isern C, Ferrer R, Máñez R, Masclans JR, et al. Non-invasive oxygenation support in acutely hypoxemic COVID-19 patients admitted to the ICU: a multicenter observational retrospective study. *Crit Care*. 2022 Feb 8;26(1):37.
400. White S, Zubair A, Vallumselta N, Spiezio N, Valencia LR, Wlody D. Early experiences and outcomes using non-invasive ventilation during the 2020 surge in New York City at a Covid-19 designated institution. *J Clin Anesth*. 2021 Aug;71:110246.
401. Wozniak DR, Rubino A, Tan AL, Jones NL, Webb ST, Vuylsteke A, et al. Positive role of continuous positive airway pressure for intensive care unit patients with severe hypoxaemic respiratory failure due to COVID-19 pneumonia: A single centre experience. *J Intensive Care Soc*. 2022 Feb 6;23(1):27–33.
402. Yaroshetskiy AI, Avdeev SN, Politov ME, Nogtev P V., Beresneva VG, Sorokin YD, et al. Potential for the lung recruitment and the risk of lung overdistension during 21 days of mechanical ventilation in patients with COVID-19 after noninvasive ventilation failure: the COVID-VENT observational trial. *BMC Anesthesiol*. 2022 Dec 4;22(1):59.
403. Zhou A, Song Q, Peng Y, Deng D, Liao X, Huang P, et al. The Effect of Noninvasive Ventilation Support on COVID-19 Patients and Risk Factors for Invasive Ventilation – A Retrospective and Multicenter Study. *Int J Gen Med*. 2021 Sep;28(14):6085–92.
404. Al Hashim AH, Al Reesi A, Al Lawati NM, Burad J, Al Khabori M, Chandwani J, et al. Comparison of Noninvasive Mechanical Ventilation With High-Flow Nasal Cannula, Face-Mask, and Helmet in Hypoxemic Respiratory Failure in Patients With COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2023 Nov 13;51(11):1515–26.
405. Arabi YM, Aldekhyl S, Al Qahtani S, Al-Dorzi HM, Abdukahil SA, Al Harbi MK, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs Usual Respiratory Support on Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19. *JAMA*. 2022 Sep 20;328(11):1063.
406. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, Merdji H, Poissy J, Dupuis C, et al. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Intern Med*. 2022 Sep 1;182(9):906.
407. 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. *JAMA*. 2021 May 4;325(17):1731.

408. Menga LS, Grieco DL, Rosà T, Cesarano M, Delle Cese L, Berardi C, et al. Dyspnoea and clinical outcome in critically ill patients receiving noninvasive support for COVID-19 respiratory failure: *post hoc* analysis of a randomised clinical trial. *ERJ Open Res*. 2021 Oct;7(4):00418–2021.
409. Nair PR, Haritha D, Behera S, Kayina CA, Maitra S, Anand RK, et al. Comparison of High-Flow Nasal Cannula and Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to Severe COVID-19 Pneumonia. *Respir Care*. 2021 Dec;66(12):1824–30.
410. 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. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):546-558.
411. 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*. 2022 Jun;100:110–8.
412. Cammarota G, Esposito T, Azzolina D, Cosentini R, Menzella F, Aliberti S, et al. Noninvasive respiratory support outside the intensive care unit for acute respiratory failure related to coronavirus-19 disease: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021 Jul 30;25(1):268.
413. Crimi C, Noto A, Cortegiani A, Impellizzeri P, Elliott M, Ambrosino N, et al. Noninvasive respiratory support in acute hypoxemic respiratory failure associated with COVID-19 and other viral infections. *Minerva Anestesiol*. 2020 Nov;86(11):1190-1204.
414. Ginestra J, Mitchell O, Anesi G, Christie J. COVID-19 critical illness: a data-driven review. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27;73:95-111.
415. Glenardi G, Chriestya F, Oetoro BJ, Mangkuliguna G, Natalia N. Comparison of high-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Acute and Critical Care*. 2022 Feb 28;37(1):71–83.
416. He Y, Liu N, Zhuang X, Wang X, Ma W. High-flow nasal cannula versus noninvasive ventilation in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2022 Jan 23;16:175346662210878.
417. Jarou Z, Beiser D, Sharp W, Ravi Chacko R, Goode D, Rubin D, et al. Emergency Department-initiated High-flow Nasal Cannula for COVID-19 Respiratory Distress. *West J Emerg Med*. 2021 Jul 20;22(4):979–87.
