



Universitat  
Pompeu Fabra  
*Barcelona*

# Uso de los cambios en el soporte ventilatorio no invasivo durante la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica

Francisco José Parrilla Gómez

---



Uso de los cambios en el soporte ventilatorio no  
invasivo durante la insuficiencia respiratoria aguda  
hipoxémica

Francisco José Parrilla Gómez

---

TESIS DOCTORAL UPF / AÑO 2023

DIRECTORES DE LA TESIS:

**Prof. Joan Ramon Masclans Enviz**

**Dra. Judith Marín-Corral**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA VIDA

MELIS / UPF

Hospital del Mar de Barcelona

GREPAC / Hospital del Mar Research Institute



A mis padres Andrés y Victoria,  
por haberme siempre impulsado a preguntarme por qué.

A mi hermano Andrés,  
por apoyarme siempre en todos los proyectos de mi vida.

A mi mujer Olimpia,  
por su inconmensurable esfuerzo y apoyo incondicional.

A mis hijos Paola y Fran,  
por los momentos de inspiración y felicidad que me brindan, fruto de su curiosidad:  
el motor para conocer el mundo.

A todos,  
por el amor que me brindáis día a día.



## AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar, me gustaría agradecer esta tesis a aquellos que más han contribuido a ella desde el inicio: mis Directores de Tesis.

Gracias, Joan Ramón, por haber creído en mí desde hace tanto tiempo, por haberme impulsado a hacer más, de mayor calidad y siempre desde el cariño y la amabilidad. Gracias por ayudarme en cada proyecto o idea, por controvertida o imposible que parezca. Gracias por confiar, también, en mi faceta docente.

Gracias, Judith, por mostrarme tu capacidad de trabajo, por tu paciencia y dedicación en mi aprendizaje y por aportar esa calidad a los proyectos innegable y de absoluta admiración. Tu actitud y enseñanza son y serán siempre una inspiración para mí. Gracias por todos esos “cafés” sin café y por creer, facilitarme y acompañarme en el desarrollo de proyectos “imposibles”.

Gracias a los dos, por todo el cariño y dedicación puestos en mí con cada desconocimiento, error, fallo, errata... por ayudarme a ser mejor y hacer un mejor trabajo.

Gracias al grupo de Respiratorio de la SEMICYUC por la ayuda para la base de datos de los pacientes COVID-19 durante la época de la pandemia. Sin este apoyo no podría haber desarrollado esta tesis.

Gracias a Victor y a Lles, por ayudarme en cada obstáculo y por levantarme cuando flaqueaban las fuerzas. Vuestro respaldo ha sido vital para este trabajo.

Gracias a todo el Servicio de Medicina Intensiva, ya que sin vuestro trabajo en el día a día y sin vuestro soporte clínico e investigador esta tesis no se habría podido acabar nunca. Gracias, Antonia y Mapi, por haberme preguntado y animado recurrentemente. Gracias Marta y Jorge, por las horas invertidas en la densa base de datos. Gracias, Puri, porque a pesar de todo lo que has vivido estos últimos meses, aún me sigues brindando apoyo y ánimos. Gracias, Marta, por los últimos retoques y por toda la ayuda que me ofreces en el día a día, supliendo todos mis desconocimientos administrativo-logísticos y, sobre todo, gracias por esos ratitos de charla que solo nosotros conocemos.

Gracias, en especial, a Andrea. La ayuda que me has dado durante estos años ha sido titánica, tanto en tiempo clínico como en tiempo de concepción, redacción y corrección de proyectos científicos. Gracias por creer en los protoproyectos que ahora son realidad. Gracias por todas esas reuniones científicas y no tan científicas. Gracias por ser tan buena persona y compañera; gracias por querer compartir toda clase de momentos conmigo.

Gracias al servicio administrativo de la UPF, sin su apoyo durante la pandemia y la facilitación de las gestiones, el laberíntico embrollo administrativo no habría tenido hilo del que tirar.

Gracias a todos los que formaron la UdL, por acompañarme en los primeros pasos de la medicina y por todo lo enseñado dentro y fuera de ella. Gracias a Félix, Iago, Carles, Andrés, Helena y Marina por todo lo compartido y por todo el cariño de esos años. Gracias a todos los profesores que me mostraron la parte humana además de la medicina, en especial a la Dra. Ana Casanovas y al Dr. Jesús Pérez Mur (DEP).

Gracias a Blanca y Marta, por estar siempre ahí cuando lo he necesitado, con el corazón más grande que se pueda imaginar, sin importar el tiempo que pase ni las circunstancias.

Gracias a todos los que me acompañaron durante la residencia de Medicina Intensiva y me enseñaron a desconfiar de las tradiciones, a cuestionarlas y a valorarlas; me motivaron a estudiar y a intentar exprimir el máximo de esta especialidad. Gracias a todos los que fueron mis maestros y adjuntos: Jordi Mancebo (DEP), Toni Roglán, Joan María Sánchez, Luis Marruecos, Bet Quintana, Indalecio Morán, Toni Betbesé, Lluís Zapata, Alberto Santos y Paula Vera.

Gracias a Santi y Paloma, por estar ahí ante la curiosidad del saber y por darnos coba entre nosotros siempre para hacer más y mejor con los pacientes a pesar del qué dirán o de las críticas. Gracias por arriesgaros en el día a día.

Gracias a todos mis amigos de Murcia, en especial a Clemente, Pablo, Marina y Antonio, por haberme acompañado durante toda la carrera de la vida, por no hacerme olvidar nunca lo que son los amigos, las buenas personas, los buenos ratos de juegos ni lo más importante: la Familia.



Gracias Vicente y Sandra, por estar siempre, en todos los momentos, buenos y malos, por ser parte de nuestra Familia y por ser siempre fuente de apoyo, orgullo, ejemplo y amor para nosotros.

A vosotros, Familia, porque sin vosotros nada de esto tendría sentido, porque pusisteis en mí la semilla de la curiosidad y me habéis dado la oportunidad de recorrer un camino mágico; porque sin vuestro apoyo diario nada de esto habría sido posible. Ojalá sea capaz de infundir en vosotros, Fran y Paola, esa curiosidad que yo he tenido la oportunidad de disfrutar.



## RESUMEN

---

El soporte respiratorio no invasivo (SRNI) es utilizado ampliamente en los Servicios de Medicina Intensiva para el tratamiento de la Insuficiencia Respiratoria Aguda Hipoxémica (IRAH). A pesar de los múltiples estudios realizados sobre el impacto del SRNI en el fracaso, mortalidad y días de estancia hospitalaria de los pacientes con IRAH de diferentes etiologías, el uso alternado de las diferentes estrategias de SRNIs y su relación con el pronóstico de estos pacientes continúa siendo una incógnita. Esta tesis incluye dos trabajos publicados como originales que abordan este tema con hallazgos innovadores sobre el impacto del cambio de estrategias de SRNI en la IRAH. El primer trabajo muestra que los cambios de estrategia de SRNI en la IRAH son frecuentes y que el cambio de oxigenoterapia de alto flujo (OAF) a ventilación mecánica no invasiva (VNI) corresponde a una situación de escalada terapéutica en la que una monitorización inadecuada de la VNI tiene un impacto nocivo en la mortalidad. El segundo artículo muestra el impacto de los cambios de SRNI en la población afectada por COVID-19, hallando una prevalencia de cambios de SRNI elevada con importante impacto en la mortalidad, sobre todo si tras el cambio de SRNI la técnica fracasa y se requiere la intubación orotraqueal.



## ABSTRACT

---

Non-invasive respiratory support (NIRS) is widely used in Intensive Care Services for the treatment of Acute Hypoxemic Respiratory Failure (AHRF). Despite numerous studies on the impact of NIRS on failure, mortality, and hospitalization days of patients with AHRF of different etiologies, the alternating use of different NIRS strategies and their relationship with the prognosis of these patients remains unknown. This thesis includes two published original works addressing this topic with innovative findings on the impact of changing NIRS strategies in AHRF. The first work shows that changes in NIRS strategy in AHRF are common and that the switch from high-flow oxygen therapy (HFNC) to non-invasive mechanical ventilation (NIV) corresponds to a situation of therapeutic escalation in which inadequate monitoring of NIV has a detrimental impact on mortality. The second article shows the impact of changes in NIRS in the population affected by COVID-19, finding a high prevalence of NIRS changes with a significant impact on mortality, especially if NIRS fails after the switch and orotracheal intubation is required.



## PREFACIO

---

El soporte respiratorio no invasivo (SRNI) es ampliamente utilizado para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica (IRAH) en los Servicios de Medicina Intensiva. Su uso ha sido ampliamente estudiado en la IRAH, destacando su eficiencia para evitar la intubación orotraqueal (IOT) de los pacientes. Evitar la IOT y, por tanto, la ventilación mecánica invasiva (VMI), es de vital importancia en el manejo de la IRAH, ya que los días de VMI se han asociado con un aumento de la mortalidad en estos pacientes. Además, la VMI implica una sedación completa del paciente, sobre todo al inicio de la terapia, y comporta el riesgo de muchas complicaciones relacionadas como la neumonía asociada a la ventilación mecánica, el daño pulmonar inducido por la ventilación, la aparición de úlceras asociadas al decúbito prolongado, la aparición de infecciones de múltiples causas y focos como las asociadas a vías centrales, translocación bacteriana intestinal, cutáneas, etc. Relacionado a la VMI también se encuentra la atrofia generalizada de los músculos estriados incluido el diafragma, lo que conlleva más días de ventilación, así como más tiempo de recuperación total. El uso del SRNI evita estas complicaciones asociadas a la VMI manteniendo al paciente despierto y comunicativo durante toda la terapia, aunque en ciertas ocasiones no es suficiente para mantener una correcta oxigenación o intercambio de gases y se debe aplicar la VMI. Sin embargo, el uso del SRNI también puede retrasar la IOT cuando es necesaria y este hecho ha sido ampliamente demostrado como fuente de aumento de la mortalidad, probablemente en relación con un mayor daño pulmonar de estos pacientes tras una agresión pulmonar perpetuada y refractaria al uso del SRNI. Por todo ello, evitar la VMI es de vital importancia, pero no a costa de retrasarla si es inevitable.

Los estudios realizados hasta la fecha sobre el impacto del SRNI y la tasa de fracaso del mismo, mortalidad y días de estancia en unidades de críticos u hospitalaria, han sido predominantemente comparando un tipo de SRNI con otros. En la práctica clínica habitual, es común utilizar varias estrategias de SRNI en un mismo paciente durante el tratamiento de la IRAH, pero el uso combinado y su impacto en el pronóstico de los pacientes es desconocido. El trabajo de esta tesis doctoral estudia el motivo de los cambios de SRNI en un mismo paciente, así como el impacto pronóstico de los diferentes cambios en diferentes poblaciones con IRAH. En el primer trabajo se estudió en detalle una muestra de pacientes con IRAH en un único centro, así como el impacto de la monitorización del SRNI y en el segundo trabajo se estudió el impacto de los cambios de SRNI en la población afectada de IRAH por COVID-19 incluida en el Registro Nacional de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Los resultados de esta tesis podrían cambiar la práctica clínica habitual en el manejo combinado de SRNI en la IRAH.

**Comunicaciones relacionadas con la tesis doctoral:**

- **Parrilla Gómez FJ**; Campano M; Rodríguez A; Ballesteros JC; Sancho S; Socias L; Díaz E; Albaya Moreno A; Masclans JR; Marín Corral J. Impacto del cambio de estrategia de soporte no invasivo durante el fracaso respiratorio agudo por SARS-COV-2. LVII Congreso Nacional de la SEMICYUC, Sevilla 12 – 15 jun 2022
- Impacto del cambio de estrategia de soporte no invasivo durante el fracaso respiratorio agudo por SARS-COV-2 **Francisco José Parrilla**; Marta Campano García; Joan Ramón Masclans; Judith Marín-Corral; A Rodríguez; Juan Carlos Ballesteros; Susana Sancho; Lorenzo Socias. SOCMIC 2022
- Impact of Non-Invasive Ventilatory Support strategy used during Acute Respiratory Failure by SARS-COV-2. **FJ. Parrilla**; A. Castellví-Font; M. Campano; A. Rodriguez; JC. Ballesteros; S. Sancho; L. Socias; E. Díaz; A. Albaya Moreno; JR. Masclans Enviz; M. Restrepo; J. Marin-Corral. ESICM CONGRESS 2022

**Premios concedidos relacionados con la tesis doctoral:**

- **Premio Dr. Ignacio Sánchez Nicolay a la mejor comunicación oral con estudio clínico con pacientes.** LVII Congreso Nacional de la SEMICYUC, Sevilla 12 – 15 jun 2022
- **Premio a la mejor comunicación oral** en el congreso de la Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica 2022







1	<b>ABREVIATURAS</b>
3	<b>1. INTRODUCCIÓN</b>
5	<b>1.1. Insuficiencia Respiratoria</b>
5	<b>1.2. Insuficiencia Respiratoria Aguda Hipoxémica (IRAH)</b>
6	a) Epidemiología
8	b) Etiología
10	c) Fisiopatología
13	d) IRAH en pacientes COVID
18	<b>1.3. Tratamiento de la IRAH</b>
18	a) Oxigenoterapia convencional
19	b) Soporte Respiratorio No Invasivo (SRNI)
19	c) Ventilación Mecánica Invasiva
20	d) Otras estrategias
20	<b>1.4. Soporte Respiratorio No Invasivo (SRNI)</b>
20	a) Concepto general
21	b) Ventilación Mecánica No Invasiva (VNI)
24	c) Oxigenoterapia de Alto Flujo (OAF)
27	d) Comparativa entre VNI y OAF
29	<b>1.5. Indicaciones de uso del SRNI</b>
29	a) Introducción
29	b) VNI
31	c) OAF
34	d) Uso de SRNI en situación de pandemia por COVID-19
36	e) Uso combinado de VNI y OAF
39	<b>2. HIPÓTESIS</b>

43	<b>3. OBJETIVOS</b>
45	<b>3.1. Objetivos generales</b>
45	<b>3.2. Objetivos del trabajo 1</b>
45	a) Objetivo principal
45	b) Objetivos secundarios
45	<b>3.3. Objetivos del trabajo 2</b>
45	a) Objetivo principal
45	b) Objetivos secundarios
47	<b>4. MÉTODOS</b>
49	<b>4.1. Diseños de los estudios y población estudiada</b>
49	<b>4.2. Uso combinado del SRNI</b>
49	a) Cambio de OAF a VNI: NIV-trial like vs. no NIV-trial like
51	b) Cambio de VNI a OAF: cambios únicos vs. múltiples
51	<b>4.3. Análisis de outcomes: fracaso del SRNI y mortalidad</b>
53	<b>5. RESULTADOS</b>
97	<b>6. DISCUSIÓN GLOBAL</b>
105	<b>7. CONCLUSIONES</b>
109	<b>8. LÍNEAS DE FUTURO</b>
113	<b>9. REFERENCIAS</b>

## ABREVIATURAS

---

ARN: Ácido ribonucleico  
CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono  
COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019  
CPAP: *Continous Positive Airway Pressure*  
EAP: Edema Agudo de Pulmón  
ECA: Enzima Conversor de Angiotensina  
ECCO<sub>2</sub>R: Extracción extracorpórea CO<sub>2</sub>  
ECMO: Membrana oxigenación extracorpórea  
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica  
F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>: Fracción de O<sub>2</sub> inspirada  
IOT: Intubación orotraqueal  
IRA: Insuficiencia Respiratoria Aguda  
IRAH: Insuficiencia Respiratoria Aguda Hipoxémica  
IRC: Insuficiencia Respiratoria Crónica  
O<sub>2</sub>: Oxígeno  
OAF: Oxigenoterapia de Alto Flujo  
P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>: Presión parcial de CO<sub>2</sub> en sangre arterial  
P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>: Presión parcial de O<sub>2</sub> en sangre arterial  
PEEP: *Positive End Expiratory Pressure*  
PS: *Pressure Support*  
P-SILI: *Patient Selft Inflicted Lung Injury*  
SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo  
SRNI: Soporte Respiratorio No Invasivo  
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos  
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
VILI: *Ventilator Induce Lung Injury*  
VMI: Ventilación Mecánica Invasiva  
VNI: Ventilación Mecánica No Invasiva  
VR: *Ventilatory Ratio*



# 1

## INTRODUCCIÓN





# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Insuficiencia Respiratoria

La insuficiencia respiratoria se define como la incapacidad del sistema respiratorio para satisfacer los requerimientos de oxigenación, ventilación o metabolismo de un paciente [1–3]. Dentro del sistema respiratorio, la función principal de los pulmones está relacionada con el intercambio de gases (es decir, oxigenación y ventilación), aunque cabe recordar que el pulmón también es un órgano metabólicamente activo. En este sentido, se encarga de la producción de enzima conversor de angiotensina (ECA) y de surfactante pulmonar, así como tiene la capacidad de regular localmente factores inflamatorios y del sistema capilar [1, 4].

La insuficiencia respiratoria se clasifica en dos tipos principales, la hipoxémica (IRAH) o tipo 1 y la hipercápnica o tipo 2 (con o sin hipoxemia) [4]. En términos más elementales, la tipo 1 es el fallo en la oxigenación y la tipo 2 es el fallo en la ventilación. Para su definición se necesita la presión parcial de los gases en una gasometría arterial. Así pues, la hipoxémica se caracteriza por una presión parcial de oxígeno en sangre arterial ( $\text{PaO}_2$ ) menor de 60 mmHg y la hipercápnica por una presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) mayor de 45-50 mmHg. Además, según el tiempo de instauración de la insuficiencia respiratoria, ésta se puede clasificar en aguda (IRA) si su instauración es rápida (minutos, horas o días) o crónica (IRC) si se instaura de manera más lenta. En este sentido, la IRA se caracteriza por alteraciones en la oxigenación y en el equilibrio ácido-base mientras que en la IRC habitualmente aparecen mecanismos de compensación (fundamentalmente renales) para corregir las alteraciones que se producen en el equilibrio ácido-base. La IRC agudizada es aquella que se produce en pacientes que tienen una IRC, en el curso de la cual aparece un evento que la descompensa.

## 1.2. Insuficiencia Respiratoria Aguda Hipoxémica (IRAH)

La presente tesis doctoral se centra en la IRAH grave. En este caso, las alteraciones de la función del sistema respiratorio empeoran de manera rápida el intercambio gaseoso a nivel pulmonar conduciendo a hipoxemia y requiriendo no solo oxigenoterapia y tratamiento de la enfermedad de base que conduce al fracaso respiratorio, sino también la aplicación de soporte respiratorio en la fase aguda. Este soporte debe realizarse en unidades especializadas con capacidad de monitorización continuada, unidades de cuidados intensivos o UCI, y manejado por personal con entrenamiento específico que sea capaz de anticiparse y tratar

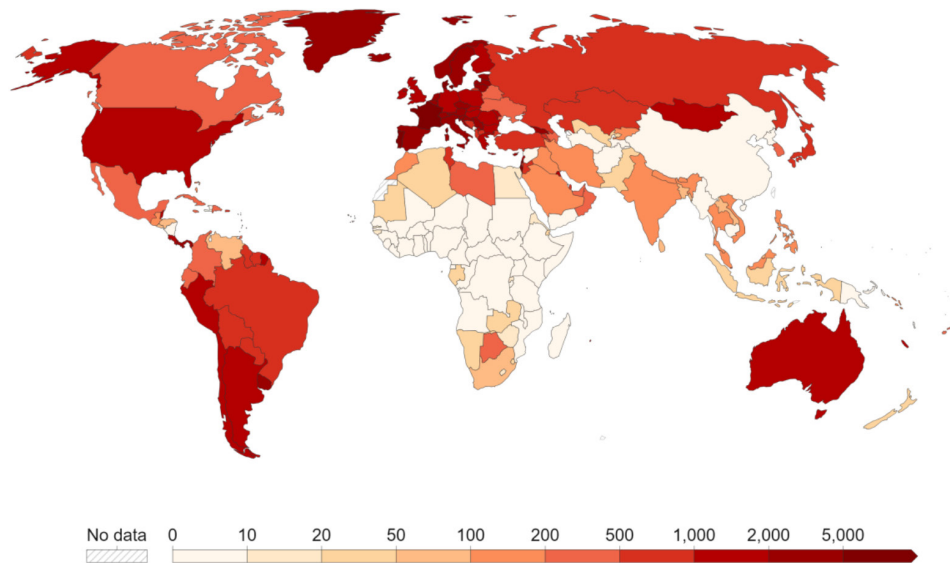
situaciones de deterioro clínico que puede poner en riesgo la vida del paciente. La forma más grave de IRAH es el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) que consiste en una aparición brusca (de menos de una semana) de IRAH de causa no cardíaca, con un patrón radiológico de afectación bilateral y con un índice  $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$  (fracción inspirada de oxígeno) inferior a 300mmHg.

### **a) Epidemiología**

La IRAH genera una cantidad muy importante de ingresos hospitalarios y en UCI a nivel mundial y es responsable de una atribución importante del gasto sanitario [4]. La incidencia y prevalencia de la IRAH son desconocidas en la actualidad y varían mucho entre países [4, 5]. Los informes iniciales sobre la incidencia detectada y declarada de SDRA, sugirieron que había 150.000 pacientes con esta patología cada año en los Estados Unidos. Esto llevó a una incidencia estimada de 75 casos por cada 100.000 habitantes. Posteriormente, las estimaciones propuestas hasta el 2020 sugerían que la incidencia de SDRA variaba entre 1,5 y 64 casos por cada 100.000 habitantes, por lo que la incidencia de IRAH debía ser aún mayor [4, 5].

Sin embargo, es importante considerar que las cifras epidemiológicas de IRAH varían considerablemente según las épocas estacionales y han variado sustancialmente durante las épocas de pandemias de enfermedades respiratorias, como en el caso de la gripe H1N1 en el año 2009, en la que se registraron picos de incidencia de hasta 372 por 100.000 habitantes [6]. En el caso de la pandemia por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), el pico de incidencia mundial fue en enero del 2022, en el que se llegó a más de 10.000 casos diarios con mucha variabilidad temporal entre países y con la evidente limitación al diagnóstico de los países subdesarrollados [7, 8] (Figura 1).

**Daily new confirmed COVID-19 cases per million people, Jan 29, 2022**  
 7-day rolling average. Due to limited testing, the number of confirmed cases is lower than the true number of infections.