418. Duan J, Chen B, Liu X, Shu W, Zhao W, Li J, et al. Use of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in patients with COVID-19: A multicenter observational study. *Am J Emerg Med*. 2021 Aug;46:276–81.
419. Burnim MS, Wang K, Checkley W, Nolley EP, Xu Y, Garibaldi BT. The Effectiveness of High-Flow Nasal Cannula in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med*. 2022 Mar 22;50(3):e253–62.
420. Bonnet N, Martin O, Boubaya M, Levy V, Ebstein N, Karoubi P, et al. High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia: a retrospective study. *Ann Intensive Care*. 2021 Dec 27;11(1):37.
421. Sayan İ, Altınay M, Çınar AS, Türk HŞ, Peker N, Şahin K, et al. Impact of HFNC application on mortality and intensive care length of stay in acute respiratory failure secondary to COVID-19 pneumonia. *Heart & Lung*. 2021 May;50(3):425–9.

422. 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. *JAMA*. 2021 May 4;325(17):1731.
423. Peng Y, Dai B, Zhao H wen, Wang W, Kang J, Hou H jia, et al. Comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2022 Jan 21;16:175346662211136.
424. Pitre T, Zeraatkar D, Kachkovski G V., Leung G, Shligold E, Dowhanik S, et al. Noninvasive Oxygenation Strategies in Adult Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Chest*. 2023 Oct;164(4):913–28.
425. Schmid B, Griesel M, Fischer AL, Romero CS, Metzendorf MI, Weibel S, et al. Awake Prone Positioning, High-Flow Nasal Oxygen and Non-Invasive Ventilation as Non-Invasive Respiratory Strategies in COVID-19 Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Jan 13;11(2):391.
426. Wang Z, Wang Y, Yang Z, Wu H, Liang J, Liang H, et al. The use of non-invasive ventilation in COVID-19: A systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 May;106:254–61.
427. 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. *Lancet Respir Med*. 2022 Feb;10(2):199–213.
428. Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, Sahjwani D, Khangoora V, et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respir Care*. 2021 Jun;66(6):909–19.
429. Menzella F, Barbieri C, Fontana M, Scelfo C, Castagnetti C, Ghidoni G, et al. Effectiveness of noninvasive ventilation in COVID-19 related-acute respiratory distress syndrome. *Clin Respir J*. 2021 Jul 23;15(7):779–87.
430. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Arruti E, Torres A, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care*. 2021 Dec 11;25(1):58.
431. Faraone A, Beltrame C, Crociani A, Carrai P, Lovicu E, Filetti S, et al. Effectiveness and safety of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of COVID-19-associated acute hypoxemic respiratory failure: a single center, non-ICU setting experience. *Intern Emerg Med*. 2021 Aug 22;16(5):1183–90.
432. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*. 2021 Feb 28;49(1):15–28.
433. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021 Mar 25;93(3):1449–58.
434. Alizadehsani R, Alizadeh Sani Z, Behjati M, Roshanzamir Z, Hussain S, Abedini N, et al. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021 Apr 17;93(4):2307–20.

435. The European Surveillance System (TESSy). European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. [cited 2022 Jul 22]. Available from: [www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessy](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessy)
436. Medeiros Figueiredo A, Daponte-Codina A, Moreira Marculino Figueiredo DC, Toledo Vianna RP, Costa de Lima K, Gil-García E. Factores asociados a la incidencia y la mortalidad por COVID-19 en las comunidades autónomas. *Gac Sanit.* 2021 Sep;35(5):445–52.
437. Vardavas CI, Mathioudakis AG, Nikitara K, Stamatelopoulos K, Georgiopoulos G, Phalkey R, et al. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *Eur Respir Rev.* 2022 Dec 31;31(166):220098.
438. Shang W, Wang Y, Yuan J, Guo Z, Liu J, Liu M. Global Excess Mortality during COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel).* 2022 Oct 12;10(10):1702.
439. Kondilis E, Tarantilis F, Benos A. Essential public healthcare services utilization and excess non-COVID-19 mortality in Greece. *Public Health.* 2021 Sep;198:85–8.
440. Alicandro G, Remuzzi G, La Vecchia C. Italy's first wave of the COVID-19 pandemic has ended: no excess mortality in May, 2020. *The Lancet.* 2020 Sep;396(10253):e27–8.
441. Kontopantelis E, Mamas MA, Deanfield J, Asaria M, Doran T. Excess mortality in England and Wales during the first wave of the COVID-19 pandemic. *J Epidemiol Community Health.* 2021 Mar;75(3):213-223.
442. Ramírez-Soto MC, Ortega-Cáceres G. Analysis of Excess All-Cause Mortality and COVID-19 Mortality in Peru: Observational Study. *Trop Med Infect Dis.* 2022 Mar 5;7(3):44.
443. Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, Klimkin I, Kawachi I, Irizarry RA, et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *BMJ.* 2021 May 19;n1137.
444. Nielsen J, Nørgaard SK, Lanzieri G, Vestergaard LS, Moelbak K. Sex-differences in COVID-19 associated excess mortality is not exceptional for the COVID-19 pandemic. *Sci Rep.* 2021 Oct 21;11(1):20815.
445. Gianicolo EAL, Russo A, Büchler B, Taylor K, Stang A, Blettner M. Gender specific excess mortality in Italy during the COVID-19 pandemic accounting for age. *Eur J Epidemiol.* 2021 Feb 25;36(2):213–8.
446. Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T, Jirillo E, Lisco G, De Pergola G, et al. Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? *Andrology.* 2021 Jan 28;9(1):53–64.
447. Safavi-Naini SAA, Farsi Y, Alali WQ, Solhpour A, Pourhoseingholi MA. Excess all-cause mortality and COVID-19 reported fatality in Iran (April 2013–September 2021): age and sex disaggregated time series analysis. *BMC Res Notes.* 2022 Dec 5;15(1):130.
448. Peretz C, Rotem N, Keinan-Boker L, Furshpan A, Green M, Bitan M, et al. Excess mortality in Israel associated with COVID-19 in 2020–2021 by age group and with estimates based on daily mortality patterns in 2000–2019. *Int J Epidemiol.* 2022 Jun 13;51(3):727–36.
449. Sempé L, Lloyd-Sherlock P, Martínez R, Ebrahim S, McKee M, Acosta E. Estimation of all-cause excess mortality by age-specific mortality patterns for countries with incomplete

- vital statistics: a population-based study of the case of Peru during the first wave of the COVID-19 pandemic. *Lancet Reg Health Am*. 2021 Oct;2:100039.
450. Sinnathamby MA, Whitaker H, Coughlan L, Lopez Bernal J, Ramsay M, Andrews N. All-cause excess mortality observed by age group and regions in the first wave of the COVID-19 pandemic in England. *Euro Surveill*. 2020 Jul 16;25(28):2001239.
  451. Kowsar R, Rahimi AM, Sroka M, Mansouri A, Sadeghi K, Bonakdar E, et al. Risk of mortality in COVID-19 patients: a meta- and network analysis. *Sci Rep*. 2023 Feb 6;13(1):2138.
  452. Vademecum: Fentanilo. Monografía revisada el 16 de junio del 2014. Equipo de redacción del Centro colaborador de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [cited 2023 Oct 18]. Available from: [www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f014.htm](http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f014.htm). 2022.
  453. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol*. 2021 Sep 23;268(9):3059–71.
  454. Gordo-Vidal F, Enciso-Calderón V. Síndrome de distrés respiratorio agudo, ventilación mecánica y función ventricular derecha. *Med Intensiva*. 2012 Mar;36(2):138–42.
  455. Munarriz-Ticona A, Pareja-Maldonado F, Vences M, Gutierrez-García C, Heredia-Orbegozo G, Munayco-Escate C. Oxigenoterapia de alto flujo y ventilación no invasiva en pacientes extubados por COVID-19 y riesgo de reintubación. 2023 Jul 4 [cited 2023 Dec 20]; Available from: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1772>
  456. Hidalgo Acosta JA, Vázquez Cárdenas AL, Benítez Ormaza YC, Campos Ordoñez NA, Cruz Campoverde MM, Apolo Montero AM. Weaning dificultoso en terapia intensiva. Una revisión sistemática. *Medicinas UTA*. 2023 Oct 1;7(4):12–21.
  457. Villar J, Belda J, Añón JM, Blanco J, Pérez-Méndez L, Ferrando C, et al. Evaluating the efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with persistent acute respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016 Dec 22;17(1):342.