Source: WHO COVID-19 Dashboard

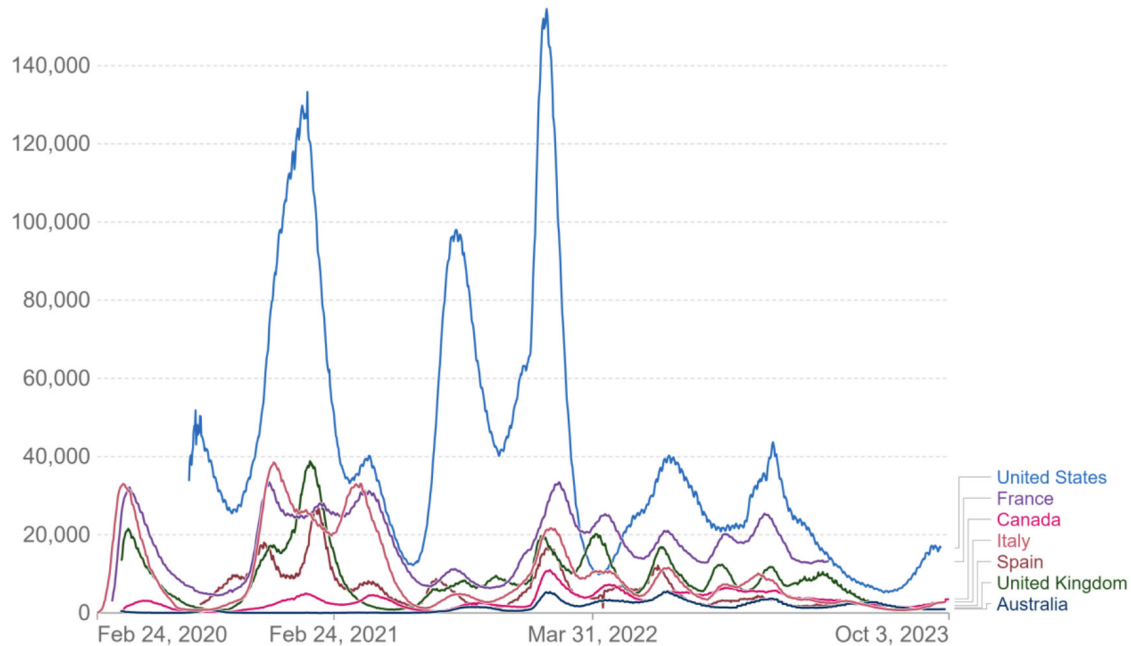
CC BY

**Figura 1: Distribución mundial de nuevos casos diarios de COVID-19 en casos por millón de habitantes en enero de 2021 (pico de incidencia de la pandemia por COVID-19).**

La tasa de hospitalización por IRAH secundaria a COVID-19 alcanzó a ser de más de 150.000 pacientes, llegando en España a más de 26.000 [7, 8] (Figura 2). Esto colapsó el sistema sanitario mundial desde enero de 2020, con especial afección de las UCIs por el elevado número de pacientes con necesidad de soporte respiratorio, ya fuera no invasivo o mediante ventilación mecánica tras intubación orotraqueal (IOT) [9, 10].

## Number of COVID-19 patients in hospital

Our World  
in Data



Source: Official data collated by Our World in Data – Last updated 6 October 2023  
OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

**Figura 2: Número de hospitalizados por IRAH secundaria a COVID-19 en diferentes países durante la pandemia**

### b) Etiología

La etiología de la IRAH es muy variada y se clasifica principalmente como de causa infecciosa o no infecciosa. La causa principal de la IRAH a menudo está relacionada con infecciones respiratorias que pueden ser de origen bacteriano o vírico [11, 12]. Las formas más graves de IRAH, que usualmente acaban en Servicios de Medicina Intensiva, se asocian a más de 50 trastornos diferentes asociados con el desarrollo del SDRA siendo sepsis, neumonía, aspiración, trauma y múltiples transfusiones de sangre los responsables de la mayoría de los casos [13]. Casi el 20% de los casos no llegan a tener un diagnóstico clínico [14].

La etiología más común de la IRAH grave es la sepsis, que representa aproximadamente el 40% de los casos [5, 13]. Aproximadamente del 6% al 7% de los pacientes con sepsis desarrollan SDRA, con tasas más bajas observadas entre pacientes con causas no pulmonares o formas más leves de sepsis, siendo las tasas más altas en pacientes con shock séptico [15–17]. La probabilidad de desarrollar SDRA es mayor ante una etiología infecciosa pulmonar directa (es decir, mediante inflamación local) aunque también es frecuente

desarrollar un SDRA con etiología infecciosa o inflamatoria indirecta, es decir, a través de una respuesta inflamatoria sistémica que provoca lesión pulmonar aguda [12, 18, 19].

La neumonía es la principal patología infecciosa directa pulmonar como causa común de IRAH [20]. La etiología más frecuente es bacteriana, donde las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas se reparten por igual la tasa de infección [20]. Aunque los patógenos virales y fúngicos son causas menos frecuentes de neumonía, estos patógenos se asocian con un mayor riesgo de afectación difusa pulmonar que la neumonía bacteriana [20].

La aspiración de contenidos gástricos es una causa importante de IRAH en los Servicios de Medicina Intensiva, representando hasta el 30% de los casos en algunos estudios [21]. La aspiración conduce a la afectación difusa pulmonar con mayor frecuencia y es más grave que el SDRA debido a otras causas, con tasas de mortalidad hasta 3 veces más altas [21]. Los factores de riesgo para el desarrollo de SDRA después de la aspiración incluyen el género masculino, antecedentes de abuso de alcohol, una Escala de Coma de Glasgow más baja y la admisión desde un hogar de ancianos [21].

Hasta el 25% de los casos de SDRA resultan de traumatismos graves [13]. La incidencia de SDRA en pacientes traumatizados ingresados en una UCI es aproximadamente del 12% [22]. Aunque el SDRA en pacientes traumatizados se asocia con estancias más largas en la UCI, no predice una tasa de mortalidad más alta en estos pacientes [22]. Después de ajustar por edad, gravedad de la enfermedad y comorbilidades, los pacientes con SDRA asociado al trauma tienen tasas de supervivencia más altas en comparación con los casos de SDRA debidos a otras causas [22].

Las múltiples transfusiones de sangre representan del 25% al 40% de los casos de SDRA de causa no infecciosa extrapulmonar [13]. La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión se define como una lesión pulmonar aguda que se desarrolla dentro de las 6 horas posteriores a la infusión completa de uno o más productos sanguíneos que contienen plasma o derivados del plasma [23]. Los estudios iniciales que evaluaron las transfusiones mostraron que la transfusión masiva de más de 22 unidades de sangre en 12 horas y más de 15 unidades de sangre en 24 horas era un factor de riesgo significativo para el desarrollo subsiguiente de SDRA [13]. La transfusión de glóbulos rojos en pacientes críticamente enfermos se asocia de manera independiente con el desarrollo de SDRA [24].

En conclusión, la etiología de la IRAH es multifacética, involucrando una variedad de factores pulmonares y extrapulmonares. El reconocimiento oportuno de la causa subyacente es esencial para un manejo e intervención apropiados.

### **c) Fisiopatología**

La fisiopatología de la IRAH pone en juego diversas estructuras relacionadas con la función pulmonar: músculos respiratorios, alveolos, capilares alveolares y membrana alveolocapilar. Así pues, cualquier afectación de alguna de estas estructuras puede conllevar una IRAH mediante alguno de los mecanismos fisiopatológicos de la hipoxemia: hipoventilación (afectación de los músculos respiratorios), trastornos de la difusión (alteración de la membrana alvéolo capilar) y desbalance de la ventilación-perfusión, ya sea por shunt intrapulmonar (ocupación de los alvéolos) o espacio muerto (afectación del capilar alveolar). Los diferentes mecanismos fisiopatológicos asociados a las IRAH se muestran en la figura 3.

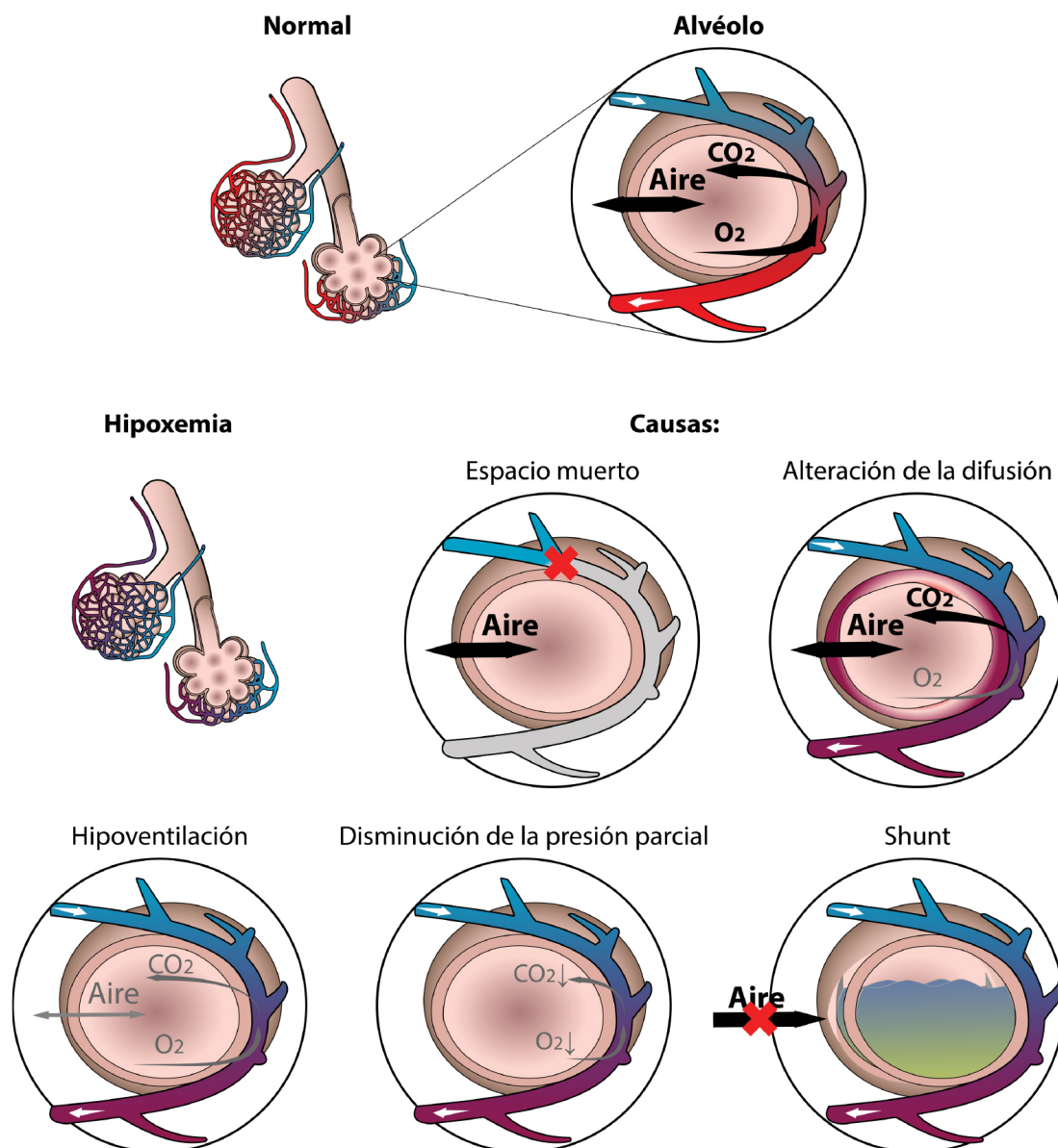


Figura 3: Causas fisiopatológicas de la IRAH.

Además, cabe tener presente que un mismo paciente suele presentar varios de estos mecanismos a la vez. De esta manera, la IRAH a nivel histopatológico y mecánico, suele estar caracterizada por una combinación de inflamación o infección pulmonar, edema pulmonar por aumento de la permeabilidad y atelectasia, lo que resulta en una oxigenación, ventilación y mecánica respiratoria deterioradas (Figura 4) [25, 26].

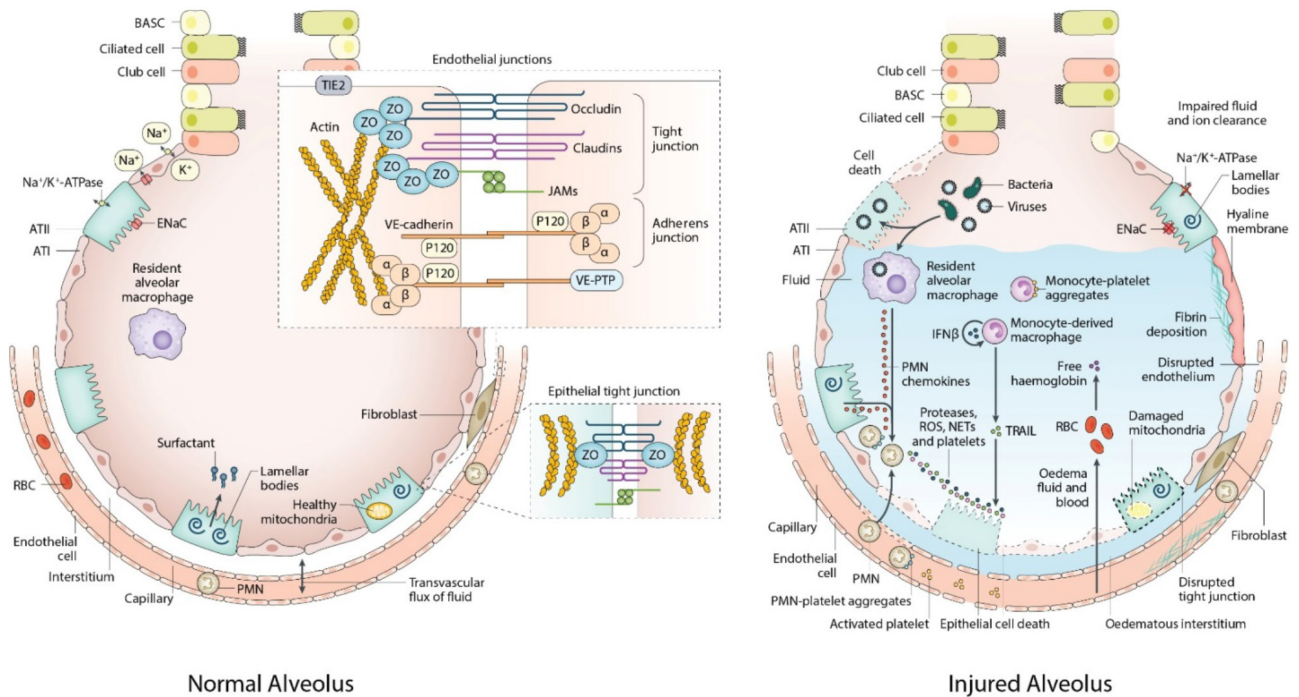


Figura 4: Comparación entre los mecanismos fisiológicos de un alvéolo normal y los mecanismos fisiopatológicos de un alvéolo dañado[26].

Las alteraciones de la difusión rara vez son la causa de la hipoxemia en la práctica clínica del paciente crítico y generalmente solo son significativas en el contexto de taquicardia, altos gastos cardíacos o cuando la capacidad de difusión está por debajo del 25% del valor predicho [1, 3]. En relación con este mecanismo, no debemos olvidar las enfermedades intersticiales que se diagnostican durante su agudización por otro motivo (como por ejemplo una neumonía) y que durante la fase de recuperación generan problemas en la oxigenación tras la resolución de la noxa principal.

Dentro del desbalance de la ventilación-perfusión, el shunt intrapulmonar caracterizado por la ocupación alveolar es la alteración más comúnmente encontrada [1, 2]. La mayoría de los pacientes con IRAH en la que no entra en juego el shunt, mejoran con la administración de oxígeno suplementario. Cuando el shunt predomina como causa fisiopatológica de la IRAH, aplicar oxígeno suplementario no implica una subida acorde de la  $PaO_2$ , como ocurre por ejemplo en las neumonías o en el SDRA [27]. En estos casos, será necesario valorar el uso de soporte respiratorio mientras se resuelven los problemas de la enfermedad de base mediante tratamiento médico.



#### **d) IRAH en pacientes COVID**

La pandemia COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha tenido un impacto profundo en la salud pública a nivel global [8]. Uno de los desafíos clínicos más apremiantes asociados con esta enfermedad es la IRAH, que ha llevado a una carga sustancial en los sistemas de atención médica [28] y ha suscitado un interés significativo en la investigación médica para comprender sus mecanismos fisiopatológicos y desarrollar estrategias de tratamiento efectivas [29]. En este apartado, se describirán algunas características específicas de la IRAH causada por COVID-19 que pueden ser relevantes para entender el manejo del soporte respiratorio no invasivo en estos pacientes y, especialmente, durante la pandemia.

#### **Etiología**

Los coronavirus humanos fueron descubiertos en la década de 1960 [30]. Fueron nombrados así debido a la palabra latina “corona”, que significa corona o halo, debido a sus picos en forma de corona en la superficie, como se observa bajo un microscopio electrónico [31]. Los coronavirus son virus envueltos que contienen un genoma de ácido ribonucleico (ARN) de aproximadamente 32 kilobases, lo que lo convierte en el genoma más grande conocido para un virus de ARN [32, 33]. Los coronavirus residen predominantemente en un reservorio animal como murciélagos, ratones, ratas, pollos, perros, gatos, caballos y camellos [34, 35]. Recientemente, el virus ha desarrollado la capacidad de iniciar una epidemia en humanos a través de la transmisión zoonótica, similar al brote anterior del virus Zika en 2015 [36]. El SARS-CoV, MERS-CoV y el más reciente SARS-CoV-2 son ejemplos de virus que cruzan la barrera entre especies animal-humana y se sabe que causan síntomas más graves en los pacientes [37].

En general, se sabe que los virus de ARN, como el coronavirus, el virus de la influenza y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tienen tasas de mutación extremadamente altas debido a su mecanismo de replicación y la falta de actividad de corrección de pruebas de la ARN polimerasa viral [38]. Las mutaciones son los elementos básicos de la evolución, permitiendo la selección natural de rasgos beneficiosos para el virus como la virulencia mejorada, la adaptabilidad y la capacidad de evolución [39]. Un estudio reciente de Tang et al. [40] sugiere que el SARS-CoV-2 está evolucionando continuamente. Se identificaron un total de 149 sitios de mutación en los 100 genomas estudiados, con dos polimorfismos de nucleótido único que mostraron una fuerte vinculación, lo que sugiere dos subtipos diferentes de SARS-CoV-2.

## **Fisiopatología**

Entre las principales complicaciones de los pacientes con COVID-19 hospitalizados se halla el SDRA, que es el motivo principal de ingreso en UCI de estos pacientes para soporte respiratorio y monitorización. Las peculiaridades fisiopatológicas de esta enfermedad siguen estudiándose hoy en día, sobre todo a nivel metabólico y genético [41–45]. Pese a esto, sí que se conocen algunas diferencias entre la IRAH por COVID-19 respecto a la IRAH de otras causas, por ejemplo, a nivel del tiempo de instauración, la dificultad respiratoria, la mecánica pulmonar y el estado vascular intrapulmonar [46].

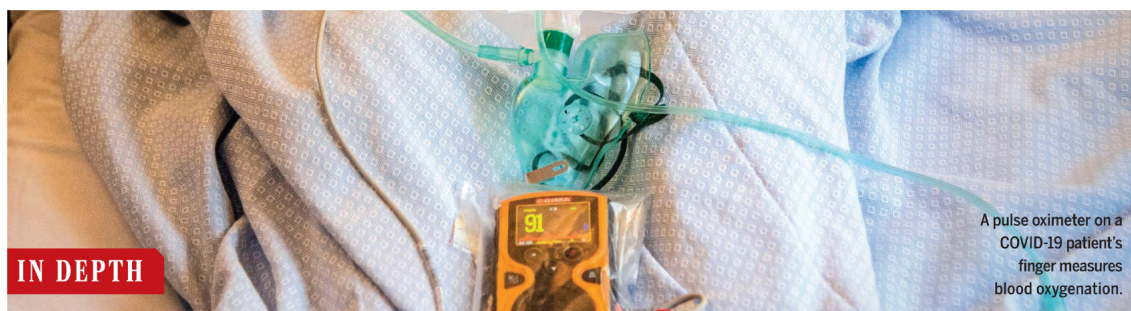
## **Tiempo de instauración**

Según la definición de Berlín para el diagnóstico del SDRA, el momento de inicio se define como la aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los síntomas respiratorios en menos de una semana [47]. Esta definición se aplica a las causas típicas del SDRA, que pueden identificarse fácilmente. Sin embargo, determinar el momento de inicio del fallo respiratorio inducido por COVID-19 en el periodo de pandemia fue complicado, debido a la incertidumbre en torno al momento de la infección y al período latente. La progresión de los síntomas en el SDRA se utiliza como referencia para evaluar el momento de inicio de la COVID-19. Estudios realizados en Wuhan, China, revelaron que la progresión de los síntomas en el SDRA inducido por COVID-19 tomó alrededor de 12 días (8-15 días). No obstante, de forma generalizada, no se diagnosticó de manera consistente durante los primeros días de la pandemia [28]. En Estados Unidos, concretamente en un estudio realizado en Detroit, el tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta la necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) fue de 8 (6-10) días y el tiempo promedio hasta la VMI después del ingreso fue de 1 (0-3) días [48]. De manera similar, en Italia, el tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta la necesidad de VMI fue de 8 (6-10) días [49]. Aunque la VMI puede no representar completamente la aparición del SDRA, el momento de inicio del SDRA inducido por COVID-19 parece comparable al del SDRA clásico. Respecto al diagnóstico del SDRA, publicaciones científicas recientes avalan una nueva definición del SDRA que incluya los soportes respiratorio no invasivos (SRNI) como la oxigenación de alto flujo [50] y así ha sido también expresado en las nuevas guías de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) [51]. A nivel bioquímico, en un estudio se demuestra la similitud entre el patrón inflamatorio de los pacientes con afectación muy similar al SDRA tratados con SRNI y los pacientes con diagnóstico de SDRA según los criterios de Berlín [52], lo que apoya la idea de que los pacientes con SRNI deberían estar incluidos en la definición de SDRA.

## Dificultad respiratoria

Los pacientes con COVID-19 grave presentan hipoxemia con o sin hipercapnia. Sin embargo, a diferencia del SDRA de etiología no COVID-19, algunos pacientes con COVID-19 e hipoxemia no muestran dificultad respiratoria.

Inicialmente, los síntomas clínicos comunes de la COVID-19 incluyen fiebre, tos seca y dificultad respiratoria [49, 53]. No obstante, se ha observado un fenómeno conocido como “silent” or “happy” hipoxia en pacientes con COVID-19, donde los pacientes no expresan disnea a pesar de aparición de trabajo respiratorio y de saturaciones periféricas de oxígeno en sangre de hasta el 80% o incluso menor, correspondientes a  $\text{PaO}_2$  de 30-40 mmHg [54, 55] (Figura 5).



COVID-19

## The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia'

Doctors debate how to treat patients with low blood oxygen but without trouble breathing

Figura 5: Titular de la Revista Science sobre el fenómeno llamado “happy hypoxia” [56]

Sin embargo, la disnea aparece al realizar actividades físicas leves a moderadas, como levantarse de la cama, toser en exceso o hacer esfuerzo durante funciones corporales. Tobin et al. [54] atribuyeron este fenómeno a diferentes factores. Primero, la elevada edad media de los individuos y la importante presencia de pacientes diabéticos, ya que ambas disminuyen la sensibilidad a la hipoxia por los cuerpos carotídeos [57]. Segundo, el aumento del volumen minuto que se observa en estos pacientes, que podría conseguir mantenerlos con suficiente oxígeno en sangre para mantener actividades basales con una  $\text{PaCO}_2$  controlada [57]. Finalmente, incluso se ha descrito un efecto idiosincrático en el centro respiratorio por la afectación del propio virus sobre el ECA 2, presente en pulmón y cuerpos carotídeos [42, 58].

### **Mecánica pulmonar (compliance pulmonar y espacio muerto)**

Al inicio de la pandemia por COVID-19 se clasificaron a los pacientes con SDRA por COVID-19 según su compliance pulmonar en Tipo L y Tipo H [59, 60]. Esta clasificación, absolutamente empírica, respondía a la necesidad de homogeneizar y simplificar el tratamiento ventilatorio de los pacientes afectados por COVID-19 por la falta de recursos humanos con experiencia en el manejo de los ventiladores durante la VMI. Los Tipo L se caracterizaban por presentar una aparente correcta mecánica pulmonar con compliance pulmonar normal y una baja capacidad de reclutamiento al aplicar presión al final de la espiración (PEEP, del inglés: *Positive End Expiratory Pressure*), mientras que los tipo H se caracterizaban por una severa afectación de la mecánica pulmonar que implicaba una caída importante en la compliance pulmonar con un shunt significativo de derecha a izquierda y con una elevada capacidad de reclutamiento. Desde entonces, diferentes autores han estudiado aspectos específicos de la mecánica pulmonar (compliance pulmonar y espacio muerto) en estos pacientes, con la intención de poder hacer recomendaciones en su manejo y tratamiento.

En primer lugar, Grieco et al. [61] evidenciaron que la compliance pulmonar de los pacientes con SDRA por COVID-19 era más alta que la de los pacientes con SDRA por otras etiologías. Sin embargo, el cambio que describían era aproximadamente de 35 a 40 ml/cmH<sub>2</sub>O, por lo que el impacto de este fenómeno en el manejo clínico podría ser discutible. Por otro lado, en dicha publicación describieron también una elevación importante del *Ventilatory Ratio* (VR), una medida indirecta del espacio muerto del paciente. Concretamente, el VR era de 1,8 en pacientes con SDRA no COVID-19 y de 2,1 en pacientes con SDRA por COVID-19. Esta diferencia sí era estadística y clínicamente significativa ya que un VR de 1,8 corresponde aproximadamente a un 0,65 de ratio de espacio muerto (Vd/Vt) mientras que un VR de 2,1 correspondería a un Vd/Vt de 0,8 [62]. Aunque no se han realizado estudios de espacio muerto con bolsa de Douglas (que es el gold estándar para su medición), podemos afirmar que el espacio muerto generado en el SDRA por COVID-19 es mayor que en el SDRA de otras etiologías. Este hecho es muy importante ya que la asociación entre espacio muerto y mortalidad en SDRA ha sido ampliamente demostrada [63–66].

En segundo lugar, otro estudio de Grasselli et al. objetivó que la compliance estática del sistema respiratorio era más elevada en los pacientes con SDRA originado por COVID-19 respecto a otras etiologías (41 (33-52) ml/cmH<sub>2</sub>O vs. 32 (25-43) ml/cmH<sub>2</sub>O, p>0,001) y con mayor presencia de varones (77% vs. 62%). En cambio, no encontraron diferencias

significativas en cuanto a la edad, el peso pulmonar, ni la  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$  ratio. Estos mismos autores concluyeron que las características del SDRA de los pacientes con COVID-19 eran similares en muchos aspectos a las características del SDRA de pacientes con etiologías diferentes.

Finalmente, otros autores han desvelado que el SARS-CoV-2 induce una afectación del sistema capilar pulmonar de origen trombotico, causando una microangiopatía trombotica o, en muchos casos, incluso tromboembolismo pulmonar, lo que aumenta el espacio muerto. Dicha afectación prevalece hasta en el 40% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 [67, 68]. Así pues, muy probablemente, la alteración del intercambio de gases cuando la mecánica pulmonar no está afectada provenga de este factor etiológico.

### **Estado vascular intrapulmonar**

Los cambios histopatológicos en la COVID-19 son similares a los observados en el SDRA clásico [69–71]. En el SDRA de etiología diferente al COVID-19, el hallazgo histopatológico clásico es el daño alveolar difuso, aunque solo se identifica en alrededor del 45% de las muestras de pulmón post mortem de pacientes con un diagnóstico clínico de SDRA [72, 73]. El daño alveolar difuso se caracteriza por alveolitis neutrofilica y deposición de membrana hialina. Estudios ultraestructurales han delimitado claramente la importancia de la lesión del epitelio y el endotelio pulmonar en el SDRA, estableciendo que la lesión en la barrera alvéolo-capilar juega un papel clave en la fisiopatología del SDRA [74].

En el SDRA por COVID-19, como se ha comentado previamente, la microangiopatía trombotica es una complicación importante [75]. Los micro trombos pulmonares focales aumentan el espacio muerto, lo que conduce a un incremento de la hipoxemia y, por tanto, probablemente al aumento del VR, requiriendo un mayor volumen minuto de ventilación para lavar la  $\text{PaCO}_2$ .

### **Manejo**

El manejo de los pacientes con IRAH por COVID-19, sobre todo en la primera oleada de la pandemia, difirió de manera significativa del habitual de otros pacientes con IRAH no COVID. Lo que más influyó en el cambio del manejo fue la falta de recursos, la falta de personal formado y la necesidad de improvisación durante el manejo global de la enfermedad en las primeras semanas de la aparición de cada nueva cepa. La necesidad de preservar recursos conllevó un uso más prolongado de las terapias de SRNI en pacientes

críticos para reservar la VMI a aquellos pacientes más graves y con mayor probabilidad de supervivencia. De hecho, durante la pandemia, hasta el 41% de los pacientes con IRAH causada por COVID-19 grave recibieron SRNI [76–80]. Pese a todo, tras haberse realizado múltiples publicaciones que tratan sobre el manejo temprano, tardío, dependiente de la cepa del virus y dependiente del fenotipo de los pacientes [55, 59, 81–83], los resultados muestran que el manejo fundamental de la IRAH por COVID-19 debe ser prácticamente el mismo que en la IRAH por otras causas.

En resumen, los pacientes con SDRA por COVID-19 respecto a los pacientes con SDRA por otras etiologías se diferencian fundamentalmente en:

- Una menor sintomatología de la disnea durante la alteración del intercambio de gases arteriales que dificulta la detección exacta del inicio de los síntomas que conlleva a infraestimar la gravedad del paciente.
- Una mejor complianza del sistema respiratorio (aunque clínicamente de dudosa significancia).
- Una afectación microangiopática trombótica pulmonar más importante que conlleva un aumento del espacio muerto.

Dichas diferencias, aunque presentes, no han sido suficientes como para cambiar las recomendaciones generales del manejo del SDRA en los pacientes con COVID-19. Sin embargo, sí es recomendable ajustar e individualizar el manejo a la mecánica ventilatoria del paciente [60, 84].

### **1.3. Tratamiento de la IRAH**

El manejo de la IRAH consiste en resolver la patología causante de la misma ya sea de causa infecciosa, inflamatoria o traumática. Durante la resolución de la noxa principal, se realiza soporte vital de forma gradual para aumentar la oxigenación.

#### **a) Oxigenoterapia convencional**

En un primer nivel de asistencia se halla la oxigenoterapia convencional que consiste en aplicar un flujo de oxígeno inferior a 15l/min mediante una interfaz que se aplica al paciente. Dichas interfaces pueden ser gafas nasales, máscaras naso-bucales de efecto venturi

o máscaras con reservorio. Dado que muy frecuentemente el pico inspiratorio máximo del paciente se encuentra muy por encima de los 15l/min máximos que puede ofrecer este soporte, la  $F_iO_2$  que recibe el paciente suele tener un margen de error no despreciable comparada con la  $F_iO_2$  ofrecida por el dispositivo [85].

### **b) Soporte Respiratorio No Invasivo (SRNI)**

El siguiente nivel terapéutico es el uso del soporte respiratorio no invasivo (SRNI) que engloba la ventilación mecánica no invasiva (VNI o NIV, del inglés: *non-invasive mechanical ventilation*) y la oxigenoterapia de alto flujo (OAF o HFNC, del inglés: *high flow nasal cannulas*). Dado que el objetivo de esta tesis doctoral es evaluar este tipo de soporte en la IRAH, el SRNI se tratará en un punto específico.

### **c) Ventilación Mecánica Invasiva**

Si tras el uso de estos dispositivos no se llega a controlar la oxigenación y la ventilación del paciente, se debe llegar al último nivel terapéutico que es la VMI. La VMI se realiza analgesiando y sedando al paciente en un plano profundo para poder canalizar la vía aérea mediante un tubo endotraqueal que permite presurizar el gas que se aporta a los pulmones, pudiendo controlar con precisión las presiones generadas por el sistema de ventilación. Durante la VMI hay varias fases. La primera fase es una fase pasiva en la que se controla toda la ventilación y donde prima no provocar más daño pulmonar [86]. En la siguiente fase, si el paciente mejora, se trata de pasar a una modalidad de ventilación activa en la que el paciente comienza a realizar actos respiratorios autónomos apoyados por el ventilador. Si el paciente continúa mejorando, se pasa a la siguiente fase de destete, en la cual se evalúa si el paciente puede respirar de forma completamente autónoma sin el apoyo del ventilador. La capacidad de predecir si el paciente tolerará la extubación con los test disponibles no supera el 90% [87]. La VMI permite un ajuste muy detallado de la ventilación mecánica. Sin embargo, este enfoque invasivo, a menudo, requiere sedación intensa con múltiples complicaciones asociadas como la debilidad muscular generalizada, la neumonía asociada a la ventilación mecánica, el daño pulmonar y diafragmático inducido por la VMI, la importante pérdida de masa corporal o la infección asociada a postración del paciente en decúbito [86, 88, 89]. Todas estas complicaciones tienen un impacto muy negativo en los pacientes críticos ya que conllevan un aumento de la mortalidad y deterioro de la calidad de vida en los supervivientes.

#### **d) Otras estrategias**

Añadido a la VMI y como paso suplementario, se puede realizar la pronación del paciente mientras se encuentra en VMI completamente pasiva. Esta maniobra ha demostrado aumentar la supervivencia en los pacientes con SDRA con  $P_aO_2/F_1O_2$  inferiores a 150mmHg [90].

Por otro lado, también se ha demostrado que la ventilación mecánica pasiva completa durante la VMI tiene un impacto en la supervivencia si la  $P_aO_2/F_1O_2$  es inferior a 150mmHg (en los casos más graves). Habitualmente, para conseguir una ventilación completamente pasiva se utilizan los bloqueantes neuromusculares [91].

El óxido nítrico en vía aérea ha demostrado mejorar mucho la oxigenación de los pacientes con SDRA en VMI pero no ha conseguido demostrar un aumento en la supervivencia [92].

Como último paso en la escalada terapéutica de la IRAH, añadido a la VMI y combinado con las diferentes estrategias expuestas anteriormente, se puede utilizar el soporte extracorpóreo incluyendo la extracción extracorpórea de carbónico (ECCO<sub>2</sub>R) o la oxigenación extracorpórea (ECMO) [93–100]. Dichas técnicas consisten en dar un soporte respiratorio parcial o completo de forma extracorpórea. La ECCO<sub>2</sub>R es una técnica de bajo flujo de sangre (habitualmente por debajo de los 0,5 l/min) que da un apoyo parcial a la VMI eliminando el dióxido de carbono sanguíneo, permitiendo la disminución del volumen minuto ya sea en formato de volumen corriente o de frecuencia respiratoria. La ECMO puede llegar a dar un soporte completo respiratorio oxigenando la sangre además de eliminando carbónico, por lo que permite dejar el sistema respiratorio completamente en reposo. El uso de esta técnica es más agresivo, ya que los flujos de sangre suelen ser más altos (habitualmente >1,5-2 l/min). A día de hoy, la evidencia científica sobre el aumento de la supervivencia de estas técnicas es controvertida, pero son de gran utilidad en los casos más graves.

### **1.4. Soporte Respiratorio No Invasivo (SRNI)**

#### **a) Concepto general**

El SRNI es una técnica ampliamente utilizada en los hospitales y, concretamente, en las áreas de urgencias, neumología y, especialmente, en los Servicios de Medicina Intensiva (UCIs y Semicríticos). En comparación con la VMI que requiere de IOT, el SRNI permite mantener la conciencia del paciente, preservando la comunicación y el reflejo tusígeno y



permitiendo el contacto con el entorno de forma efectiva, así como la expectoración de secreciones. Si el SRNI es efectivo y evita la IOT, puede reducir las complicaciones asociadas a la misma (como el trauma laríngeo o traqueal). Evitar la IOT podría también reducir el daño inducido por el ventilador (VILI, del inglés: *ventilator induced lung injury*) y, con toda seguridad, reducir la tasa de neumonía asociada a la VMI y la disfunción muscular por parálisis neuromuscular. Además, mantener la ventilación espontánea mediante SRNI tiene beneficios fisiológicos importantes relacionados con el diafragma, el pulmón y el corazón. Por un lado, la actividad espontánea respiratoria permite evitar o disminuir la atrofia y disfunción de todos los músculos del cuerpo pero, especialmente, la atrofia diafragmática. Por otro lado, dicha actividad espontánea incrementa la aireación de las zonas declives pulmonares que, además, son las zonas pulmonares mejor irrigadas, por lo que se mejora mucho el cociente ventilación/perfusión. A nivel del corazón, la actividad respiratoria espontánea mejora la precarga y la postcarga cardíaca [86, 89, 101–110]. No obstante, al menos experimentalmente, la exposición prolongada a una vigorosa respiración espontánea en condiciones de empeoramiento puede estar asociada con efectos negativos [111].

El SRNI se puede administrar principalmente mediante dos sistemas diferentes, la VNI y la OAF. Durante ambas terapias se acondiciona el gas ofrecido al paciente mediante la humidificación activa que acondiciona el gas emitido por el dispositivo en temperatura y humedad óptimas a la fisiología corporal antes de llegar al paciente.

### **b) Ventilación Mecánica No Invasiva (VNI)**

La VNI consiste en aplicar presión a la vía aérea del paciente mediante un ventilador compuesto por válvulas tras las cuales transcurre el gas basándose en un algoritmo predefinido. El gas puede enriquecerse con oxígeno llegando a  $F_iO_2$  que van de 0,21 a 1. Dicho algoritmo, no solo se sincroniza con las fases inspiratoria y espiratoria del paciente sino que, además, los algoritmos más avanzados son capaces de compensar un nivel importante de fugas del sistema de hasta 65 a 150 l/min (de forma probada en estudios de banco de pruebas de hasta unos 40 l/min) [112]. Dicho gas sale del ventilador y mediante unas tubuladuras llega a la interfaz que se aplica al paciente (Figura 6).

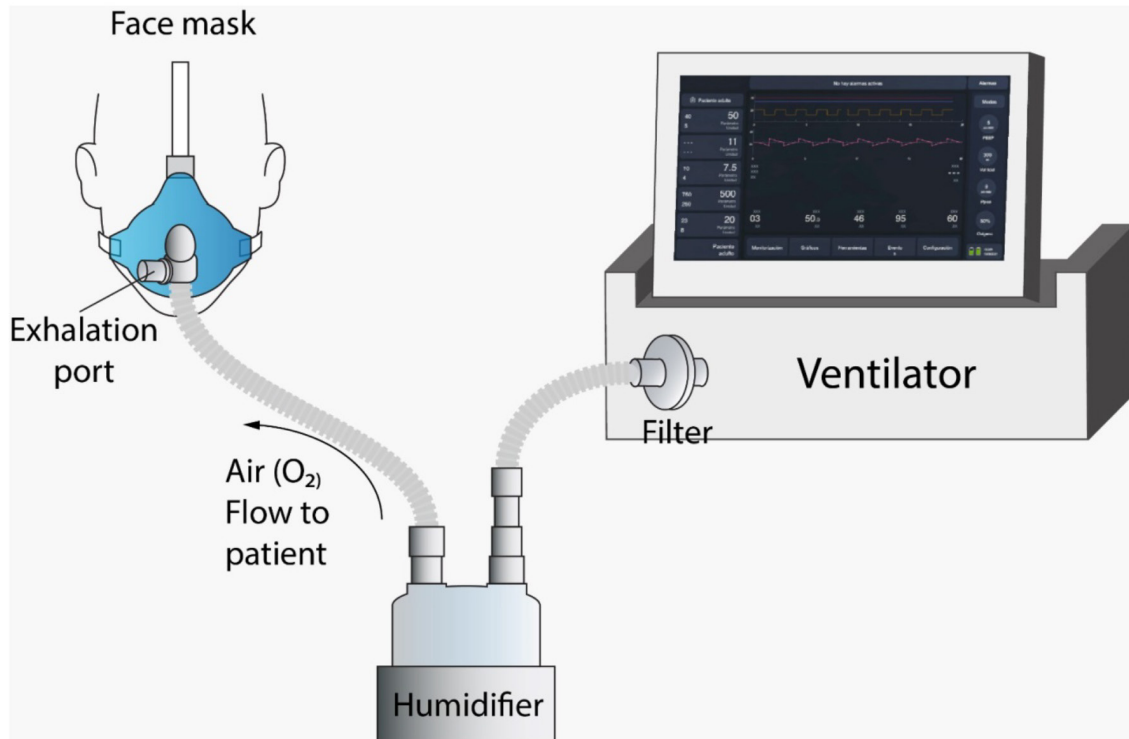


Figura 6: Esquema de montaje con tubuladura única para el uso de VNI que incluye un ventilador (dispositivo de control), un humidificador (ampliamente utilizado en estas terapias) y una interfaz nasobucal (la más utilizada en nuestro medio).

La interfaz de la VNI queda acoplada a la cara del paciente y entrega el flujo y la presión en la vía aérea superior con mínima invasividad. Estas interfaces pueden ser de varios tipos, aunque en el entorno de UCI las más aplicadas son: nasobucal (la más utilizada en nuestro medio), facial y *helmet* (o casco), aunque ésta última no suele aplicarse de forma rutinaria en nuestro país. La figura 7 muestra las diferentes interfaces utilizadas durante la terapia con VNI.

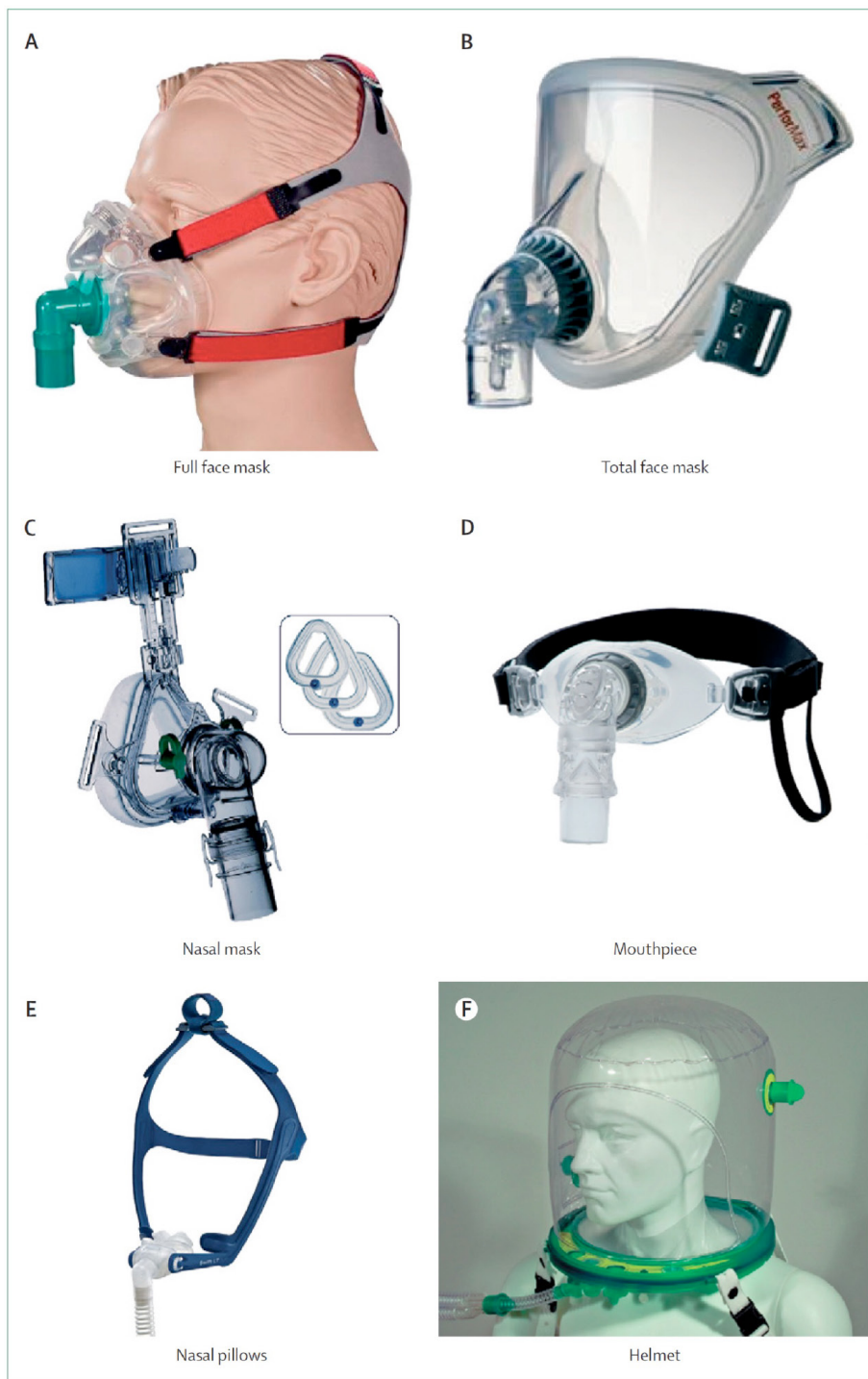


Figura 7: adaptado de Nava et al. [113]: Esquema de las diferentes interfaces utilizadas durante la VNI.

Las presiones administradas mediante la VNI se pueden pautar fundamentalmente de dos formas. La primera consiste en aplicar una presión PEEP durante todo el ciclo respiratorio (inspiración y espiración). A este modo se le llama CPAP (del inglés: *continuous positive airway pressure*). Este modo es especialmente importante durante la espiración ya que dicha presión disminuye la probabilidad de que alvéolos abiertos durante la fase inspiratoria se cierren durante la fase espiratoria. Esto evita el atelectrauma, optimizando la homogeneidad de la mecánica pulmonar al reclutar progresivamente los alvéolos colapsados. Sin embargo, el exceso de PEEP puede conducir a un estado de sobredistensión pulmonar provocando barotrauma y asociándose a una mayor afectación por volutrauma asociado a la caída de la complianza pulmonar. La segunda forma de pautar la presión administrada mediante VNI es el modo ventilatorio “presión soporte” (PS o también del inglés: *pressure support*). Esta modalidad añade al tratamiento ofrecido por la CPAP una presión positiva inspiratoria sincrónica con el paciente, lo que provoca una entrega de volumen de aire suplementaria a lo que el paciente haría espontáneamente, ayudándole durante la inspiración y reduciendo el trabajo respiratorio, así como aumentando la ventilación minuto del paciente [103].

### **c) Oxigenoterapia de Alto Flujo (OAF)**

La OAF consiste en aplicar un flujo continuo de gas de alto débito (definido como  $>15\text{ l/min}$ ) con una  $F_i\text{O}_2$  variable desde el 0,21 al 1. El gas se obtiene mediante un mezclador o *blender* que realiza la mezcla de oxígeno y aire para conseguir la  $F_i\text{O}_2$  deseada y una turbina para conseguir el flujo total; también se puede obtener mediante un ventilador con gases medicinales (aire y oxígeno) a alta presión con un regulador de presión y flujo (Figura 8). El gas ofrecido por el dispositivo se entrega al paciente mediante unas cánulas nasales de mayor calibre que se acoplan a cada una de las narinas [85].