  458. Chiarroni C, Millán J. Radiografía de dos años de pandemia: seis olas, 10 millones de casos y más de 100.000 muertes por covid en España. *20 Minutos* [Internet]. 2022 Mar 14 [cited 2023 Dec 20]; Available from: <https://www.20minutos.es/noticia/4958994/0/radiografia-de-dos-anos-de-pandemia-seis-olas-10-millones-de-casos-y-100-000-muertos-por-covid-en-espana/>
  459. Carrillo-Alcaraz A, Guia M, Lopez-Gomez L, Bayoumy P, Alonso-Fernández N, Martínez-Quintana ME, et al. Analysis of combined non-invasive respiratory support in the first six waves of the COVID-19 pandemic. Outcome according to the first respiratory support. *Trends Anaesth Critic Care*. 2023 Feb;48:101208.
  460. Pareek M, Singh A, Vadlamani L, Eder M, Pacor J, Park J, et al. Relation of Cardiovascular Risk Factors to Mortality and Cardiovascular Events in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (from the Yale COVID-19 Cardiovascular Registry). *Am J Cardiol*. 2021 May 1;146:99–106.
  461. Penuelas O, Frutos-Vivar F, Esteban A. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *Can Med Assoc J*. 2007 Nov 6;177(10):1211–8.

462. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bui M, Spadetta G, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med.* 2002 Dec;28(12):1701–7.
463. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Benefit from Noninvasive Positive-Pressure Ventilation? *Ann Intern Med.* 2003 Jun 3;138(11):861.
464. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *The Lancet.* 2000 Dec;356(9248):2126–32.
465. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *The Lancet.* 2006 Apr;367(9517):1155–63.
466. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med.* 2004 Dec;32(12):2516–23.
467. Canadian Institute for Health Information. COVID-19 hospitalization and emergency department statistics [release summary]. [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 21]. Available from: <https://www.cihi.ca/en/covid-19-hospitalization-and-emergency-department-statistics>
468. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):475–81.
469. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020 May 28;46(5):854–87.
470. Winck JC, Scala R. Non-invasive respiratory support paths in hospitalized patients with COVID-19: proposal of an algorithm. *Pulmonology.* 2021 Jul;27(4):305–12.
471. Yoshida Y, Takeda S, Akada S, Hongo T, Tanaka K, Sakamoto A. Factors predicting successful noninvasive ventilation in acute lung injury. *J Anesth.* 2008 Aug 7;22(3):201–6.
472. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, González M, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation for Respiratory Failure after Extubation. *N Engl J Med.* 2004 Jun 10;350(24):2452–60.
473. Neves da Silva L, Domingues Fernandes R, Costa R, Oliveira A, Sá A, Mosca A, et al. Prediction of Noninvasive Ventilation Failure in COVID-19 Patients: When Shall We Stop? *Cureus.* 2022 Oct 23;14(10):e30599.
474. Rao KS, Singhai P, Salins N, Rao SR. The pathway to comfort: Role of palliative care for serious COVID-19 illness. *Indian J Med Sci.* 2020 Aug 21;72:95.
475. Janssen DJA, Ekström M, Currow DC, Johnson MJ, Maddocks M, Simonds AK, et al. COVID-19: guidance on palliative care from a European Respiratory Society international task force. *Eur Respir J.* 2020 Sep;56(3):2002583.

476. López Cuenca S, Oteiza López L, Lázaro Martín N, Irazabal Jaimes MM, Ibarz Villamayor M, Artigas A, et al. Fragilidad en pacientes mayores de 65 años ingresados en cuidados intensivos (FRAIL-ICU). *Med Intensiva*. 2019 Oct;43(7):395–401.
477. Ferreira JC, Medeiros P, Rego FM, Caruso P. Risk factors for noninvasive ventilation failure in cancer patients in the intensive care unit: A retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2015 Oct;30(5):1003–7.
478. Martínez Velilla NI, Gaminde Inda I de. Índices de comorbilidad y multimorbilidad en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. 2011 Apr;136(10):441–6.
479. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020 Jul 10;28(7):1195–9.
480. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1966.
481. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):896–7.
482. Caussy C, Wallet F, Laville M, Disse E. Obesity is Associated with Severe Forms of COVID-19. *Obesity*. 2020 Jul 21;28(7):1175–1175.
483. Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Aten Primaria*. 2020 Aug;52(7):496–500.
484. Montaña L, Flores-Soto E. COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para angiotensina II. *Rev Fac Med UNAM*. 2020;63(4):30–4.