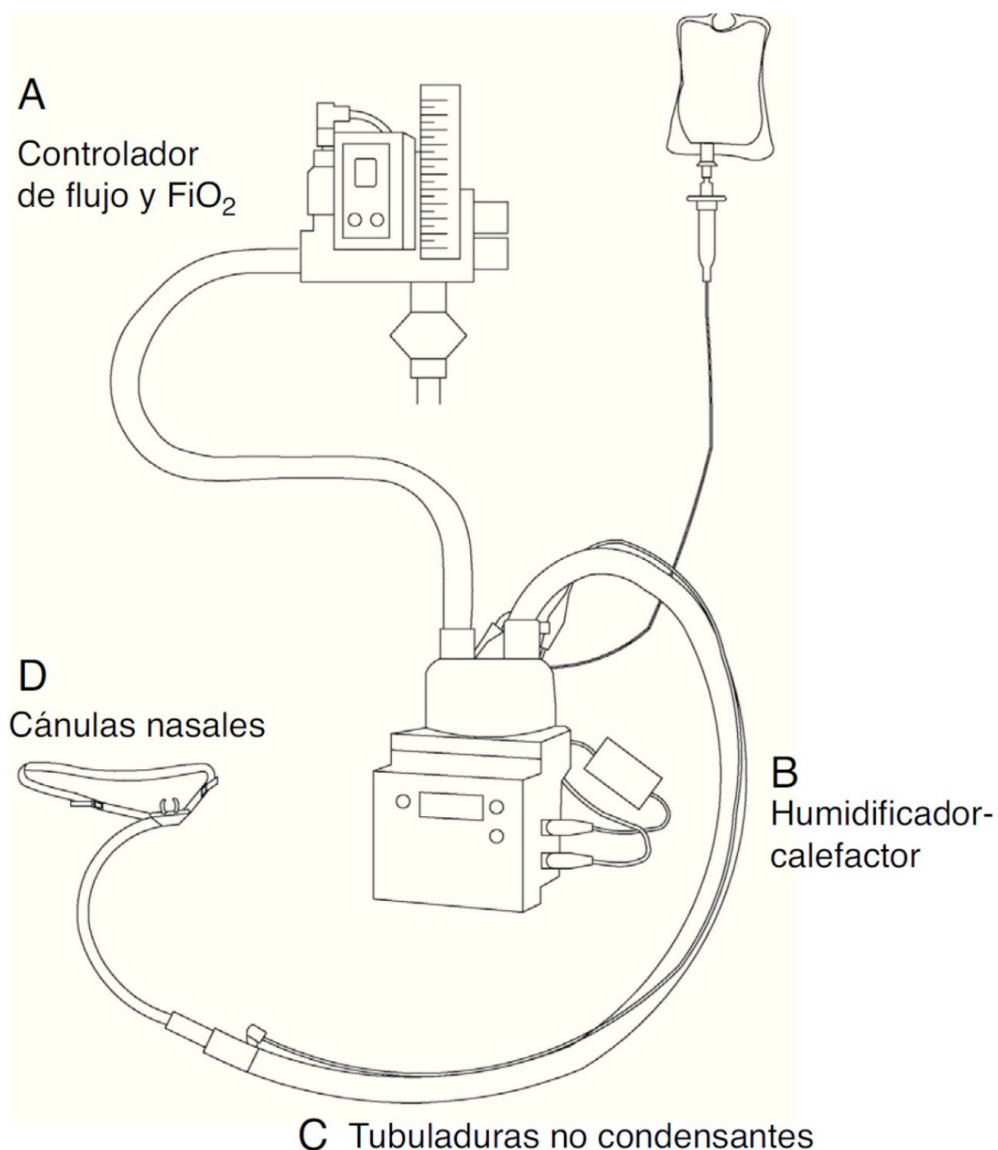


Figura 8: de Masclans et al. [85]: Esquema de montaje de la OAF. Nótese el uso de humidificador activo, indispensable para el uso de este tipo de terapia.

Los dispositivos utilizados actualmente permiten usualmente un flujo de 30 a 60 l/min, aunque ya hay versiones de OAF que permiten llegar a flujos más altos. Este tipo de dispositivo pretende ofrecer al paciente un flujo de gas suficiente para cubrir toda su demanda de flujo inspiratorio, de tal manera que la  $F_iO_2$  ofrecida al paciente es mucho más cercana a la real que estamos pautando respecto a la oxigenoterapia convencional mediante gafas nasales (ver la figura 9).

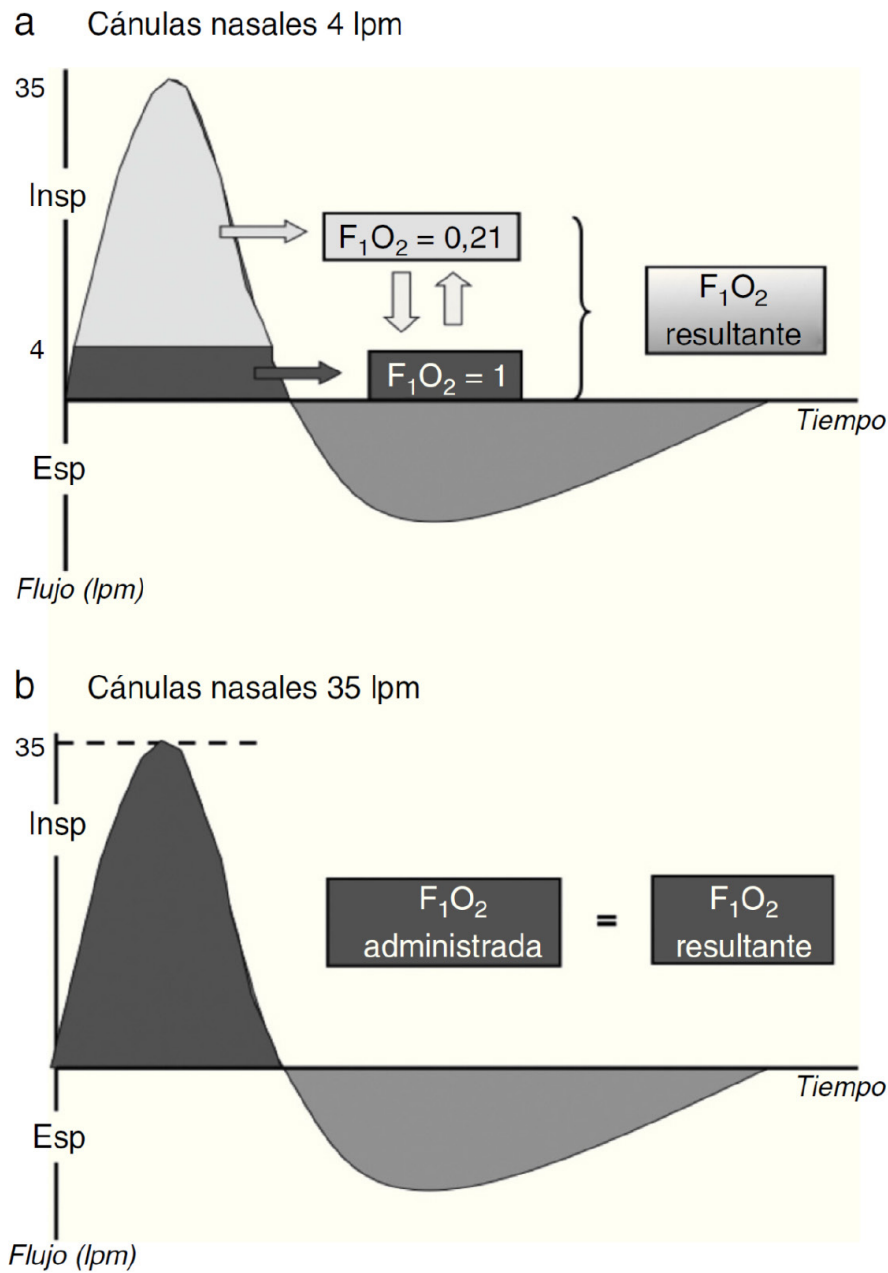
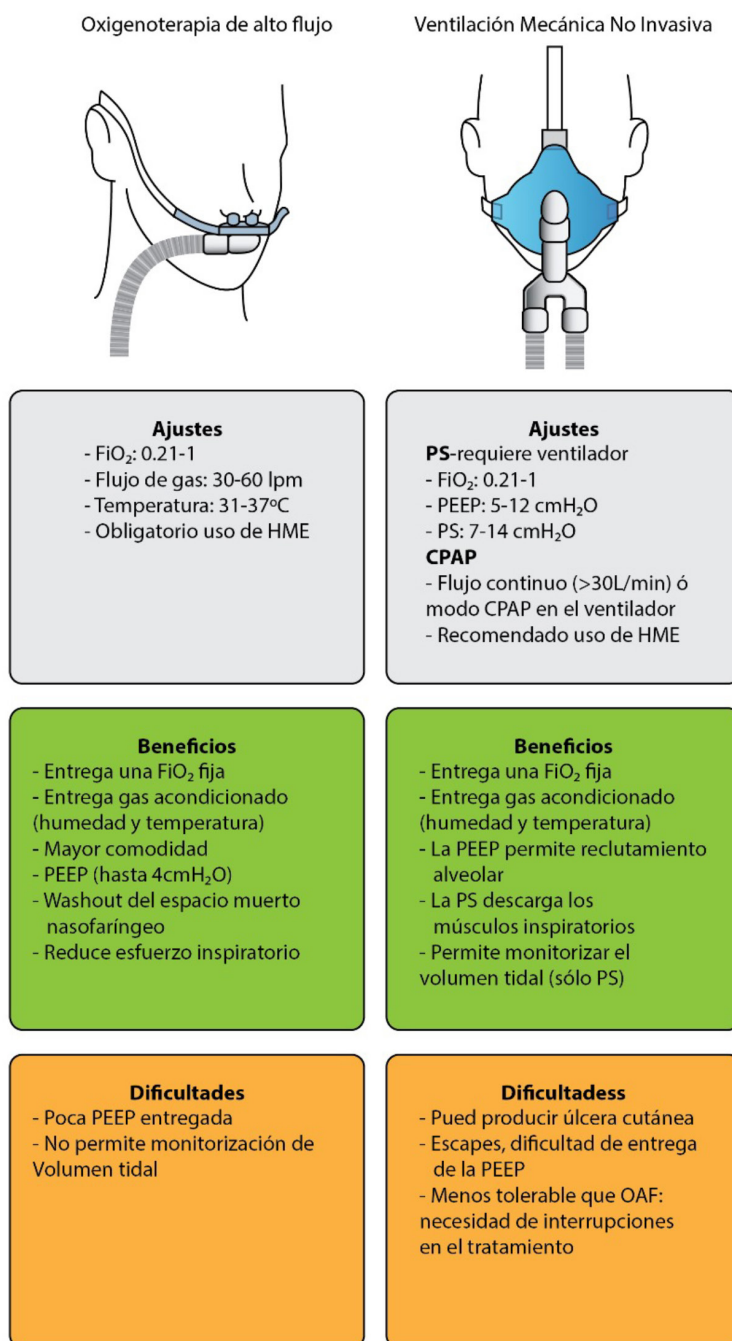


Figura 9: Dilución del oxígeno administrado usando un sistema de bajo flujo (a) vs. alto flujo (b) adaptado de Masclans et al. [85]

Por otro lado, la OAF permite un lavado de  $CO_2$  durante toda la fase espiratoria, lo que produce un descenso en el trabajo respiratorio del paciente y, además, ofrece algunos  $cmH_2O$  de PEEP, que podría contribuir al reclutamiento alveolar durante el uso de la terapia [80, 103, 114–120].

## d) Comparativa entre VNI y OAF

En la figura 10 se muestra un resumen de las diferentes características de cada SRNI (adaptado de Grieco et al. [103]).



PSV: presión soporte ventilación, CPAP: presión de vía aérea positiva continua, P<sub>L</sub>: presión transpulmonar, HME: intercambiador de calor y humedad

Figura 10: Comparativa entre OAF y VNI respecto a configuración, beneficios y desventajas durante el tratamiento de la IRAH (adaptado de Grieco et al. [103])

Las curvas de presión y flujo del sistema respiratorio, en boca de paciente, ofrecidas por ambas técnicas son distintas, así como su repercusión en la presión pleural y la presión transpulmonar. En la figura 11 se detalla un ejemplo terapéutico de cada técnica incluyendo la oxigenoterapia convencional a modo de comparativa.

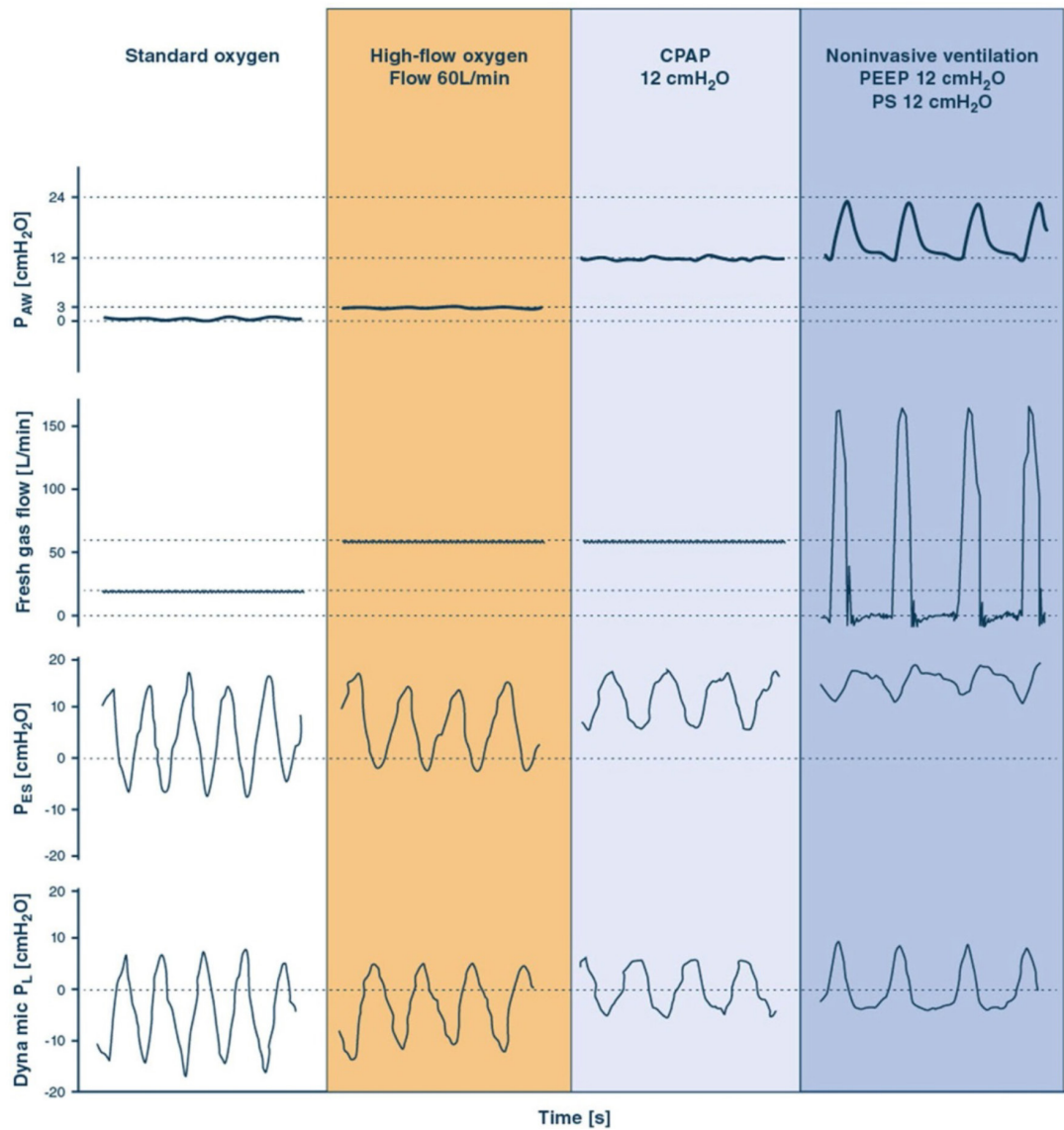


Figura 11: Esquema de las curvas de presión de vía aérea, flujo de gas, presión esofágica (como equivalente a la presión pleural) y presión transpulmonar dinámica de las diferentes técnicas usadas durante el SRNI [103]



## 1.5. Indicaciones de uso del SRNI

### a) Introducción

La VNI y la OAF en comparación con la oxigenoterapia convencional, han demostrado ser capaces de prevenir la IOT en pacientes con hipoxemia leve [101, 121]. Sin embargo, el papel de las estrategias de SRNI en pacientes con hipoxemia moderada a grave sigue siendo poco claro. Los resultados clínicos mejoran cuando el SRNI permite evitar exitosamente la IOT. Sin embargo, si esta se requiere después de un intento fallido de SRNI (fracaso), la mortalidad aumenta, posiblemente debido a la exposición prolongada de los pulmones lesionados al daño adicional causado por el esfuerzo respiratorio aumentado [122–125]. Debido a la falta de identificación de las características específicas que permitan diferenciar a los pacientes respondedores o no respondedores a un SRNI, las pautas actuales de práctica clínica no proporcionan recomendaciones claras en cuanto al papel de estas estrategias en la IRAH [126, 127]. A pesar de la incertidumbre en torno a su efectividad, el SRNI se utiliza con frecuencia con la esperanza de reducir la necesidad de IOT [111].

### b) VNI

La VNI ha demostrado una mejoría de la supervivencia de los pacientes afectados por edema agudo de pulmón (EAP) y descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), además de una posible mejora en los pacientes con índice de masa corporal elevado [128–138]. En cambio, durante el tratamiento de la IRAH fuera de estas indicaciones, los diferentes estudios han arrojado resultados contradictorios [139].

Meduri et al. [140] en 1997 fueron los primeros en describir un uso exitoso en tales pacientes, pero en otro estudio años después, el mismo grupo de investigación no objetivó beneficio de la VNI en comparación con la oxigenoterapia convencional en los pacientes con IRAH [141]. Los autores concluyeron que la IRAH responde de manera deficiente a la VNI.

Por otro lado, Antonelli et al. [102] en 1998 asignaron al azar a sesenta y cuatro pacientes con IRAH a recibir VNI o IOT inmediata. Las mejoras en la oxigenación fueron similares en ambos grupos y solo el 31% de los pacientes tratados con VNI requirieron intubación. Los pacientes tratados con VNI tuvieron significativamente menos complicaciones sépticas como neumonía o sinusitis (3% vs. 31%) y hubo tendencia hacia una disminución de la mortalidad y la duración de la estancia en la UCI (27% vs. 45% y 9 vs. 15 días, respec-

tivamente) en comparación con los controles intubados. En el año 2000, se publicó otro ensayo clínico aleatorizado y controlado en sesenta y un pacientes con diversas formas de IRAH que encontró una tasa de intubación significativamente reducida cuando los pacientes fueron tratados con VNI en comparación con la terapia convencional (7.5 vs. 22.6 intubaciones por cada 100 días en la UCI); sin embargo, las tasas de mortalidad no fueron significativamente diferentes [142].

Un poco más tarde, en el 2003, Ferrer et al. [143] aleatorizaron a pacientes con hipoxemia grave (definida como una  $\text{PaO}_2$  inferior a 60 mmHg o una saturación de oxígeno arterial ( $\text{SatO}_2$ ) inferior al 90% con un  $\text{F}_i\text{O}_2$  del 50% durante al menos 6 a 8 horas) a recibir VNI u oxigenoterapia convencional. La tasa de intubación se redujo del 52% al 25% y tanto la mortalidad en la UCI (39% vs. 18%) como la mortalidad a los 90 días fueron menores en el grupo de VNI.

Dada la importante variabilidad en los resultados asociados al uso de la VNI en la IRAH se realizaron también numerosos meta análisis [101, 138, 144].

En el meta análisis realizado por Cabrini et al. en 2015 [138] donde se analizaron 68 estudios, destaca el beneficio del uso de la VNI durante la IRAH en los pacientes con EPOC, insuficiencia cardíaca y en el periodo postoperatorio y, además, en los pacientes con IRAH sin otras comorbilidades asociadas.

En el meta análisis de Ferreyro et al. [101] del 2020 se analizaron 25 estudios clínicos aleatorizados comparando la oxigenoterapia convencional, la VNI realizada con interfaz nasobucal, la VNI realizada con interfaz casco y la OAF. En esta publicación destacaba la reducción de la mortalidad más significativa con la VNI realizada con casco, así como la reducción en la tasa de necesidad de IOT.

En el 2021, Sakuraya et al. [145] realizaron un meta análisis en el que incluyeron 25 estudios clínicos aleatorizados y se halló que el uso de la VNI en la IRAH disminuía la probabilidad de muerte comparada con la oxigenoterapia convencional, sobre todo cuando se usaba en modo CPAP.

Ruzsics et al. [144] en el 2022 realizaron otro meta análisis que mostró una tendencia en la reducción de la mortalidad en los pacientes con neumonía tratados con VNI vs. Oxigenoterapia convencional, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativa excepto en el subgrupo de pacientes con EPOC que presentaban IRAH, en los que sí se objetivó.

En el meta análisis realizado en el año 2023 por Pitre et al. [146] se llevó a cabo una revisión sistemática de 36 ensayos clínicos, con la participación de 7046 pacientes, y evaluó la mortalidad en la UCI y en el hospital. Los hallazgos indicaron que la CPAP aplicada con interfaz casco podría reducir la mortalidad en comparación con la oxigenoterapia convencional.

### c) OAF

La OAF se ha mostrado especialmente útil en pacientes con  $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$  inferior a 200 y en pacientes hematológicos con IRAH [147, 148].

En 2015, Frat et al. [148] en el estudio FLORALI, multicéntrico francés que comparaba OAF contra oxigenoterapia convencional y VNI, demostraron que los pacientes con IRAH grave tratados con OAF tenían un menor riesgo de IOT en comparación con aquellos que recibían VNI con mascarilla facial. Estos resultados pueden deberse, al menos en parte, a la mayor comodidad del dispositivo y al mayor alivio de la disnea producidos por la OAF en comparación con la VNI [148]. Además, en los pacientes inmunocomprometidos la OAF demostró una mejora de la mortalidad en comparación con la VNI [147].

Schibler et al. [149] llevaron a cabo un análisis retrospectivo de cinco años que mostró una reducción significativa en la necesidad de IOT en niños con bronquiolitis viral tratados con OAF en una UCI pediátrica.

Por otro lado, un ensayo aleatorizado que comparó la OAF con oxigenoterapia convencional y sesiones intermitentes de VNI con interfaz facial no mostró diferencias en la tasa de IOT en la población en general, pero sí una reducción en el subgrupo de pacientes con  $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 \leq 200$  mmHg tratados con OAF [148].

En cuanto al riesgo de lesión pulmonar autoinflingida por el paciente (P-SILI, del inglés: *patient selft inflicted lung injury*), datos fisiológicos demostraron que la OAF podría ser más protectora para el pulmón en comparación con el oxígeno estándar, al favorecer una distribución más homogénea del volumen corriente [150]. Además, también se demostró que la OAF provoca cierto grado de reclutamiento alveolar posiblemente debido al efecto PEEP, lo que potencialmente reduce la relación entre el volumen corriente y la capacidad residual funcional (*lung strain* en inglés, un determinante importante de la VILI) [150]. Es importante destacar que durante la OAF, este fenómeno se consigue sin aumentar considerablemente el riesgo de barotrauma ya que no se aumenta tanto la presión transpulmonar

durante la inspiración activa al no añadir presión de vía aérea suplementaria como ocurre con la PS de la VNI [103].

Por otro lado, existen algunas evidencias de que el uso de la OAF puede retrasar la IOT. Un estudio retrospectivo evaluó la mortalidad en función del momento de la intubación después del fracaso de la OAF [151]. Los pacientes intubados en las primeras 48 horas (IOT temprana) tras el fracaso de la OAF tuvieron una menor mortalidad en UCI (39% vs. 67%;  $p = 0.001$ ) que aquellos intubados tras más de 48 horas de uso de la OAF (IOT tardía). Se observó una asociación similar con el éxito de la extubación, el destete del ventilador y los días sin ventilador. Cabe destacar que los pacientes en el grupo de IOT temprana fueron intubados, en promedio, 10 horas después de iniciar la OAF, mientras que los del grupo de IOT tardía fueron intubados, en promedio, 126 horas, más de 5 días, después de comenzar la OAF. Por lo tanto, este estudio realmente comparó la IOT temprana con la “muy tardía” en lugar de la IOT tardía. Sin embargo, el análisis posterior al estudio FLORALI, en el que se analizaron pacientes fundamentalmente inmunocomprometidos, no demostró este posible perjuicio de la OAF en el retraso de la IOT, ya que no se demostró una asociación entre el momento de la IOT y la mortalidad [152]. Estos estudios que evalúan el riesgo de la IOT tardía presentan resultados contradictorios, pero, en cualquier caso, ninguno presenta un aumento de la mortalidad ni en la duración de la estancia en UCI ni hospitalaria con OAF.