485. Cosín J, Cequier Á, García JM, Arrarte V. No hay evidencia clínica ni científica para suspender tratamientos de IECA y ARA debido a la infección por COVID-19. *Sociedad Española de Cardiología*. 2020. [cited 2022 Oct 29]. Available from: <https://secardiologia.es/institucional/socios/comunicados/comunicados-oficiales/11446-no-hay-evidencia-clinica-ni-cientifica-para-suspender-tratamientos-de-ieca-y-ara-debido-a-la-infeccion-por-covid-19>
486. Soria Arcos F, Romero Puche A, Vicente Vera T. Controversias sobre el tratamiento con IECA/ARA-II y COVID-19. *Rev Esp Cardiol*. 2020 Jun;73(6):516.
487. Ávila Cabreja JA, García Méndez FM, Sosa González I, Zayas Fundora E. Continuación del tratamiento con IECA/ARA-II en los pacientes diagnosticados de COVID-19. *Aten Primaria*. 2021 Jun;53(6):102068.
488. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985.
489. Morales Viera A, Rivas Rodríguez R, Otero Aguilar P, Briones Pérez de Blanca E. Epidemiología de la COVID-19 entre el personal de centros sociosanitarios de Sevilla. *Rev Clin Esp*. 2022 Apr;222(4):205–11.

490. Trullàs JC, Vilardell I, Blasco M, Heredia J. COVID-19 en trabajadores sanitarios del Hospital comarcal de Olot (Girona). *Rev Clin Esp*. 2020 Nov;220(8):529–31.
491. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). Informe nº 61. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo. 2021 Jan. [cited 2022 Oct 29]. Available from: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202021/Informe%20COVID-19.%20N%C2%BA%2061\\_13%20de%20enero%20de%202021.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202021/Informe%20COVID-19.%20N%C2%BA%2061_13%20de%20enero%20de%202021.pdf)
492. Boscá JE, Cano J, Ferri J. Covid-19 en España durante 2021. 2022 Jan. [cited 2022 Oct 29]. Available from: <https://documentos.fedea.net/pubs/dt/2022/dt2022-01.pdf>
493. Wrenn JO, Pakala SB, Vestal G, Shilts MH, Brown HM, Bowen SM, et al. COVID-19 severity from Omicron and Delta SARS-CoV-2 variants. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022 Sep 13;16(5):832–6.
494. Adjei S, Hong K, Molinari NAM, Bull-Otterson L, Ajani UA, Gundlapalli A V., et al. Mortality Risk Among Patients Hospitalized Primarily for COVID-19 During the Omicron and Delta Variant Pandemic Periods — United States, April 2020–June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Sep 16;71(37):1182–9.
495. Tufiño A, Acevedo D. Percepción y confianza de los equipos de salud en los médicos de familia que laboran en el sistema de salud público ecuatoriano. *Práctica Familiar Rural*. 2022 Mar 28;7(1):1-9.
496. Ait Nasser F. Temas latentes asociados a la aparición de las nuevas variantes del coronavirus. *Tendencias Sociales Revista de Sociología*. 2022 Jul 19;(8):154–76.
497. Isler I. D, Palma P. V. Características de los coronavirus, origen del SARS-CoV-2, características estructurales, proteínas y factores de virulencia, variantes genéticas. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*. 2021 Dec 13;32(2):97–106.
498. García M, Bautista P, Ángel A, Valadez Y, Vásquez L, Morales J. Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2. *Acta méd Grupo Ángeles [revista en la Internet]*. 2021 Apr 4;19(3):445–56.
499. Brainard J, Jones NR, Lake IR, Hooper L, Hunter PR. Community use of face masks and similar barriers to prevent respiratory illness such as COVID-19: a rapid scoping review. *Eurosurveillance*. 2020 Dec 10;25(49):2000725.
500. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb;21(2):e26–35.
501. Fernández Pérez MJ, Bernad Carbonell F, Nieves Sanchis MÁ, Calleja Argudo S, Martínez González A, García de Enterría Ramos I, et al. Factores asociados con una evolución desfavorable en pacientes diagnosticados de COVID-19 y seguidos en atención primaria en 2020. *Aten Primaria*. 2022 Sep;54(9):102372.
502. Llover MN, Jiménez MC. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC*. 2021 Jan;28(1):40–56.
503. Sen S, Singh B, Biswas G. Corticosteroids: A boon or bane for COVID-19 patients? *Steroids*. 2022 Dec;188:109102.

504. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020 Apr 6;12(4):e7560.
505. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021 Jan;32(1):20–9.
506. Cohen P, Blau J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Outpatient evaluation and management in adults. *UpToDate*, Waltham, MA. 2020. [cited 2023 May 8].
507. Robba C, Battaglini D, Pelosi P, Rocco PRM. Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Sep 1;14(9):865–8.
508. Battaglini D, Lopes-Pacheco M, Castro-Faria-Neto HC, Pelosi P, Rocco PRM. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. *Front Immunol*. 2022 Apr 27;13:857573.
509. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15–27.
510. Eljilany I, Elzouki AN. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag*. 2020 Nov;13(16):455–62.
511. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2021 Jun;26(3):107–8.
512. Zapata G, Kazelian LR, Maydana M, Pereiro SM, Bagnera F. Elevación de troponinas y su relación con el pronóstico en pacientes internados con COVID-19. Datos del Registro RACCOVID-19. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2022;51(1):32–6.
513. Majure DT, Gruberg L, Saba SG, Kvasnovsky C, Hirsch JS, Jauhar R. Usefulness of Elevated Troponin to Predict Death in Patients With COVID-19 and Myocardial Injury. *Am J Cardiol*. 2021 Jan;138(1):100–6.
514. Nannini E. El significado de troponina en pacientes con COVID-19 severo. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2022;51(1):1-2.
515. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1545.
516. Simonelli C, Paneroni M, Fokom AG, Saleri M, Speltoni I, Favero I, et al. How the COVID-19 infection tsunami revolutionized the work of respiratory physiotherapists: an experience from Northern Italy. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020 May 19;90(2):1-2.
517. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging*. 2020 Jul;35(4):219–27.
518. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E55–64.
519. Capelli L, Sivori M. Hipoxemia “silente o feliz” en COVID-19: ¿existe? *Respirar*. 2022 Jul 1;14(2):109-114.

520. Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun 23;92(6):577–83.
521. Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med*. 2017 Feb 3;43(2):192–9.
522. Schindler CA, Mikhailov TA, Fischer K, Lukasiewicz G, Kuhn EM, Duncan L. Skin integrity in critically ill and injured children. *Am J Crit Care*. 2007;16(6):568–74.
523. Visscher MO, White CC, Jones JM, Cahill T, Jones DC, Pan BS. Face Masks for Noninvasive Ventilation: Fit, Excess Skin Hydration, and Pressure Ulcers. *Respir Care*. 2015 Nov;60(11):1536–47.
524. Pisani L, Carlucci A, Nava S. Interfaces for noninvasive mechanical ventilation: technical aspects and efficiency. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Oct;78(10):1154–61.
525. Silva RM da, Timenetsky KT, Neves RCM, Shigemichi LH, Kanda SS, Maekawa C, et al. Adaptation to different noninvasive ventilation masks in critically ill patients. *J Bras Pneumol*. 2013 Jun;39(4):469–75.
526. Raurell-Torredà M, Romero-Collado A, Rodríguez-Palma M, Farrés-Tarafa M, Martí JD, Hurtado-Pardos B, et al. Prevención y tratamiento de las lesiones cutáneas asociadas a la ventilación mecánica no invasiva. Recomendaciones de expertos. *Enferm Intensiva*. 2017 Jan;28(1):31–41.
527. Torres P, Flores B, Hernández L, Vázquez G, Flores G. Frecuencia de neumonía asociada con ventilación mecánica en un grupo de pacientes pediátricos atendidos en un hospital general. *Rev Enferm Infec Pediatr*. 2011 Sep;25(98):46–9.
528. Jacinto T, Hernández L, Vázquez M, Videgaray F, Sierra U. Factores de riesgo predisponentes de neumonía asociada a la ventilación mecánica en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Lomas. *Med Crit*. 2014 May;28(1):20–7.
529. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones Asociadas a la Atención de Salud. Washington: OPS. 2010. p. 19–29.
530. Santillan-Garcia A. Living evidence for SARS-CoV-2. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2021 Jun;45(5):321–2.
531. Carrasco G, Morillas J, Calizaya M, Baeza I, Molina R, Meije Y. Decisiones en UCI basadas en la estrategia Living Systematic Review durante la pandemia de SARS-CoV-2. Resultados de una serie prospectiva de casos. *Med Intensiva*. 2020 Nov;44(8):516–9.
532. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Nov 2;92(11):2283–5.