En un meta análisis realizado por Rochweg et al. en el 2019 [121], en el que se comparaba la OAF con la oxigenoterapia convencional, se observó que la OAF puede reducir la necesidad de IOT con una estimación de la reducción absoluta del 4,4% (número necesario a tratar o NNT = 23). Además, los resultados sugieren un efecto mínimo sobre la mejoría de la disnea o el confort, pero con menor tasa de complicaciones asociadas a la OAF en comparación con la VNI.

Según otro estudio de Rochweg et al. [79] en comparación con la oxigenoterapia convencional, el uso de OAF disminuyó la necesidad de IOT con un riesgo relativo (RR) de 0.85 (0.74–0.99). En la figura 12 se muestran los diagramas de riesgo relativo para mortalidad y necesidad para intubación.

Así pues, tras todo lo anteriormente expuesto, la OAF ha sido recomendada como primera línea de tratamiento en lugar de la oxigenoterapia convencional en la IRAH [79].

Aunque las complicaciones descritas durante la terapia con OAF son muy pocas y el confort de los pacientes suele ser la norma, en la Tabla 1 se describen las complicaciones de la OAF respecto a la oxigenoterapia convencional.

Complicaciones halladas en los estudios incluidos en Rochwerg et al. [121]

	OAF	Estándar O <sub>2</sub>
Makdee et al. [153]	(n = 63)	(n = 65)
Malestar torácico y cervical	2	0
Sensación de calor	4	0
Jones et al. [154]	(n = 165)	(n = 138)
Apnea	0	1
Bajada de GCS de 2 o más puntos	1	6
Caída de GCS debido a retención de CO <sub>2</sub>	0	3
Rittayamai et al. [155]	(n = 20)	(n = 20)
Olor desagradable	1	0
Temperatura demasiado caliente	1	0
Molestia en el pecho	1	0
Frat et al. [148]	(n = 106)	(n = 94)
Arritmia cardíaca	11	16
Shock séptico	19	26
Parada cardiorrespiratoria	5	7
Neumonía nosocomial	4	8
Azoulay et al. [156]	(n = 388)	(n = 388)
Infección adquirida en UCI	39	41

GCS: Escala de Coma de Glasgow. Makdee et al. [153] incluyeron aspiración y ulceración nasal, pero no se produjeron eventos en ninguno de los grupos. Jones et al. [154] incluyeron neumotórax, enfisema subcutáneo y llagas por presión nasal, pero no se produjeron eventos en ninguno de los grupos.

**Tabla 1:** adaptada de Rochwerg et al. [121][80]: Complicaciones descritas en los estudios del meta análisis.

Por último, a nivel de la evaluación de la tolerancia de la OAF, en el meta análisis ya citado realizado en el año 2023 por Pitre et al. [146] sobre SRNI se evaluó, además de la mortalidad, el nivel de comodidad de diversos tipos de SRNI así como de interfaces. Respecto a este punto, la oxigenoterapia convencional y la OAF fueron mejor toleradas que la VNI en general a través de diversas interfaces.

En la Figura 12 se muestran los riesgos relativos asociados a mortalidad en UCI y a intubación según la comparativa de diferentes formas de SRNI.

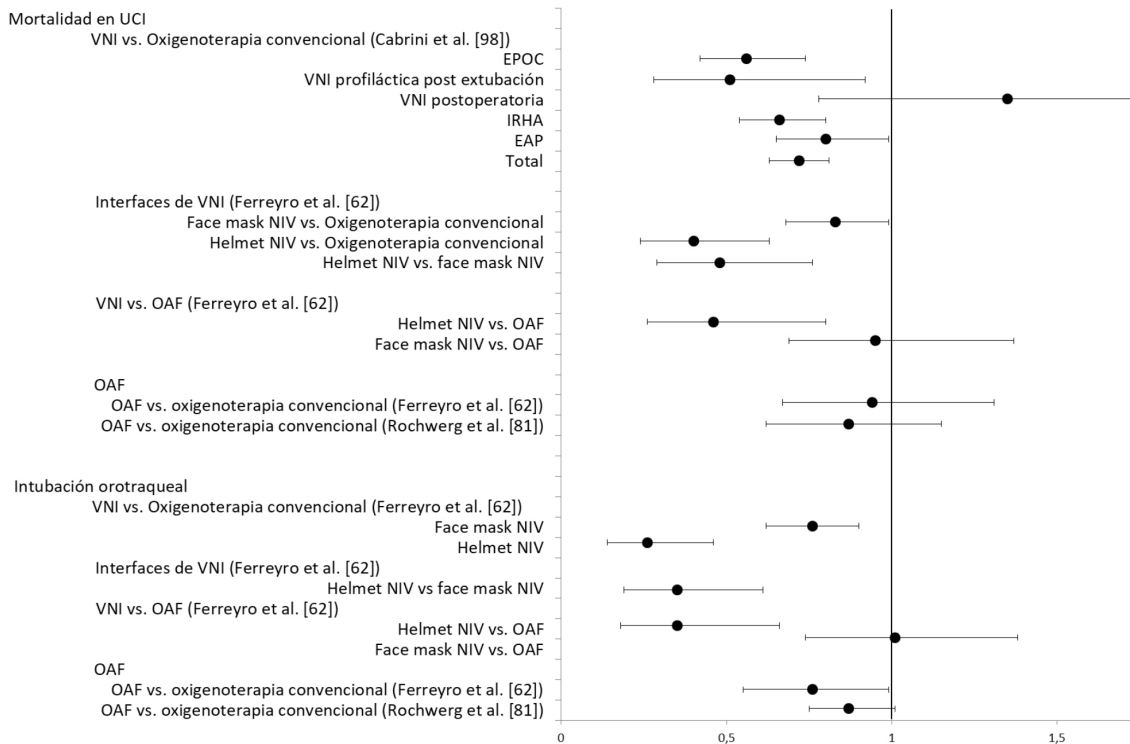


Figura 12: Riesgo relativo asociado a mortalidad en UCI y a intubación orotraqueal según la comparativa de diferentes formas de SRNI. Extraído de Cabrini et al. [138], Ferreyro et al. [101] y de Rochweg et al. [121].

En resumen, en la literatura se describe que todos los dispositivos de SRNI han demostrado disminuir potencialmente el riesgo de IOT en pacientes con IRAH de manera más efectiva que la oxigenoterapia convencional, al menos entre pacientes con una IRAH leve a moderada y en ausencia de condiciones de agravamiento asociadas como el fallo orgánico grave o la situación de shock hemodinámico. Sin embargo, las evidencias actuales sobre el beneficio del SRNI para formas más graves de IRAH (con relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 150\text{mmHg}$ ) son menos claras, con algunos datos que sugieren posibles riesgos asociados con la VNI con mascarilla facial [157]. Además, existen importantes incertidumbres en torno a preguntas como cuándo utilizar el SRNI, qué dispositivo utilizar o cuáles son los factores de riesgo asociados con el fracaso y cómo monitorizarlo a los pacientes con IRAH.

#### d) Uso de SRNI en situación de pandemia por COVID-19

Durante la pandemia por COVID-19 las técnicas de SRNI han sido de gran utilidad tanto por el soporte respiratorio inicial de la IRAH, como para conseguir tiempo logístico para ofrecer la VMI a aquellos pacientes que la necesitaban con más prioridad. Además, durante la pandemia se aplicaron estrategias no descritas previamente como el uso del SRNI combinado con el decúbito prono [158].

En este contexto, un estudio realizado en Cataluña durante la pandemia, que incluyó 26 UCIs diferentes y un total de 1703 pacientes analizados [159], describió la OAF como el mejor SRNI comparado con oxigenoterapia convencional y la VNI en términos de supervivencia. Por este motivo, la OAF ha sido descrita por ser especialmente útil como tratamiento inicial [159]. Algunos estudios han demostrado que la CPAP y la OAF son más efectivas para disminuir el riesgo de IOT que la oxigenoterapia convencional [160, 161]. Sin embargo, no se ha observado ningún efecto significativo de la OAF en la duración de la estancia en la UCI en comparación con la oxigenoterapia convencional [159].

En un meta análisis realizado por Yang et al. en 2023 [162] se analizaron 9 estudios aleatorizados en los que 1480 pacientes recibieron OAF. Los resultados objetivaron que la OAF reducía la tasa de intubación en comparación con la oxigenoterapia convencional (OR 0.44 (0.28-0.71),  $p=0.001$ ), que disminuía la mortalidad en UCI (OR 0.54 (0.30-0.97),  $p=0.04$ ) y los días libres de VMI (2.58 (1.70-3.45),  $p<0.001$ ) a los 28 días. En contraposición, el estudio SOHO-COVID por el grupo de Frat et al. [163] no halló diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes tratados con oxigenoterapia convencional vs. OAF.

Por otro lado, en los pacientes que requirieron VMI, el retraso en la intubación desde el primer SRNI utilizado se asoció con un aumento en la mortalidad hospitalaria y peores secuelas pulmonares [164]. Por este motivo, la utilización de índices pronósticos que indiquen la necesidad de intubación de los pacientes con SRNI son importantes de cara a no aumentar el tiempo hasta la intubación. El índice ROX  $>3.0$  a las 2, 6 y 12 horas después de iniciar la OAF tuvo una sensibilidad del 85.3% para identificar el éxito posterior de la misma [165].

Respecto a la comparación entre la OAF y la VNI en estos pacientes, se han obtenido pocas conclusiones. En el meta análisis realizado por Weerakkody et al. [166], se analizaron en total 29 artículos en los que se usó CPAP, 6 en los que se usó VNI y 23 en los que se usó OAF. Además 17 estudios analizaban 2 modalidades de SRNI y otros 17 estudios, 3 modalidades de SRNI (OAF + VNI + CPAP). Aunque se informaran del uso de varias terapias de SRNI, rara vez se especificaban datos clínicos o gasométricos de los pacientes, ya que el objetivo de estos estudios no era el análisis de los cambios de terapias, si no el uso inicial. Los resultados fueron variables, pero la mayoría de los estudios revelaron una duración más corta de la VNI en aquellos pacientes que fracasaron estando en tratamiento con VNI respecto a los que no fracasaron (resultado de muerte o escalada a VMI, dependiendo de si se establecía limitación de esfuerzo terapéutico). En general, la supervivencia de los pacientes en los que se utilizaron terapias de SRNI fue del 66,3%.

En el ensayo clínico aleatorizado italiano de Grieco et al.[167] se compararon OAF con VNI en 109 pacientes; aunque la diferencia en el número mediano de días sin soporte respiratorio no fue estadísticamente significativa, la tasa de IOT fue significativamente menor en el grupo de VNI (30%) en comparación con aquellos asignados al grupo de OAF (51%), con más días sin VMI. La mortalidad hospitalaria fue similar entre los grupos. El estudio Recovery-RS [161] en el Reino Unido fue un ensayo clínico de tres brazos con 1.272 pacientes asignados al azar para recibir CPAP, OAF o terapia de oxígeno convencional. La necesidad de IOT o mortalidad dentro de los 30 días fue significativamente menor en aquellos que recibieron CPAP (36,3%) en comparación con la terapia de oxígeno convencional (44,4%) sin diferencias entre OAF (44,4%) y terapia de oxígeno convencional (45,1%). Las tasas de mortalidad fueron del 13,9% para CPAP y del 6,5% para OAF. La supervivencia global (que va desde la supervivencia en la UCI hasta la supervivencia a los 60 días e incluían los pacientes no candidatos a intubación) fue del 64,1%. La supervivencia fue similar con todas las modalidades individuales: 70% (53–81) para OAF solo, 69% (63–87) para CPAP solo y 62% (28–75) para VNI solo (sin CPAP).

#### **e) Uso combinado de VNI y OAF**

Durante el tratamiento de los pacientes con IRAH, la gravedad de la enfermedad de base es variable a lo largo del tiempo y, por tanto, también lo es el soporte vital administrado que debe adaptarse a la progresión de la enfermedad. En la práctica clínica habitual, la gradación de menor a mayor soporte respiratorio es la oxigenoterapia convencional, el SRNI y, por último, la VMI. Durante la mejoría de los pacientes se produce también una desescalada terapéutica en el orden inverso. Aunque esta secuencia está bien aceptada y el uso de la misma tiene su base en la intensidad del soporte respiratorio ofrecido al paciente, en la escalada terapéutica del uso del SRNI se presentan varias incógnitas, como hemos podido ver anteriormente. Una de las incógnitas menos exploradas ha sido relativa al uso combinado de los diferentes tipos de SRNI (secuencialidad, primer SRNI a utilizar, descanso, escalada terapéutica, entre otras). En este sentido, en el momento actual existe muy poca evidencia en la literatura del impacto de los cambios de estrategia del SRNI en los pacientes con IRAH.

Frat et al. [168] en el 2015 realizaron un estudio prospectivo observacional en la UCI de 12 camas del Hospital Universitario de Poitiers (Francia). El objetivo del estudio residía en ver la eficacia de realizar descansos con OAF durante el tratamiento con VNI en la IRAH. Todos los sujetos con una  $PaO_2/F_iO_2 < 300$  mmHg con oxígeno estándar a través de una mascarilla y una frecuencia respiratoria  $> 30$  respiraciones/minuto o signos de



disnea, fueron incluidos. Inicialmente, los pacientes estaban tratados con oxigenoterapia convencional y, posteriormente, se realizaba un tratamiento secuencial combinando 2h de OAF con 1h de VNI hasta completar 16h de OAF y 8h de VNI. Se estudiaron, en total, 28 pacientes con IRAH, incluyendo a 23 (82%) con SDRA. En comparación con la terapia de oxígeno estándar inicial, la PaO<sub>2</sub> aumentó significativamente de 83 (68-97) mmHg a 108 (83-140) mmHg con OAF y a 125 (97-200) mmHg con VNI ( $p < 0,01$ ), mientras que la frecuencia respiratoria disminuyó significativamente con ambas terapias (OAF y VNI) respecto a oxigenoterapia convencional. La OAF fue significativamente mejor tolerada que la VNI. Los sujetos no intubados recibieron OAF durante un total de 75 (27-127) horas y VNI durante un total de 23 (8-31) horas. La intubación fue necesaria en 10 de los 28 sujetos (36%), incluyendo a 8 de los 23 sujetos con SDRA (35%). Después de iniciar la primera secuencia de OAF, una frecuencia respiratoria  $> 30$  respiraciones/minuto fue un factor temprano asociado con la IOT.

En otro estudio realizado por Wang et al. [169] se incluyeron 29 pacientes con criterios de weaning difícil en sus primeras 48h postextubación. A estos pacientes se les aplicó alternativamente SRNI con OAF y con VNI alternados cada 60 minutos sin encontrar diferencias estadísticas entre la señal eléctrica diafragmática (EMGdi) y la integral de la curva de presión transdiafragmática en relación con el tiempo (PTPdi, del inglés: *pressure time product*). Esto indica que no hubo una diferencia significativa en el impulso respiratorio (o en inglés: *drive* respiratorio) ni en el esfuerzo respiratorio entre ambas técnicas. Por otro lado, el cambio de terapia entre OAF y VNI fue muy bien tolerado clínicamente en estos pacientes. Dada la naturaleza del estudio, no se estudiaron otros resultados como el fracaso de las terapias de SRNI ni la mortalidad.

Otro estudio realizado por Arunachala et al. [170] que fue diseñado para analizar la eficacia de OAF frente a VNI en el manejo del SDRA por COVID-19, también incluía un análisis relacionado con los cambios de SRNI. En este estudio se reclutaron 88 pacientes con COVID-19 y SDRA moderado. Un total de 37 pacientes utilizaron inicialmente OAF y 51 utilizaron VNI. Los pacientes en el grupo de OAF permanecieron ligeramente, pero no significativamente, más tiempo en la UCI en comparación con los que usaron VNI (OAF vs. VNI: 8.00 (4.0-12.0) días vs. 7.00 (2.0-12.0) días;  $p = 0.055$ ). Las tasas de intubación, complicaciones y mortalidad fueron similares en ambos grupos. Un 5,8% de los pacientes que iniciaron SRNI con OAF cambiaron a VNI mientras que el 37,8% de los que empezaron con VNI cambiaron a OAF. La resolución de la alcalosis respiratoria fue mejor con VNI. El estudio concluyó que en pacientes con neumonía por COVID-19 y SDRA moderado, la duración del tratamiento en la UCI, la tasa de IOT y la mortalidad

no diferían significativamente entre el uso de OAF o VNI como SRNI, pero se hizo poca alusión a los resultados asociados a los cambios de estrategia de SRNI.

Recientemente, el equipo de Coudroy et al. se ha propuesto la realización de un estudio en el que se evaluará, en términos de mortalidad, el uso de OAF en monoterapia vs el uso de OAF apoyado de la VNI en los pacientes inmunocomprometidos [171] (trial registration number: NCT02978300). Pese a esto, todavía no existen resultados preliminares.

Así pues, aunque se ha reportado el uso combinado de las estrategias de SRNI en la literatura, este queda restringido al uso de OAF como estrategia de descanso durante el tratamiento con VNI en pacientes con IRAH, o en el periodo posextubación de los pacientes en weaning difícil. En ningún estudio se ha analizado el impacto de la alternancia de estas técnicas en el fracaso de las mismas o en la mortalidad de los pacientes. En este sentido, queda por resolver si el uso combinado de las estrategias de SRNI, VNI y OAF podría tener un impacto en el pronóstico de los pacientes con IRAH moderada-grave.

En esta tesis doctoral se pretende analizar el impacto del cambio de estrategias de SRNI (OAF y VNI) en los pacientes con IRAH y en la subpoblación de pacientes con COVID-19.



HIPÓTESIS



## 2. HIPÓTESIS

---

Los cambios de terapias de SRNI durante la IRAH son frecuentes y pueden corresponder a usos terapéuticos opuestos (escalada vs. desescalada). Por este motivo, una monitorización inadecuada de las terapias de SRNI podría asociarse a peor pronóstico.





## OBJETIVOS





## 3. OBJETIVOS

---

### 3.1. Objetivos generales

Describir el uso combinado de las técnicas de SRNI (VNI y OAF) en la IRAH de origen respiratorio, determinar los motivos del cambio y el impacto pronóstico (en el fracaso de las técnicas y en la mortalidad).

### 3.2. Objetivos del trabajo 1

#### a) Objetivo principal

Describir el patrón detallado y los motivos del cambio de estrategia de SRNI durante la IRAH de causa respiratoria en la población general.

#### b) Objetivos secundarios

Evaluar el impacto en mortalidad de cambios de SRNI específicos (prueba de VNI programada o no) durante la IRAH de causa respiratoria en la población general.

### 3.3. Objetivos del trabajo 2

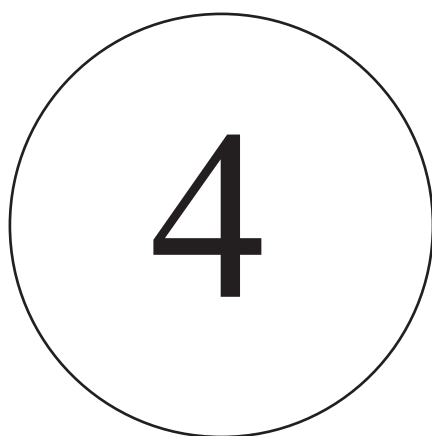
#### a) Objetivo principal

Describir la tasa de fracaso del SRNI inicialmente elegido durante la IRAH en pacientes afectados por COVID-19, así como la tasa de fracaso derivada del cambio de estrategia de SRNI.

#### b) Objetivos secundarios

En los mismos pacientes, evaluar la tasa de mortalidad y los días de estancia en UCI según el SRNI utilizado inicialmente y sus cambios consecutivos.





## MÉTODOS



## 4. MÉTODOS

La metodología utilizada para la realización de los trabajos, así como el análisis estadístico que conforman la presente tesis doctoral, queda detallada en ambos manuscritos, por lo que en este apartado se detallan las generalidades de ambos trabajos.

### 4.1. Diseños de los estudios y población estudiada

Ambos estudios son observacionales y retrospectivos en los que se incluyeron pacientes admitidos en UCI por IRAH de causa respiratoria. En el primer trabajo se incluyeron pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital del Mar (Barcelona) en el periodo comprendido entre enero de 2017 y diciembre de 2018 (ambos meses incluidos), previo a la pandemia por COVID-19. Los pacientes menores de 18 años o con IRAH causada por una afección cardíaca o con acidosis respiratoria fueron excluidos del análisis. Los datos fueron extraídos manualmente del sistema informático del hospital y fueron organizados en una base de datos estructurada. En el segundo trabajo se utilizaron datos de los pacientes con IRAH por COVID-19 incluidos en el registro nacional de la sociedad española de medicina intensiva, crítica y unidades coronarias (SEMICYUC) COVID-19 durante el periodo comprendido entre el 1 de febrero de 2020 y el 1 de junio de 2021. En dicho registro participaron 73 UCIs Españolas y se registraron datos demográficos, de SRNI, gasométricos, analíticos y de días de estancia en UCI y Hospital y la mortalidad en UCI y Hospital.

### 4.2. Uso combinado del SRNI

Los pacientes en ambos estudios fueron clasificados según la primera estrategia de SRNI que habían recibido y fueron clasificados secuencialmente según el cambio en SRNI realizado. Así pues, se definieron dos grandes grupos a estudio: 1) cambio de OAF a VNI y 2) cambio de VNI a OAF. En el primer trabajo, además, se pudo ahondar en el estudio de ambos subgrupos como se describe a continuación.

#### a) Cambio de OAF a VNI: NIV-trial like vs. no NIV-trial like

En el primer trabajo, en el subgrupo de pacientes que había cambiado de OAF a VNI, se compararon aquellos pacientes en los que se consideró que habían realizado una estrategia de cambio de SRNI controlado mediante un trial de VNI con los que no lo habían realizado. En este sentido, dada la naturaleza retrospectiva del estudio y la no realización sistemática

del trial de VNI en la Unidad donde se incluyeron a los pacientes, estos fueron clasificados en un grupo u otro según si cumplían o no ciertos criterios. Así pues, se utilizaron datos clínicos de las primeras 6 horas tras el inicio de la VNI para evaluar la mejoría o el empeoramiento (no mejoría) clínico. Se consideraron como pacientes ventilados bajo una estrategia controlada (NIV-trial like) tanto aquellos que mostraron mejoría clínica durante este período como aquellos que experimentaron deterioro clínico y requirieron IOT. También se incluyeron en el grupo NIV-trial like a los pacientes en los que en la historia clínica quedaba reflejada la realización de la prueba como tal, independientemente del resultado de la misma. En cambio, se consideraron como pacientes ventilados bajo una estrategia no controlada (non NIV-trial like) a aquellos pacientes que presentaron deterioro clínico, pero no fueron intubados. En la figura 13 se detalla el flowchart de clasificación del NIV-trial like utilizado en el primer trabajo.