533. Zhu J, Pang J, Ji P, Zhong Z, Li H, Li B, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 Jan 30;93(1):35–7.
534. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig*. 2020 Jun 26;40(6):511–8.
535. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*. 2020 Dec 14;18(1):164.
536. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020 Oct;2(10):e592.

537. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 May 19;117(20):10970–5.
538. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102568.
539. Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Oct;2(10):e603–12.
540. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 15;73(2):e445–54.
541. Zhao J, Cui W, Tian B ping. Efficacy of tocilizumab treatment in severely ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Dec 27;24(1):524.
542. Gita S, Zulvikar U. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin (English Edition)*. 2020 Aug;155(4):143–51.
543. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):473–5.
544. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704.
545. Luo J, Wang M yun, Zhu H, Liang B miao, Liu D, Peng X ying, et al. Can non-invasive positive pressure ventilation prevent endotracheal intubation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respirology*. 2014 Nov;19(8):1149–57.
546. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 18;160(6):389–97.
547. McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, Azour L, Wickstrom M, Mason DM, et al. Increased Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation. *Radiology*. 2020 Nov;297(2):E252–62.
548. Lee HJ, Kim J, Choi M, Choi WI, Joh J, Park J, et al. Early intubation and clinical outcomes in patients with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022 Nov 3;27(1):226.
549. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19. *Anaesthesia*. 2020 Jun;75(6):785–99.
550. Radovanovic D, Coppola S, Franceschi E, Gervasoni F, Duscio E, Chiumello DA, et al. Mortality and clinical outcomes in patients with COVID-19 pneumonia treated with non-invasive respiratory support: A rapid review. *J Crit Care*. 2021 Oct;65:1–8.
551. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud K V, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Jul 13;2017(7):CD004104.

552. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, Godfrey C, Ahmad M, Vital FM, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Apr 5;4(4):CD005351.
553. Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, Haykal T, Chahine A, Rashdan L, et al. Initial Noninvasive Oxygenation Strategies in Subjects With De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Respir Care*. 2019 Nov 25;64(11):1433–44.
554. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochweg B, et al. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA*. 2020 Jul 7;324(1):57-67.
555. Sakuraya M, Okano H, Masuyama T, Kimata S, Hokari S. Efficacy of non-invasive and invasive respiratory management strategies in adult patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care*. 2021 Nov 29;25(1):414.
556. Okano H, Sakuraya M, Masuyama T, Kimata S, Hokari S. Respiratory support strategy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis. *JA Clin Rep*. 2022 Dec 6;8(1):34.
557. Ruzsics I, Matrai P, Hegyi P, Nemeth D, Tenk J, Csenkey A, et al. Noninvasive ventilation improves the outcome in patients with pneumonia-associated respiratory failure: Systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2022 Mar;15(3):349–59.
558. Cross A, Cameron P, Kierce M, Ragg M, Kelly A. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure: a randomised comparison of continuous positive airway pressure and bi-level positive airway pressure. *Emerg Med J*. 2003 Nov 1;20(6):531–4.
559. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):282–90.
560. Sklienka P, Frelich M, Burša F. Patient Self-Inflicted Lung Injury—A Narrative Review of Pathophysiology, Early Recognition, and Management Options. *J Pers Med*. 2023 Mar 28;13(4):593.
561. Rosà T, Menga LS, Tejjpal A, Cesarano M, Michi T, Sklar MC, et al. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure, including COVID-19. *J Intensive Med*. 2023 Jan;3(1):11–9.
562. Liu J, Duan J, Bai L, Zhou L. Noninvasive Ventilation Intolerance: Characteristics, Predictors, and Outcomes. *Respir Care*. 2016 Mar;61(3):277–84.
563. Pontes SMM, Melo LH de P, Maia NP de S, Nogueira A da NC, Vasconcelos TB, Pereira EDB, et al. Influence of the ventilatory mode on acute adverse effects and facial thermography after noninvasive ventilation. *J Bras Pneumol*. 2017 Apr;43(2):87–94.
564. Pranata R, Huang I, Lim MA, Yonas E, Vania R, Kuswardhani RAT. Delirium and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021 Jul;95:104388.
565. Xixi NA, Kremmydas P, Xourgia E, Giannopoulou V, Sarri K, Siempos II. Association between timing of intubation and clinical outcomes of critically ill patients: A meta-analysis. *J Crit Care*. 2022 Oct;71:154062.