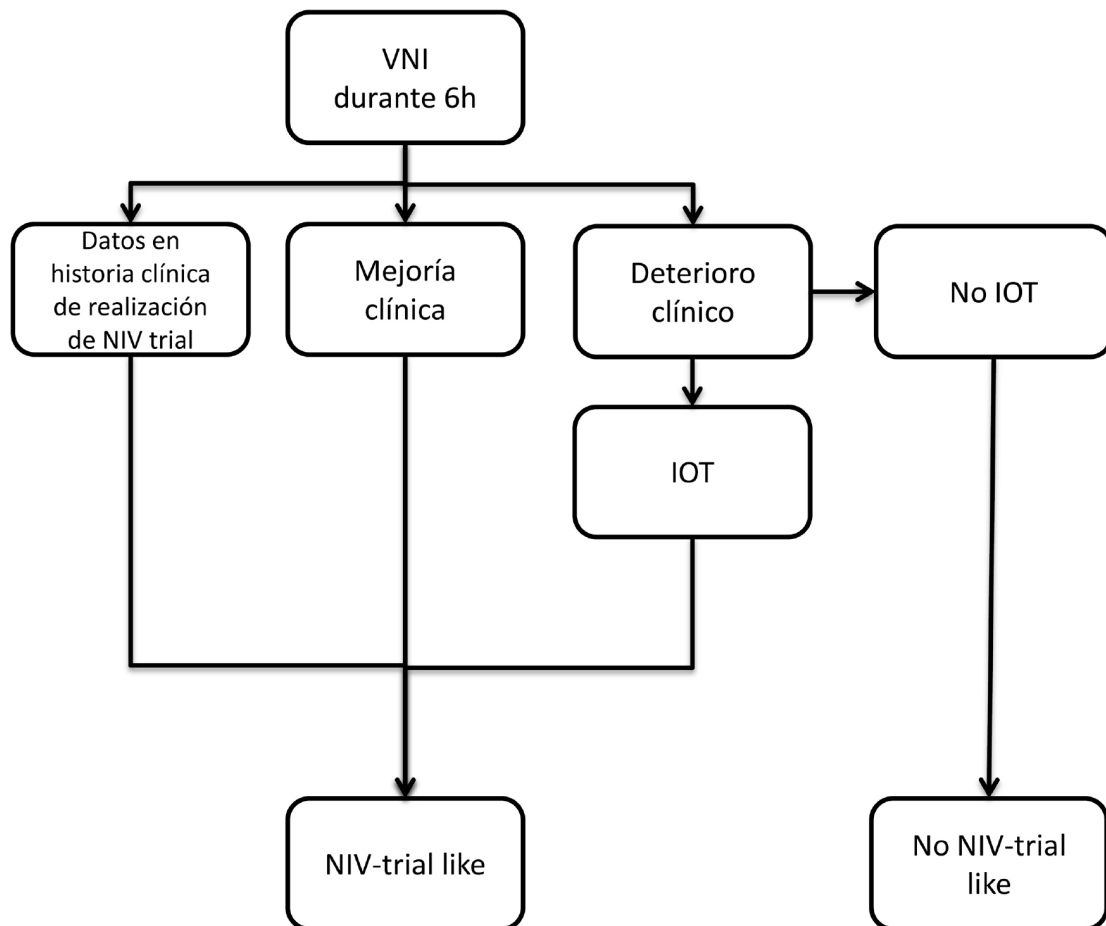


Figura 13: Flowchart de clasificación de NIV-trial like.

Se consideró que un paciente había presentado un deterioro clínico en este periodo de tiempo cuando se observaba desde el inicio de la técnica de VNI y durante las siguientes 6 horas un empeoramiento del 5% en:

- la frecuencia respiratoria (FR)
- la saturación de oxígeno periférica ( $SpO_2$ )
- la  $PaO_2$
- la  $FiO_2$ .

#### **b) Cambio de VNI a OAF: cambios únicos vs. múltiples**

En el primer trabajo, en el subgrupo de pacientes que cambiaron de VNI a OAF, estos se clasificaron en función del número de cambios de SRNI observados en los mismos. En consecuencia, los pacientes fueron estratificados en función del número de cambios: en pacientes con cambio de VNI único (aquellos pacientes con solo un cambio de VNI a OAF descrito) y pacientes con cambios de VNI múltiples (aquellos pacientes que de VNI habían cambiado a OAF y posteriormente habían vuelto a VNI).

#### **4.3. Análisis de outcomes: fracaso del SRNI y mortalidad**

En ambos trabajos se ha evaluado como outcome el fracaso del SRNI definido como la necesidad de escalar la terapia con VNI u OAF hasta VMI o la muerte del paciente sin IOT, en el contexto de la limitación de esfuerzo terapéutico. Además del fracaso del SRNI, en ambos trabajos se ha evaluado la mortalidad y los días de estancia en UCI y en el Hospital.







RESULTADOS



## 5. RESULTADOS

---

Los resultados de estos trabajos de investigación se presentan en forma de dos publicaciones científicas aceptadas en las revistas indexadas *Medicina Intensiva* y *International Journal of Pulmonary and Respiratory Sciences* cuyos factores de impacto son 3,0 y 0,892 respectivamente:

Trabajo 1: Parrilla-Gómez FJ, Marin-Corral J, Castellví-Font A, et al (2023) Switches in non-invasive respiratory support strategies during acute hypoxemic respiratory failure: Need to monitoring from a retrospective observational study. *Med Intensiva (English Ed)*. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2023.11.006>

Trabajo 2: Marin-Corral J, Parrilla F, Castellví A, et al (2023) Impact of a Non-Invasive Respiratory Support Strategy and Switches in Therapy During Acute Respiratory Failure Due to SARS-CoV-2. *Int J Pul Res Sci* 6:(4). <https://doi.org/10.19080/IJOPRS.2023.06.555694>.



## 5.1. ARTÍCULO 1

+Model  
MEDINE-1946; No. of Pages 11

ARTICLE IN PRESS

Medicina Intensiva xxx (xxxx) xxx-xxx



# medicina *intensiva*

<http://www.medintensiva.org/en/>


ORIGINAL ARTICLE

## Switches in non-invasive respiratory support strategies during acute hypoxemic respiratory failure: Need to monitoring from a retrospective observational study

Francisco José Parrilla-Gómez<sup>a,b,\*</sup>, Judith Marin-Corral<sup>a,c,1</sup>,  
Andrea Castellví-Font<sup>a</sup>, Purificación Pérez-Terán<sup>a,b</sup>, Lucía Picazo<sup>a</sup>,  
Jorge Ravelo-Barba<sup>a</sup>, Marta Campano-García<sup>a</sup>, Olimpia Festa<sup>d</sup>, Marcos Restrepo<sup>c,e,1</sup>,  
Joan Ramón Masclans<sup>a,b,1</sup>

<sup>a</sup> Critical Care Department, Hospital del Mar de Barcelona. Critical illness research group (GREPAC), Hospital del Mar Research Institute (IMIM)

<sup>b</sup> Department of Medicine and Life Sciences (MELIS), UPF, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, University of Texas Health San Antonio, San Antonio, San Antonio, TX, USA

<sup>d</sup> Anaesthesia and Reanimation Department, Hospital General de Sant Boi, Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Division of Pulmonary Diseases & Critical Care Medicine, South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, TX, USA

Received 11 August 2023; accepted 17 October 2023

### KEYWORDS

Non-invasive respiratory support;  
Acute hypoxemic respiratory failure;  
Non-invasive ventilation;  
High Flow Nasal Cannula;  
NIRS patterns;  
Switching strategies;  
Acute respiratory failure;  
Pneumonia

### Abstract

**Objective:** To explore combined non-invasive-respiratory-support (NIRS) patterns, reasons for NIRS switching, and their potential impact on clinical outcomes in acute-hypoxemic-respiratory-failure (AHRF) patients.

**Design:** Retrospective, single-center observational study.

**Setting:** Intensive Care Medicine.

**Patients:** AHRF patients (cardiac origin and respiratory acidosis excluded) underwent combined NIRS therapies such as non-invasive-ventilation (NIV) and High-Flow-Nasal-Cannula (HFNC).

**Interventions:** Patients were classified based on the first NIRS switch performed (HFNC-to-NIV or NIV-to-HFNC), and further specific NIRS switching strategies (NIV trial-like vs. Non-NIV trial-like and single vs. multiples switches) were independently evaluated.

**Main variables of interest:** Reasons for switching, NIRS failure and mortality rates.

**Results:** A total of 63 patients with AHRF were included, receiving combined NIRS, 58.7% classified in the HFNC-to-NIV group and 41.3% in the NIV-to-HFNC group. Reason for switching from HFNC to NIV was AHRF worsening (100%), while from NIV to HFNC was respiratory improvement (76.9%). NIRS failure rates were higher in the HFNC-to-NIV than in NIV-to-HFNC

\* Corresponding author: Critical Care Department, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29, E-08003 Barcelona, Spain.  
E-mail address: [fparrilla@psmar.cat](mailto:fparrilla@psmar.cat) (F.J. Parrilla-Gómez).

<sup>1</sup> These authors contributed equally to the work.

<https://doi.org/10.1016/j.medic.2023.11.006>

2173-5727/© 2023 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Please cite this article as: F.J. Parrilla-Gómez, J. Marin-Corral, A. Castellví-Font et al., Switches in non-invasive respiratory support strategies during acute hypoxemic respiratory failure: Need to monitoring from a retrospective observational study, *Medicina Intensiva*, <https://doi.org/10.1016/j.medic.2023.11.006>

F.J. Parrilla-Gómez, J. Marin-Corral, A. Castellví-Font et al.

group (81% vs. 35%,  $p < 0.001$ ). Among HFNC-to-NIV patients, there was no difference in the failure rate between the NIV trial-like and non-NIV trial-like groups (86% vs. 78%,  $p = 0.575$ ) but the mortality rate was significantly lower in NIV trial-like group (14% vs. 52%,  $p = 0.02$ ). Among NIV to HFNC patients, NIV failure was lower in the single switch group compared to the multiple switches group (15% vs. 53%,  $p = 0.039$ ), with a shorter length of stay (5 [2–8] vs. 12 [8–30] days,  $p = 0.001$ ).

**Conclusions:** NIRS combination is used in real life and both switches' strategies, HFNC to NIV and NIV to HFNC, are common in AHRF management. Transitioning from HFNC to NIV is suggested as a therapeutic escalation and in this context performance of a NIV-trial could be beneficial. Conversely, switching from NIV to HFNC is suggested as a de-escalation strategy that is deemed safe if there is no NIRS failure.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

## PALABRAS CLAVE

SopORTE respiratorio no invasivo;  
Ventilación mecánica no invasiva;  
Cánula nasal de alto flujo;  
Síndrome de distres respiratorio agudo;  
Insuficiencia respiratoria aguda;  
Neumonía

## Resumen

**Objetivo:** Explorar los patrones combinados de soporte-respiratorio-no-invasivo (SRNI), las razones para cambiar de SRNI y su potencial impacto en los resultados clínicos en pacientes con insuficiencia-respiratoria-aguda-hipoxémica (IRAH).

**Diseño:** Estudio observacional retrospectivo unicéntrico.

**Ámbito:** Cuidados Intensivos.

**Pacientes:** Pacientes con IRAH (excluyendo causa cardíaca y acidosis respiratoria) que recibieron tanto ventilación-no-invasiva (VNI) como cánula-nasal-de-alto-flujo (CNAF).

**Intervenciones:** Se categorizó a los pacientes según el primer cambio de SRNI realizado (CNAF-to-VNI o VNI-to-CNAF) y se evaluaron estrategias específicas de SRNI (VNI trial-like vs. Non-VNI trial-like y cambio único vs. múltiples cambios de NIRS) de manera independiente.

**Variables de interés principales:** Razones para el cambio, así como las tasas de fracaso de SRNI y la mortalidad.

**Resultados:** Un total de 63 pacientes recibieron SRNI combinado, 58,7% clasificados en el grupo CNAF-to-VNI y 41,3% en el grupo VNI-to-CNAF. Los cambios de CNAF a VNI ocurrieron por empeoramiento de la IRHA (100%) y de VNI a CNAF por mejora respiratoria (76,9%). Las tasas de fracaso de SRNI fueron mayores de CNAF a VNI que de VNI a CNAF (81% vs. 35%,  $p < 0.001$ ). Dentro de los pacientes de CNAF a VNI, no hubo diferencia en las tasas de fracaso entre los grupos VNI trial-like y no-VNI trial-like (86% vs. 78%,  $p = 0.575$ ), pero la mortalidad fue menor en el grupo VNI trial-like (14% vs. 52%,  $p = 0.02$ ). Dentro de los pacientes de VNI a CNAF, el fracaso de VNI fue menor en grupo de cambio único vs. múltiple (15% vs. 53%,  $p = 0.039$ ).

**Conclusiones:** Los cambios de estrategia de SRNI son comunes en el manejo clínico diario de la IRAH. El cambio de CNAF a VNI impresiona de ser una escalada terapéutica y en este contexto la realización de un VNI-trial puede ser beneficioso. Al contrario, cambiar de VNI a CNAF impresiona de ser una desescalada terapéutica y parece segura si no hay fracaso del SRNI.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

## Introduction

Non-invasive respiratory support (NIRS) such as non-invasive ventilation (NIV) or High-Flow Nasal Cannula (HFNC), is commonly used in acute hypoxemic respiratory failure (AHRF), a common complication of many diseases with a mortality of up to 45%.<sup>1</sup> Its utilization has been shown to avoid the need for intubation improving clinical outcomes in selected patients but without clear benefits in mortality rates.<sup>2–4</sup> The use of NIRS may directly reduce the complications associated with endotracheal intubation and invasive mechanical ventilation (IMV).<sup>5–11</sup> However, approximately 37.5% of patients treated with NIRS still require endotracheal intubation.<sup>1,7,12–14</sup>

Although NIV was the only NIRS strategy available and used for AHRF for many years, in 2015, Frat et al. published a landmark paper supporting the role of HFNC in the management of AHRF, and its use rapidly increased over the years. They showed that its use was associated with lower mortality, more ventilator-free days, and a lower risk for intubation in subsets of severe hypoxemic patients.<sup>15–17</sup> Currently, combined use of NIRS strategies has been described. In this regard, Frat et al. used HFNC as a rest tool to increase NIV tolerability, and Wang et al. used sequential HFNC and NIV in the post-extubation period.<sup>18,19</sup> However, there is limited data regarding the specific switches performed in patients with AHRF (NIRS patterns) and their association with clinical outcomes.

Despite the significant benefits of NIRS, some studies have shown that patients who fail NIRS as the initial therapy for AHRF present worse outcomes. This has been convincingly demonstrated with NIV, especially in patients treated for pneumonia, but also with HFNC.<sup>20–22</sup> The latest European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS) guidelines for non-invasive AHRF management<sup>23</sup> and the ERS guideline for the management of severe community-acquired pneumonia<sup>24</sup> did not provide formal recommendation to follow when NIRS techniques fail and there are no specific standardized criteria for NIRS failure that can be used in clinical practice or research studies. In this context, two scales have been described and validated to predict NIRS failure, ROX index for HFNC and HACOR score for NIV.<sup>25,26</sup> However, they are not commonly used in daily clinical practice due to their high specificity to be useful since they do not usually anticipate clinical criteria in predicting failure. Lack of recommendations in the national or international guidelines and the low usability of the available scales could lead to an uncontrolled use of NIRS, including multiple NIRS switches that could delay intubation, worsening the outcomes of some patients.<sup>27–29</sup> In this sense, it has been described the imperative need to monitor the patient's clinical trend towards improvement, stagnation or deterioration during the initial use of NIV (NIV-trial), to avoid delaying endotracheal intubation, as it can lead to increased mortality.<sup>27–29</sup> However, specific criteria to define the failure of a NIV-trial have not been established yet.

The aim of this study was to describe the pattern of combined NIRS use (HFNC and NIV), determining the reasons for switching NIRS and evaluating the association of specific NIRS switching strategies with clinical outcomes in patients with AHRF.

## Methods

### Study design, participants and study groups

This was a retrospective, single center and observational study. Data were collected for all patients admitted to the Critical Care Department of Hospital del Mar (Barcelona, Spain) with AHRF caused by a respiratory condition and who received both NIRS therapies combined, HFNC and NIV, as first respiratory support strategy between January 2017 and December 2018. Patients under the age of 18, AHRF caused by a cardiac condition or with respiratory acidosis were excluded from the analysis. Patients were classified based on the first NIRS switch performed in the HFNC-to-NIV group when they were initially treated with HFNC for their AHRF and a further switch to NIV happened or in the NIV-to-HFNC group when they were initially treated with NIV, and a further switch to HFNC occurred. NIRS switches were based on the clinical decisions of the treating physicians. A cross-sectional descriptive analysis was done at the time of inclusion, when the first therapy was initiated, as well as when the second therapy was initiated. Moreover, a longitudinal analysis was also performed to evaluate outcomes such as NIRS failure, ICU, and hospital length of stay (LOS), and mortality.

### Data source and data collection

Data source was the ICU stock software information in Hospital del Mar (IMASIS<sup>30</sup>), which provides hourly vital sign constants, devices connected to the patient (such as HFNC or NIV), ventilatory parameters, variables measured by the ventilator or bed monitor, patient location, and vital state. Therefore, data collection was manually and retrospectively performed from IMASIS, including all clinical and ventilatory data necessary to evaluate the study objectives. This included demographics, anthropometrics, comorbidities, severity indexes at admission, AHRF etiology, vital signs and arterial blood gases. Specific ventilatory variables such as the type, sequence, and parameters of ventilatory support received, reasons for switching and NIRS failure, ICU and hospital LOS and mortality, as well as data related to do not intubate orders (DNIO) were also extracted.

### Specific switching groups analyses

Patients in both switching groups were further classified in two subgroups depending on specific NIRS switching strategies and a descriptive analysis was performed to better understand their potential influence on NIRS failure, ICU and hospital LOS, and mortality.

#### HFNC-to-NIV group

Specific NIRS switching strategy in this group of patients was defined based on previously described criteria used to perform a NIV-trial.<sup>28,29</sup> Consequently, patients were stratified as: 1) NIV trial-like (those patients who were retrospectively inferring to meet the NIV-trial criteria and were ventilated under a controlled strategy) and 2) Non-NIV trial-like (those patients who did not meet the NIV-trial criteria and were not ventilated under a controlled strategy). To do that, all clinical data of included patients were evaluated during the 6 h after NIV starting. Patients exhibiting clinical improvement during this period of time as well as patients exhibiting clinical deterioration and who were intubated were both considered as ventilated under a controlled strategy (NIV trial-like) and those patients presenting clinical deterioration and who were not intubated, were considered as ventilated under a non-controlled strategy (non-NIV trial-like). Moreover, patients in whom a NIV-trial intention was reported in the electronic health report during this period of time were also included in the NIV trial-like group. Clinical deterioration was considered when a 5% worsening of parameters such as respiratory rate (RR), peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), arterial blood gas sample partial pressure of oxygen (P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>), and the need for an increase in the fraction of inspired oxygen (F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>) was observed from the start of the NIV technique and during the 6 following hours. Clinical improvement was considered when a 5% improvement of at least two of the parameters detailed above was detected in the same period of time.

## NIV-to-HFNC group

In this group of patients, specific NIRS switching strategy was based on the number of NIRS switches observed in NIV-to-HFNC patients. Consequently, patients were stratified regarding the number of switches as: 1) Single NIRS switch (those patients with only one NIRS switch described) and 2) Multiple NIRS switches (those patients with more than one NIRS change).

## Statistical analysis

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages, and continuous variables as means and standard deviations (SD) when data were normally distributed, or otherwise as median and interquartile range (25th-75th percentile). The normality of the distribution of each variable was determined using the Kolmogorov-Smirnov test. Differences between groups were analyzed using the chi square test or Fisher's exact test for categorical variables, and ANOVA, Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U* test for continuous data. Statistical significance was set at a *p*-value  $\leq 0.05$ . Given a priori sample size estimation was not conducted, we assessed the statistical power of our analysis for the most important outcome (NIRS failure). We performed a power analysis for the chi-square test, which yielded a statistical power of 80%. This was calculated with a sample size of 63 patients, 1 degree of freedom, a significance level ( $\alpha$ ) set at 0.05, and anticipating a moderate effect size of 0.35. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, USA) 18 version.

## Ethical considerations

Patient identities were anonymized to ensure confidentiality. Due to the retrospective and non-interventional character of the study, individual patient consent was not required. The study and its database were developed and implemented in accordance with the amended Declaration of Helsinki in its latest version, and the study received approval from the Institutional Review Board of PSMAR (IRB code: 2020/9050). The preparation of this paper followed the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) recommendations.

## Results

### Distribution and characteristics of patients

A total of 194 patients were admitted to the ICU for AHRF needing NIRS as initial respiratory support strategy during the study period. Among them, 63 (32.5%) patients underwent both, HFNC and NIV, which were classified as following: 37 patients (58.7%) in the HFNC-to-NIV group and 26 patients (41.3%) in the NIV-to-HFNC group. Table 1 shows the main characteristics of included patients in both groups.

## NIRS switches

Table 2 shows the main NIRS switches characteristics. Patients in the group NIV-to-HFNC tended to present higher number of NIRS switches than patients in the group HFNC-to-NIV (2 (1–6) vs. 1 (1–4) switches,  $p = 0.373$ ). NIV-to-HFNC patients spent more time undergoing NIRS than HFNC-to-NIV (166 (111–197) vs. 124 (91–173) hours,  $p = 0.107$ ), either NIV (45 (15–101) vs. 18 (9–39) hours,  $p = 0.022$ ) or HFNC (79 (46–122) vs. 38 (18–125) hours,  $p = 0.160$ ). Respiratory worsening or not improving was the reason leading to the first NIRS change in all HFNC-to-NIV patients ( $n = 37$ , 100%). Otherwise, respiratory improvement (NIV weaning), was the most common reason for change in NIV-to-HFNC patients with 77% ( $n = 20$ ) (Fig. 1). The data regarding respiratory and ventilatory-related variables at the start of first and second NIRS are also detailed in Table 2.

## Failure and mortality

Fig. 2 shows failure and mortality rates of patients included in both study groups. Briefly, while there were a higher percentage of patients who directly failed after the first NIRS change in the HFNC-to-NIV group than in the NIV-to-HFNC (56.8% vs. 7.7%,  $p < 0.001$ ), no differences were found after the second NIRS change in both groups (56.3% vs. 53.8%,  $p = 0.897$ ) (Fig. 2A). Overall, HFNC-to-NIV patients had a higher rate of NIRS failure compared to NIV-to-HFNC patients without significant differences in ICU or hospital mortality (Fig. 2B).

## Specific NIRS switching strategy

### NIV trial-like vs. Non-NIV trial-like within HFNC-to-NIV

A total of 14 patients (37.8%) were classified in the NIV trial-like group, while 23 patients (62.2%) in the non-NIV trial-like group. Main clinical characteristics and data related to timings underwent NIRS are shown in OS Table 1 (Supplementary material). Although not statistically significant, there were 5 patients with a DNIO in the non-NIV trial-like group, while there were none in the NIV-trial-like group ( $p = 0.061$ ).

Fig. 3 shows the differences between both groups regarding NIRS failure and ICU and hospital mortality rates. There were no significant differences in NIRS failure rates between the NIV trial-like and non-NIV trial-like groups. ICU mortality was statistically significantly lower in the NIV trial-like group compared to the non-NIV trial-like group and the hospital mortality rate also showed a trend towards being lower in the NIV trial-like group, but it did not reach statistical significance. Among those who presented NIRS failure, the ICU mortality rate was significantly lower in the NIV trial-like group compared to the non-NIV trial-like group (16.7% vs. 66.7%,  $p = 0.007$ ). The hospital mortality rate was also lower in NIV trial-like group, but it did not reach statistical significance (33.3% vs. 66.7%,  $p = 0.073$ ). This difference persisted when excluding patients with a DNIO from the analysis, with the ICU mortality rate being 16.7% vs. 57.1%,  $p = 0.034$ . OS Fig. 1 (Supplementary material) provides a detailed overview of the time course of NIRS therapies stratified by following or not a controlled NIRS switching strategy (NIV trial-like), including the timing and outcomes (IMV,



Table 1 Patients characteristics in both study groups.

	HFNC-to-NIV (n = 37)	NIV-to-HFNC (n = 26)	p
<b>Demographics</b>			
- Age (years)	67 (63-74)	68 (60-77)	0.823
- Gender (female)	11 (29.7)	5 (19.2)	0.346
- BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26 (24-28)	26 (23-29)	0.824
<b>Comorbidities (n, %)</b>	22 (59.5)	16 (61.5)	0.973
- Ischemic heart disease	20 (54.1)	14 (53.8)	0.894
- Chronic heart failure	9 (24.3)	4 (15.4)	0.359
- COPD	7 (18.9)	10 (38.5)	0.098
- Diabetes mellitus	5 (13.5)	5 (19.2)	0.573
- Chronic renal failure	5 (13.5)	4 (15.4)	0.869
- History of neoplasia	3 (8.3)	4 (15.4)	0.387
- Cirrhosis	3 (8.3)	0 (0.0)	0.131
- Interstitial lung disease	1 (2.87)	0 (0.0)	0.392
- Organ transplantation	0 (0.0)	3 (11.5)	<b>0.037</b>
<b>Severity at admission</b>			
- Apache II (score)	20 (17-27)	21 (15-25)	0.645
- Number of quadrants infiltrates on chest radiography	3 (2-4)	2 (2-3)	0.212
<b>Cause of AHRF (n, %)</b>			
- Pneumonia	24 (64.9)	22 (84.6)	0.082
- ARDS	8 (21.6)	2 (7.7)	0.136
- Pleural effusion	4 (10.8)	0 (0.0)	0.083
- Interstitial lung disease progression	1 (2.7)	0 (0.0)	0.398
- Diffuse alveolar hemorrhage	0 (0.0)	2 (7.7)	0.086

Data expressed as frequencies and percentages [n(%)] or medians and interquartile ranges (IQR or 25th-75th percentile).

HFNC: high flow nasal cannula, NIV: non-invasive ventilation, BMI: body mass index, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, AHRF: acute hypoxemic respiratory failure, ARDS: acute respiratory distress syndrome.

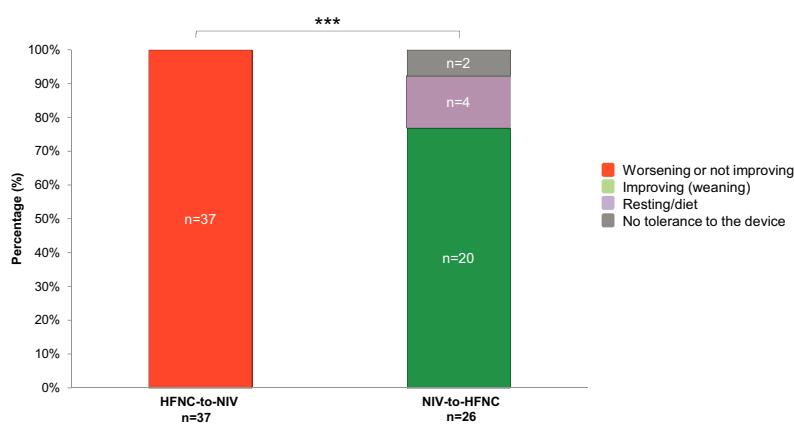


Figure 1 Reason for first switch distribution in HFNC-to-NIV and NIV-to-HFNC groups.

Note: HFNC: high flow nasal cannula; NIV: non-invasive mechanical ventilation.

\*\*\*  $p < 0.001$  HFNC-to-NIV vs. NIV-to-HFNC groups.

ICU and hospital mortality). In this Figure, all patients are aligned at the initiation of NIV, with previous therapies displayed to the left and subsequent therapy courses to the right from that reference time point.

#### Single NIRS switch vs. multiple NIRS switches within NIV-to-HFNC

A total of 13 patients (50.0%) were classified in the single NIRS switch group, while 13 patients (50.0%) in the multiple

Table 2 NIRS switches characteristics and patients' characteristics at starting of first and second NIRS in both study groups.

	HFNC-to-NIV (n = 37)	NIV-to-HFNC (n = 26)	p
<b>NIRS switches characteristics</b>			
- Total number of switches	1 (1-4)	2 (1-6)	0.373
- Time underwent NIRS before the first switch (hours)	18 (4-35)	24 (10-39)	0.227
- Time underwent NIRS between first and second switch (hours)	13 (5-26)	24 (10-56)	<b>0.030</b>
- Total time underwent NIRS (hours)	124 (91-173)	166 (111-197)	0.107
- Total time underwent NIV (hours)	18 (9-39)	45 (15-101)	<b>0.022</b>
- Total time underwent HFNC (hours)	38 (18-125)	79 (46-122)	0.160
<b>Patients ventilatory conditions at starting of first NIRS</b>			
- RR (bpm)	25 (20-34)	26 (20-33)	0.827
- SatO <sub>2</sub> (%)	93 (92-95)	94 (93-95)	0.375
- SaF <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	156 (138-184)	188 (129-238)	0.141
<b>NIRS ventilatory parameters at starting of first NIRS</b>			
- HFNC total flow (l/min)	60 (58-60)	NA	NA
- HFNC F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	0.60 (0.45-0.70)	NA	NA
- NIV PS (cmH <sub>2</sub> O)	NA	7 (5-11)	NA
- NIV F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	NA	0.48 (0.40-0.71)	NA
- NIV PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	NA	8 (7-9)	NA
<b>ABG at starting of first NIRS</b>			
- pH	7.42 (7.34-7.45)	7.37 (7.28-7.43)	<b>0.049</b>
- PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	35 (29-47)	44 (39-56)	<b>0.006</b>
- PaO <sub>2</sub> (mmHg)	57 (52-76)	60 (55-85)	0.245
- HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	24 (19-27)	26 (22-29)	0.117
- Lactate (mmol/l)	2.00 (2.00-3.00)	3.00 (2.00-4.50)	0.232
- PaO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	92 (70-141)	124 (91-218)	0.085
<b>Patients ventilatory conditions at starting of second NIRS</b>			
- RR (bpm)	28 (24-35)	24 (21-29)	0.207
- SatO <sub>2</sub> (%)	94 (94-97)	94 (92-95)	0.395
- SaF <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	173 (142-233)	186 (157-238)	0.467
<b>NIRS ventilatory parameters at starting of second NIRS</b>			
- HFNC total flow (l/min)	NA	60 (50-60)	NA
- HFNC F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	NA	0.50 (0.40-0.60)	NA
- NIV PS (cmH <sub>2</sub> O)	8 (4-10)	NA	NA
- NIV F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	0.50 (0.40-0.65)	NA	NA
- NIV PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	8 (6-9)	NA	NA

Data expressed as frequencies and percentages [n(%)] or medians and interquartile ranges (IQR or 25th-75th percentile).

NIRS: non-invasive respiratory support, HFNC: high flow nasal cannula, NIV: non-invasive ventilation, F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen, RR: respiratory rate, Bpm: breaths per minute, SatO<sub>2</sub>: peripheral oxygen saturation, SaF<sub>i</sub>O<sub>2</sub>: SatO<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> ratio, PS: pressure support, PEEP: positive end-expiratory pressure, ABG: arterial blood gases, PaCO<sub>2</sub>: carbon dioxide partial pressure in arterial blood gas sample, PaO<sub>2</sub>: oxygen partial pressure in arterial blood gas sample, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonate.

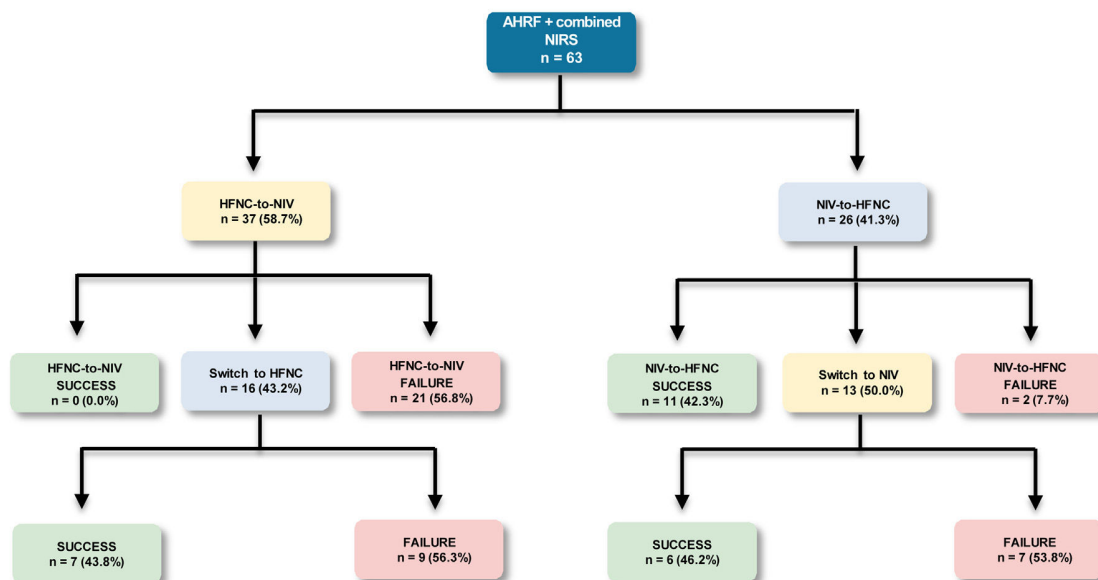
NIRS switches group. Main clinical characteristics and data related to timings underwent NIRS are shown in OS Table 2 (Supplementary material).

In 62% of patients from the multiple NIRS switches group, worsening was the reason for the second switch, of which 63% were due to the unresolved cause of AHRF that initially prompted the start of NIRS. The rate of NIV failure was lower in the single NIRS switch group compared to the multiple NIRS switches group, as well as the ICU and hospital mortality although without significant differences (Fig. 4). Moreover, they also presented a shorter ICU LOS (5 [2-8] vs. 12 [8-30] days,  $p = 0.001$ ). OS Fig. 2 (Supplementary material) provides a detailed overview of the time course of NIRS therapies, including the timing and outcomes (IMV, ICU and hospital mortality) for patients with a single switch from NIV-to-HFNC and those who underwent multiple switches.

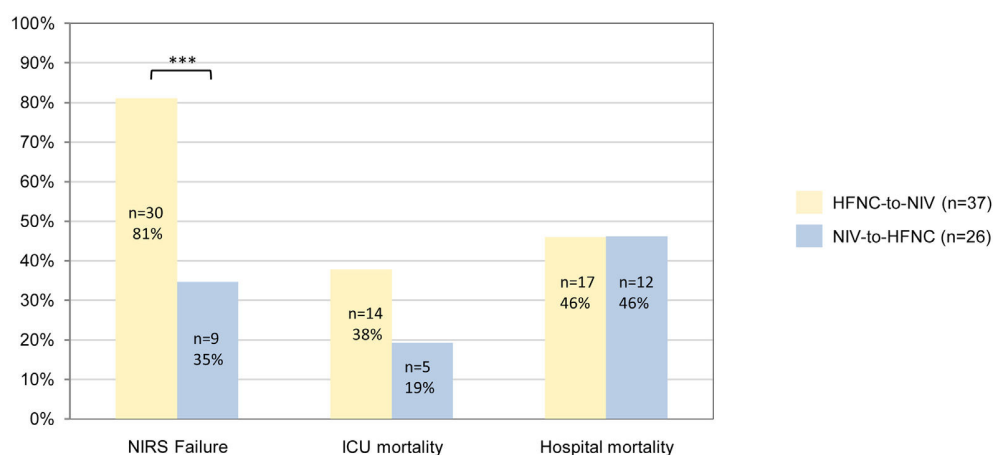
## Discussion

In this study we evaluated the combined use of NIRS (HFNC and NIV) in patients admitted to the ICU due to AHRF, determining the reasons for switching NIRS and evaluating the association of controlled strategies with clinical outcomes in these patients. The key findings of our study are as follows: 1) combined NIRS strategies is used in 32.5% of patients with AHRF needing NIRS; 2) clinical worsening is the main reason for switching from HFNC to NIV which is associated with higher rates of NIRS failure; in contrast, the main reason for switching from NIV to HFNC is clinical respiratory improvement, with a lower rate of NIRS failure; 3) following controlled NIRS switching strategies when combined NIRS is used, could be related with better outcomes.

A



B

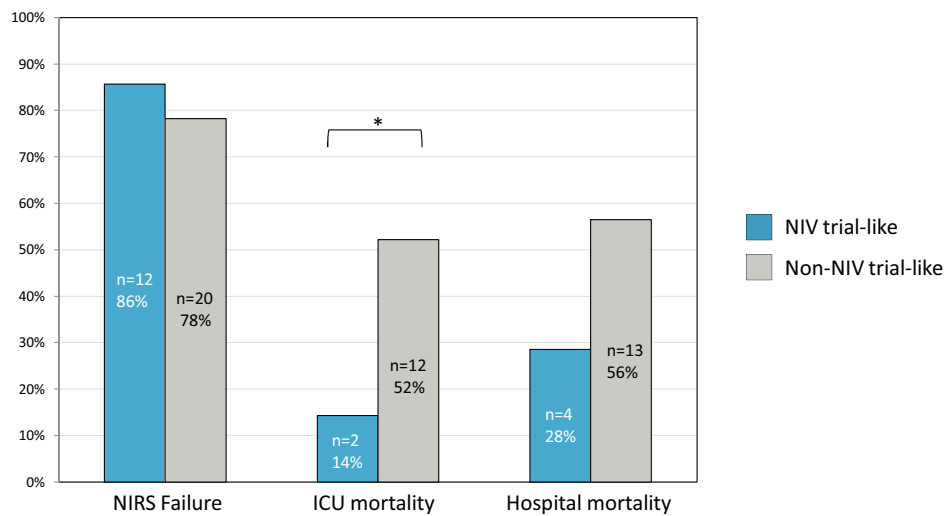


**Figure 2** Flowchart and patients' outcomes related to study groups. (A) First and second switch detail, (B) global failure analysis based on first NIRS choice.

AHRF: acute hypoxemic respiratory failure, NIRS: non-invasive respiratory support; HFNC: High Flow Nasal Cannula; NIV: non-invasive ventilation.

Very few studies have been published on NIRS switches. Moreover, they do not discuss the impact of NIRS switch as a management strategy for AHRF, but rather as a rest tool for NIV (using HFNC during resting periods) or they analyze switches in different scenarios such as COVID-19

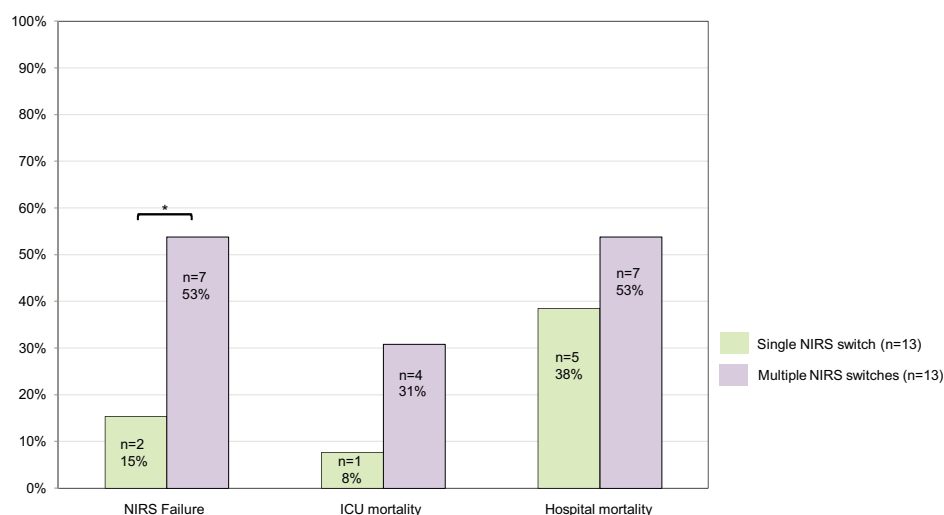
pandemics<sup>31</sup> or during the weaning phase of mechanical ventilation in the post-extubation period.<sup>18,19</sup> Recently, Marin-Corral et al.<sup>31</sup> have published a Spanish multicentric study including 3889 COVID-19 patients describing the use of initial NIRS (HFNC or NIV) and their subsequent changes.<sup>31</sup>



**Figure 3** Patients' outcomes in NIV trial-like and non-NIV trial like within the HFNC-to-NIV group.

Note: NIV: non-invasive ventilation; ICU: Intensive Care Unit.

\* $p < 0.05$  between NIV trial-like and non-NIV trial-like group; excluding do-not intubate order patients  $p$  was  $< 0.01$ .



**Figure 4** Patients' outcomes in single and multiple NIRS switches within the NIV-to-HFNC group.

Note: NIRS: non-invasive respiratory support, ICU: Intensive Care Unit.

\* $p < 0.05$  between Single and Multiple switches groups.

Their results showed that 43% of critically ill COVID-19 patients initially underwent NIRS, 75% of them HFNC and 25% NIV. Moreover, among those severe patients who underwent NIRS due to COVID-19 AHRF, 11% were on combined NIRS strategies, being slightly more frequent the switch from HFNC to NIV (52.8%) than NIV to HFNC (47.2%). However, there are important limitations that do not allow us to compare these results. Importantly, in the COVID-19 pandemic overload meant that decisions had to be made based on resource availability, including switches of NIRS strategy in order to reserve IMV for refractory cases. In this context, further research will be needed to evaluate the impact of pandemic in the future habits on the management of these patients in our environment.

Our study shows that the main reason for switching from HFNC to NIV is the clinical worsening of the patient, leading to an escalation in respiratory support. This is consistent with findings in the literature.<sup>32–35</sup> Studies comparing HFNC with NIV have shown improved oxygenation with NIV but no reduction in work of breathing, as indicated by respiratory rate or inspiratory effort.<sup>15,36,37</sup> Therefore, it would make sense to switch from HFNC to NIV during AHRF to improve hypoxemia. However, as there is not always an improvement in work of breathing (WOB) with NIV, it is logical that the failure rate of NIV is quite high. This may be because a significant percentage of patients experience a transient improvement in oxygenation without sufficient mechanical support, leading to a lack of improvement in respiratory mechanics.

High failure NIRS rates in patients switching from HFNC to NIV due to clinical worsening could suggest not recommending this strategy when HFNC fails. However, a different scenario arises when a NIV trial is performed as a controlled monitoring of NIRS in these patients. As previously described by Tomii et al., patients who undergo a NIV trial during AHRF of various causes, instead of proceeding directly to IMV, have a higher survival rate compared to those who do not undergo a NIV trial.<sup>38</sup> Additionally, delayed intubation resulting from any NIRS intervention is known to be associated with increased mortality.<sup>6,39–41</sup> In our study we retrospectively inferred those patients that could be treated following or not a controlled NIRS strategy based on NIV-trial criteria. In agreement with previous findings, our results suggest that a NIV trial after switching from HFNC therapy could be related with better outcomes decreasing the mortality rates in these patients undergoing both NIRS therapies. Therefore, based on our data, in those patients initially treated with HFNC who need switching to NIV, we recommend establishing thorough monitoring of the patient during the first 4–6 h of NIV use (to perform a NIV-trial). If clinical improvement does not occur during this period, it should be considered the endotracheal intubation and initiation of IMV to avoid unnecessary delays that could increase mortality.

Our results also show that the switch from NIV to HFNC is associated with clinical improvement in the patient, making it a potential therapeutic de-escalation. Despite HFNC providing lower oxygenation than NIV, in the context of clinical improvement and therefore improved oxygenation, a de-escalation to HFNC makes sense. Furthermore, it is widely recognized in the literature that HFNC is better tolerated than NIV.<sup>42</sup> Therefore, once a patient improves with NIV and has lower oxygen requirements, transitioning to HFNC can increase comfort and tolerance to NIRS.<sup>3</sup> In a different scenario, if the patient deteriorates while already on HFNC after NIV, and is switched back to NIV, the outcomes are not as favorable. In this situation, based on our results, the failure rate of NIV increases; and both ICU and hospital mortality also tend to increase. No specific recommendations can be made based on our findings; however, according to the results of the NIV-trial, applying NIV under strict supervision could be considered a valid therapeutic option.

This study has several limitations that should be acknowledged. First, it is a retrospective, single center study with a small sample size. It should be noted that although the study was retrospective, all the data analyzed were transferred directly and prospectively to the data management system of our ICU, and all the patients were treated by a homogeneous medical staff team. Then, all patients included in this study were thoroughly and comprehensively analyzed throughout their entire course, with detailed hourly assessments from their arrival at the ICU until their discharge, transfer, or death. Therefore, despite being retrospective, the detailed hourly analysis of each patient was specific and meticulous. Second, our patients did not undergo a prospective NIV trial; instead, it was inferred based on extensive and detailed clinical data collected after initiation of NIV and the clinician's approach to the indication for initiation IMV. Third, the guidelines on respiratory failure, including guidelines on acute hypercapnic respiratory failure, do not provide specific details about the characteristics of a NIV trial. They only specify that if NIV fails, it should be discon-

tinued and that the trial should be of short duration (without specifying the time). In this regard we have used the clinical criteria most used in previous studies where a NIV trial was used.<sup>23,43</sup>

## Conclusions

In conclusion, this study demonstrates that NIRS combination is used in real life and that both switches' strategies, HFNC to NIV and NIV to HFNC are common in AHRF transitioning from HFNC to NIV is suggested as a therapeutic escalation and in this context performance of a NIV-trial could be beneficial. Conversely, switching from NIV to HFNC is suggested as a de-escalation strategy that is deemed safe if there is no evidence of NIRS failure. Further research is needed to elucidate the impact of the NIRS switch strategy in patients with AHRF.

## Authors' contributions

FJPG, JMC and JRM conceived and designed the study.

FJPG, JMC, AC, PPT, LP, JRB and MCG contributed to patient recruitment.

FJPG, JMC, OF, MIR and JRM made important intellectual contributions and actively participated in the interpretation of the data.

FJP and JMC wrote the paper.

AC, PPT, LP, OF and MIR made contributions to the writing and conceptual presentation of the results.

All authors contributed to critical examination of the paper for important intellectual content and approval of the final manuscript.

## Conflict of interest statements

JRM: grants and non-financial support from Fisher & Paykel, personal fees from Dextro.

None of the other authors have any conflicts of interest to declare.

## Role of funding source

No funding was received for this study.

## Funding and role of the sponsors

No funding was received for this study.

## Ethics committee approval

The institutional review board of PSMAR approved the original study (IRB Ref 2020/9050).

## Acknowledgments

We thank Victor Boutonnet, Llesmil Ahuirand, Tomás Boutonnet and María Miñana for help with the data processing and Victor Fanjul for statistical support.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi: <https://doi.org/10.1016/j.medine.2023.11.006>.