566. Papoutsis E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic

- review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care*. 2021 Dec 25;25(1):121.
567. Riera J, Barbeta E, Tormos A, Mellado-Artigas R, Ceccato A, Motos A, et al. Effects of intubation timing in patients with COVID-19 throughout the four waves of the pandemic: a matched analysis. *Eur Respir J*. 2023 Mar;61(3):2201426.
568. Villarejo F, Ríos FG, Rodríguez R, Apezteguia C. VNI en el proceso de discontinuación de la ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2007;24(1):20–8.
569. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and Outcomes in Adult Patients Receiving Mechanical Ventilation. A 28-Day International Study. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):345.
570. Su CL, Chiang LL, Yang SH, Lin HY, Cheng KC, Huang YCT, et al. Preventive Use of Noninvasive Ventilation After Extubation: A Prospective, Multicenter Randomized Controlled Trial. *Respir Care*. 2012 Feb;57(2):204–10.
571. Hryciw BN, Hryciw N, Tran A, Fernando SM, Rochweg B, Burns KEA, et al. Predictors of Noninvasive Ventilation Failure in the Post-Extubation Period: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2023 Jul 30;51(7):872–80.
572. Thille AW, Boissier F, Ben-Ghezala H, Razazi K, Mekontso-Dessap A, Brun-Buisson C, et al. Easily identified at-risk patients for extubation failure may benefit from noninvasive ventilation: a prospective before-after study. *Crit Care*. 2016 Feb 26;20(1):48.
573. MacIntyre N, Cook D, Ely E, Epstein S, Fink J, Heffner J, et al. Evidence-Based Guidelines for Weaning and Discontinuing Ventilatory Support. *Chest*. 2001 Dec;120(6):375S-395S.
574. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic Determinants of Ventilator Dependence in Long-term Mechanically Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr 1;161(4):1115–23.
575. Ferrer M, Bernadich O, Nava S, Torres A. Noninvasive ventilation after intubation and mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2002 May 1;19(5):959–65.
576. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive Mechanical Ventilation in the Weaning of Patients with Respiratory Failure Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 1998 May 1;128(9):721.
577. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients\*. *Crit Care Med*. 2005 Nov;33(11):2465–70.
578. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Bauer TT, Gonzalez G, Carrillo A, et al. Noninvasive Ventilation during Persistent Weaning Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 1;168(1):70–6.
579. Epstein SK. Extubation failure: an outcome to be avoided. *Crit Care*. 2004;8(5):310.
580. Liesching T, Kwok H, Hill NS. Acute Applications of Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *Chest*. 2003 Aug;124(2):699–713.
581. Nava S, Carbone G, DiBattista N, Bellone A, Baiardi P, Cosentini R, et al. Noninvasive Ventilation in Cardiogenic Pulmonary Edema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Dec 15;168(12):1432–7.
582. Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2001 Jan 19;27(1):166–78.

583. Ferrer M. Non-invasive ventilation as a weaning tool. *Minerva Anestesiol.* 2005 Jun;71(6):243–7.
584. NHS (critical care). Clinical guide for the management of critical care for adults with COVID-19 during the coronavirus pandemic [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 3]. Available from: [https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/C0216\\_Specialty-guide\\_AdultCritiCare-and-coronavirus\\_V2pdf](https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/C0216_Specialty-guide_AdultCritiCare-and-coronavirus_V2pdf)
585. ICSI. Guidance document for the intensive care management of the adult patient with confirmed or suspected COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 3]. Available from: <https://www.intensivecare.ie/wp-content/uploads/2020/02/ICS-Guidelines-COVID-19-V4pdf>
586. Ouellette DR, Patel S, Girard TD, Morris PE, Schmidt GA, Truitt JD, et al. Liberation From Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults: An Official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Chest.* 2017 Jan;151(1):166–80
587. Hernández G, Paredes I, Moran F, Buj M, Colinas L, Rodríguez ML, et al. Effect of postextubation noninvasive ventilation with active humidification vs high-flow nasal cannula on reintubation in patients at very high risk for extubation failure: a randomized trial. *Intensive Care Med.* 2022 Dec 18;48(12):1751–9.
588. Cammarota G, Vaschetto R, Azzolina D, De Vita N, Olivieri C, Ronco C, et al. Early extubation with immediate non-invasive ventilation versus standard weaning in intubated patients for coronavirus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Sci Rep.* 2021 Jun 28;11(1):13418.