## References

- Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:67–77, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201606-1306OC>.
- 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;32:2516–23, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000148011.51681.e2>.
- Munshi L, Mancebo J, Brochard LJ. Noninvasive respiratory support for adults with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2022;387:1688–98, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra2204556>.
- Ni Y-N, Luo J, Yu H, et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of endotracheal intubation in adult patients with acute respiratory failure compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation?: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017;151:764–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.004>.
- Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure. *JAMA*. 2020;324:57, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.9524>.
- Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med*. 2021;47:851–66, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06459-2>.
- Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J Suppl*. 2003;42:2s–9s.
- Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369:2126–36, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208707>.
- Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998;339:429–35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199808133390703>.
- Chanques G, Constantin J-M, Devlin JW, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46:2342–56, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06307-9>.
- Alhazzani W, Belley-Cote E, Möller MH, et al. Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. *Intensive Care Med*. 2020;46:1977–86, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06227-8>.
- Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Fernández C, et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:430–7, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201011-1887OC>.
- Roch A, Hraiech S, Masson E, et al. Outcome of acute respiratory distress syndrome patients treated with extracorporeal membrane oxygenation and brought to a referral center. *Intensive Care Med*. 2014;40:74–83, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-3135-1>.
- Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care*. 2005;50:714–21, discussion 721–724.
- Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372:2185–96, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503326>.
- Frat J-P, Ragot S, Girault C, et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:646–52, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30093-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30093-5).
- Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:2099–107, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.14282>.
- Frat J-P, Brugiere B, Ragot S, 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;60:170–8, <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.03075>.
- Wang S-Y, Liang H-W, Lu G-S, et al. Effect of sequential high-flow nasal cannula oxygen therapy and non-invasive positive-pressure ventilation in patients with difficult weaning from mechanical ventilation after extubation on respiratory mechanics. *Ann Transl Med*. 2021;9:1251, <http://dx.doi.org/10.21037/atm-21-3408>.
- Demoule A, Girou E, Richard J-C, et al. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32:1756–65, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0324-1>.
- Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2012;38:458–66, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2475-6>.
- Phua J, Kong K, Lee KH, et al. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med*. 2005;31:533–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2582-8>.
- Rochwerf B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>.
- Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023;1–18, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-023-07033-8>.
- Duan J, Han X, Bai L, et al. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med*. 2017;43:192–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4601-3>.
- Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1368–76, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201803-0589OC>.
- Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32:361–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-0050-0>.
- Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax*. 2001;56:708–12.
- Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J*

- Off J *Eur Soc Clin Respir Physiol.* 2005;25:348–55, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00085304>.
30. Sancho JJ, Planas I, Domènech D, et al. IMASIS. A multicenter hospital information system-experience in Barcelona. *Stud Health Technol Inform.* 1998;56:35–42.
  31. Marin-Corral J, Parrilla-Gomez FJ, Castellví A, et al. Impact of a non-invasive respiratory support strategy and switches in therapy during acute respiratory failure due to SARS-CoV-2. *SSRN Electron J.* 2022;6:1–12, <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4313559>.
  32. Lee CC, Mankodi D, Shaharyar S, et al. High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation in adults with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review. *Respir Med.* 2016;121:100–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.11.004>.
  33. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care.* 2011;56:1151–5, <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01106>.
  34. Jones PG, Kamona S, Doran O, et al. Randomized controlled trial of humidified high-flow nasal oxygen for acute respiratory distress in the emergency department: the HOT-ER study. *Respir Care.* 2016;61:291–9, <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.04252>.
  35. Bell N, Hutchinson CL, Green TC, et al. Randomised control trial of humidified high flow nasal cannulae versus standard oxygen in the emergency department. *Emerg Med Australas.* 2015;27:537–41, <http://dx.doi.org/10.1111/1742-6723.12490>.
  36. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula oxygen in critical care subjects. *Respir Care.* 2015;60:1369–76, <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.03814>.
  37. Schwabbauer N, Berg B, Blumenstock G, et al. Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV). *BMC Anesthesiol.* 2014;14:66, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2253-14-66>.
  38. Tomii K, Seo R, Tachikawa R, et al. Impact of noninvasive ventilation (NIV) trial for various types of acute respiratory failure in the emergency department; decreased mortality and use of the ICU. *Respir Med.* 2009;103:67–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.08.001>.
  39. Brochard L, Lefebvre J-C, Cordioli RL, et al. Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35:492–500, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1383863>.
  40. González J, Benítez ID, de Gonzalo-Calvo D, et al. Impact of time to intubation on mortality and pulmonary sequelae in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2022;26:18, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03882-1>.
  41. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med.* 2015;41:623–32, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3693-5>.
  42. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care.* 2010;55:408–13, <http://dx.doi.org/10.4081/gc.2018.7799>.
  43. Davidson AC, Banham S, Elliott M, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax.* 2016;71 Suppl 2:ii1–35, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208209>.

### 5.1.1. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**OS Table 1:** Characteristics of patients from the HFNC-to-NIV group depending on whether the NIV trial was considered

	NIV trial-like (n = 14)	Non-NIV trial-like (n = 23)	p
<b>Demographics</b>			
- Age (years)	65 (57-72)	70 (64-75)	0.165
- Gender (female)	3 (21.4)	8 (34.8)	0.389
- BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	25 (23-30)	26 (24-30)	0.359
- Do not intubation order	0 (0)	5 (21.7)	0.061
<b>Comorbidities (n, %)</b>	8 (61.5)	14 (60.9)	0.968
- Ischemic heart disease	7 (53.8)	13 (56.5)	0.877
- Chronic heart failure	3 (23.1)	6 (26.1)	0.841
- COPD	2 (15.4)	5 (21.7)	0.644
- Diabetes mellitus	3 (23.1)	2 (8.7)	0.231
- Chronic renal failure	3 (23.1)	2 (8.7)	0.231
- History of neoplasia	0 (0.0)	3 (13.0)	0.174
- Cirrhosis	1 (7.7)	2 (8.7)	0.917
- Interstitial lung disease	1 (7.7)	0 (0.0)	0.177
- Organ transplantation	0 (0)	0 (0)	NA
<b>Severity at admission</b>			
- Apache II (score)	18 (15-28)	23 (17-27)	0.467
- Number of quadrants infiltrates on chest radiography	3 (2-4)	3 (1-3)	0.490
<b>Cause of AHRF (n, %)</b>			0.326
- Pneumonia	9 (64.3)	15 (65.2)	0.954
- ARDS	4 (28.6)	4 (17.4)	0.423
- Pleural effusion	0 (0.0)	4 (17.4)	0.098
- Interstitial lung disease progression	1 (7.1)	0 (0.0)	0.194
<b>NIRS switches characteristics</b>			
- Total number of switches	1 (1-4)	1 (1-3)	0.871
- Time underwent HFNC before the first switch (hours)	20 (7-39)	18 (4-34)	0.889
- Time underwent NIV between first and second switch (hours)	5 (4-6)	19 (14-30)	<b>0.000</b>
- Total time underwent NIRS (hours)	96 (50-130)	141 (110-188)	<b>0.026</b>
- Total time underwent NIV (hours)	6 (4-14)	28 (16-48)	<b>0.000</b>
- Total time underwent HFNC (hours)	30 (14-70)	73 (17-127)	0.328
<b>NIRS ventilatory parameters and patients ventilatory conditions at starting of first NIRS (HFNC)</b>			
- Total flow (l/min)	60 (60-60)	60 (50-60)	0.557
- F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	0.60 (0.60-0.70)	0.60 (0.40-0.70)	0.327
- RR (bpm)	26 (22-32)	25 (20-35)	0.914
- SatO <sub>2</sub> (%)	94 (92-96)	93 (92-95)	0.308
- SaF <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	155 (143-160)	157 (131-209)	0.584
<b>ABG at starting of first NIRS</b>			
- pH	7.43 (7.41-7.45)	7.39 (7.33-7.45)	0.158
- PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	35 (28-41)	38 (30-49)	0.319
- PaO <sub>2</sub> (mmHg)	55 (49-97)	57 (53-71)	0.792
- HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	23 (19-27)	24 (19-27)	0.917
- Lactate (mmol/l)	2.00 (2.00-3.50)	2.00 (2.00-3.00)	0.710
- PaO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	99 (64-171)	92 (70-138)	1.000
<b>NIRS ventilatory parameters and patients ventilatory conditions at starting of second NIRS (NIV)</b>			
- PS (cmH <sub>2</sub> O)	6 (5-9)	9 (4-11)	0.313
- F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	0.60 (0.43-0.68)	0.50 (0.40-0.63)	0.915
- PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	8 (6-10)	8 (6-9)	0.814
- RR (bpm)	28 (28-36)	29 (23-35)	0.431
- SatO <sub>2</sub> (ratio)	94 (94-98)	94 (93-98)	0.397
- SaF <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	162 (139-227)	180 (145-234)	0.929
- SaF <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	155 (143-160)	157 (131-209)	0.584



Data expressed as frequencies and percentages [n(%)] or medians and interquartile ranges (IQR or 25th-75th percentile).

NIV: non-invasive ventilation, BMI: body mass index, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, AHRF: acute hypoxemic respiratory failure, ARDS: acute respiratory distress syndrome, NIRS: non-invasive respiratory support, HFNC: high flow nasal cannula,  $F_iO_2$ : fraction of inspired oxygen, RR: respiratory rate, Bpm: breaths per minute,  $SatO_2$ : peripheral oxygen saturation,  $SaF_iO_2$ :  $SatO_2/F_iO_2$  ratio, ABG: arterial blood gases,  $PaCO_2$ : carbon dioxide partial pressure in arterial blood gas sample,  $PaO_2$ : oxygen partial pressure in arterial blood gas sample,  $HCO_3^-$ : bicarbonate, PS: pressure support, PEEP: positive end-expiratory pressure.

**OS Table 2:** Characteristics of patients from the NIV-to-HFNC group based on the number of changes made

	Single NIRS switch (n = 13)	Multiple NIRS switches (n = 13)	p
<b>Demographics</b>			
- Age (years)	70 (64-78)	64 (58-78)	0.418
- Gender (female)	2 (15.4)	3 (23.1)	0.619
- BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	24 (22-29)	26 (24-29)	0.470
- Do not intubation order	4 (30.8)	1 (7.7)	0.135
<b>Comorbidities (n, %)</b>			
- Ischemic heart disease	7 (53.8)	9 (69.2)	0.420
- Chronic heart failure	6 (46.2)	8 (61.5)	0.431
- Chronic renal failure	4 (30.8)	0 (0.0)	<b>0.030</b>
- COPD	4 (30.8)	6 (46.2)	0.420
- Diabetes mellitus	1 (7.7)	4 (30.8)	0.135
- Chronic renal failure	1 (7.7)	3 (23.1)	0.277
- History of neoplasia	1 (7.7)	3 (23.1)	0.277
- Organ transplantation	0 (0.0)	3 (23.1)	0.066
<b>Severity at admission</b>			
- Apache II Score	21 (15-29)	20 (15-23)	0.579
- Number of quadrants infiltrates on chest radiography	2 (2-3)	2 (2-3)	0.920
<b>Cause of AHRF (n, %)</b>			
- Pneumonia	12 (92.3)	10 (76.9)	0.277
- SDRA	1 (7.7)	1 (7.7)	1.000
- Diffuse alveolar hemorrhage	0 (0.0)	2 (15.4)	0.141
- Bronchospasm	0 (0)	0 (0)	NA
<b>NIRS switches characteristics</b>			
- Total number of switches	1 (1-1)	6 (4-8)	<b>0.000</b>
- Time underwent NIRS before the first switch (hours)	16 (5-30)	26 (21-44)	<b>0.044</b>
- Time underwent NIRS between first and second switch (hours)	50 (34-114)	10 (5-24)	<b>0.000</b>
- Total time underwent NIRS (hours)	72 (24-156)	168 (48 - 240)	<b>0.050</b>
- Total time underwent NIV (hours)	16 (5-30)	80 (52-126)	<b>0.000</b>
- Total time underwent HFNC (hours)	50 (34-114)	95 (65-123)	<b>0.169</b>
<b>NIRS ventilatory parameters and patients ventilatory conditions at starting of first NIRS (NIV)</b>			
- PS (cmH <sub>2</sub> O)	7 (6-11)	6 (4-11)	0.511
- F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	0.45 (0.38-0.73)	0.50 (0.40-0.75)	0.579
- PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	8 (7-9)	8 (7-10)	0.724
- RR (bpm)	23 (19-33)	30 (20-33)	0.303
- SatO <sub>2</sub> (ratio)	94 (93-94)	94 (93-96)	0.852
- SaF <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	212 (131-258)	188 (126-238)	0.689
<b>ABG at starting of first NIRS (NIV)</b>			
- pH	7.37 (7.28-7.45)	7.35 (7.28-7.42)	0.545
- PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	42 (37-51)	51 (41-60)	0.081
- PaO <sub>2</sub> (mmHg)	68 (53-102)	58 (56-72)	0.395
- HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	26 (21-28)	25 (23-32)	0.545
- Lactate (mmol/l)	2.50 (1.00-6.25)	3.00 (2.00-4.00)	0.813
- PaO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	128 (91-255)	120 (79-148)	0.351
- SaF <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	212 (131-258)	188 (126-238)	0.689
<b>NIRS ventilatory parameters and patients ventilatory conditions at starting of second NIRS (HFNC)</b>			
- Total flow (l/min)	60 (48-60)	60 (50-60)	0.918
- F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	0.40 (0.38-0.53)	0.55 (0.40-0.60)	0.114
- RR (bpm)	24 (19-25)	27 (23-30)	0.165
- SatO <sub>2</sub> (%)	94 (92-95)	94 (93-95)	0.654
- SaF <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (ratio)	230 (177-258)	173 (155-235)	0.132

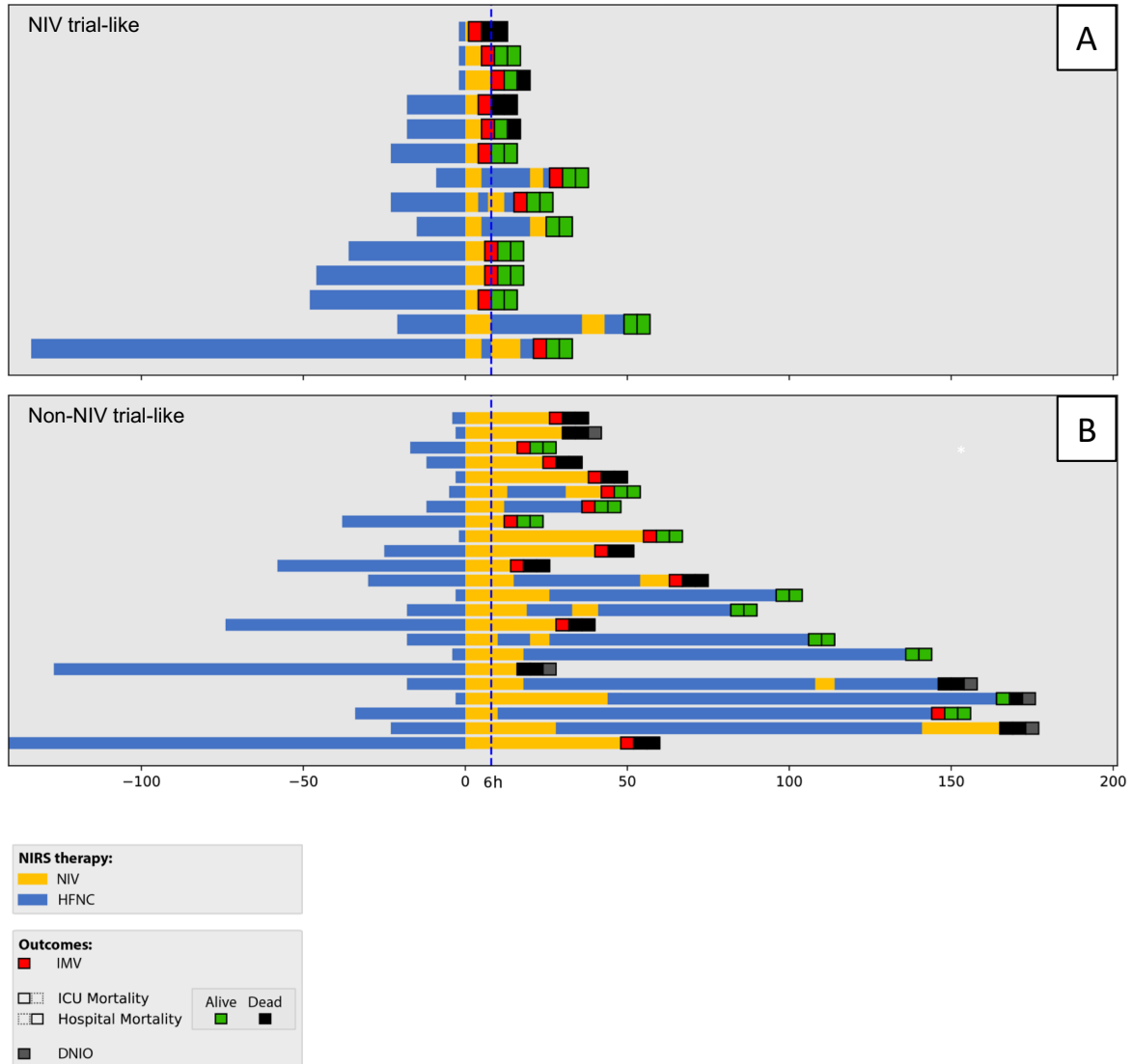
Data expressed as frequencies and percentages [n(%)] or medians and interquartile ranges (IQR or 25th-75th percentile).

NIV: non-invasive ventilation, HFNC: high flow nasal canula, BMI: body mass index, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, AHRF: acute hypoxemic respiratory failure, SDRA: acute respiratory distress syndrome, NIRS: non-invasive respiratory support, PS: pressure support,  $F_iO_2$ : fraction of inspired oxygen, PEEP: positive end-expiratory pressure, RR: respiratory rate, Bpm: breaths per minute,  $SatO_2$ : peripheral oxygen saturation,  $SaF_iO_2$ :  $SatO_2/F_iO_2$  ratio, ABG: arterial blood gases,  $PaCO_2$ : carbon dioxide partial pressure in arterial blood gas sample,  $PaO_2$ : oxygen partial pressure in arterial blood gas sample,  $HCO_3^-$ : bicarbonate.

**OS Figure 1:** NIRS techniques distribution over time in each patient when started by HFNC. A: NIV Trial performed. B: non-NIV Trial performed.

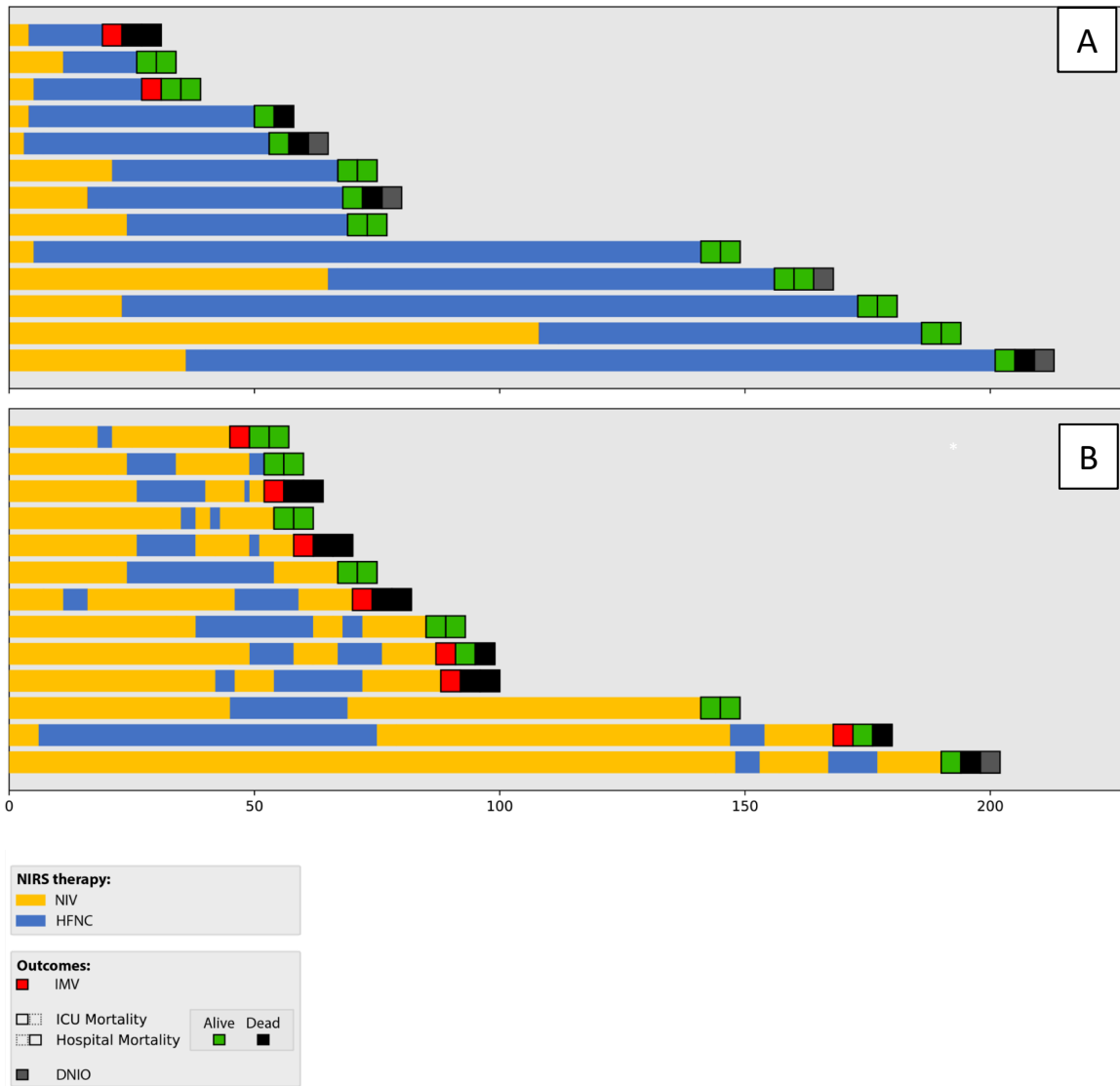
OS Figure 1 Footnote: The blue dashed line indicates the maximum NIV trial time (6 hours). NIRS: non-invasive respiratory support, NIV: non-invasive ventilation, HFNC: high flow nasal cannulas, DNIO: do-not-intubate order

\*  $p < 0.05$  vs NIV Trial performed group.



**OS Figure 2:** NIRS techniques distribution over time in each patient when started by NIV. A: Only one switch done. B: More than one switch done.

OS Figure 2 Footnote: NIRS: non-invasive respiratory support, NIV: non-invasive ventilation, HFNC: high flow nasal cannulas, DNIO: do-not-intubate order, \* p<0.05 vs one switch group





## 5.2. ARTÍCULO 2

## Impact of a Non-Invasive Respiratory Support Strategy and Switches in Therapy During Acute Respiratory Failure Due to SARS-COV-2

J Marin-Corral<sup>1,2\*</sup>, FJ Parrilla-Gomez<sup>1\*</sup>, A Castellvi-Font<sup>1</sup>, P Perez-Teran<sup>1</sup>, L Picazo<sup>1</sup>, S Pascual-Guardia<sup>3,4</sup>, A Rodriguez<sup>5</sup>, JC Ballesteros<sup>6</sup>, S Sancho<sup>7</sup>, L Socias<sup>8</sup>, E Diaz<sup>9,10</sup>, A Albaya-Moreno<sup>11</sup>, C de Haro<sup>4,9,10</sup>, O Roca<sup>4,9,10</sup>, MI Restrepo<sup>2,12\*\*</sup>, JR Masclans<sup>1,13\*\*</sup> and SEMICYUC COVID19 Group

<sup>1</sup>Critical Care Department, Hospital del Mar, Critical illness research group (GREPAC), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mediques (IMIM), Spain

<sup>2</sup>Division of pulmonary diseases & Critical Care Medicine, South Texas Veterans Health Care System and University of Texas Health San Antonio, USA

<sup>3</sup>Respiratory Medicine Department-Muscle Wasting and Cachexia in Chronic Respiratory Diseases and Lung Cancer Research Group, Hospital del Mar, Spain

<sup>4</sup>Centro de Investigacion en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Spain

<sup>5</sup>Critical Care Department, Hospital Universitari Joan XXIII, Spain

<sup>6</sup>Critical Care Department, Hospital de Salamanca, Spain

<sup>7</sup>Critical Care Department, Hospital La Fe, Spain

<sup>8</sup>Critical Care Department, Hospital Son Llatzer, Spain

<sup>9</sup>Servei de Medicina Intensiva, Parc Tauli Hospital Universitari, Spain

<sup>10</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

<sup>11</sup>Critical Care Department, Hospital de Guadalajara, Spain

<sup>12</sup>Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, University of Texas Health San Antonio, USA

<sup>13</sup>Medicine and life science department (MELIS), Universitat Pompeu Fabra, Spain

\* and \*\* contributed equally to the work

**Submission:** August 01, 2023; **Published:** August 11, 2023

**\*Corresponding author:** Francisco Jose Parrilla Gomez, MD, Critical Care Department, Hospital del Mar, Passeig Maritim 25-29, E-08003 Barcelona, Spain

### Abstract

**Introduction:** Non-invasive respiratory support (NIRS), high flow nasal cannula (HFNC) and non-invasive ventilation (NIV), have been used prior to mechanical ventilation (MV). We aimed to describe the use of initial NIRS and their subsequent changes and assess its impact on clinical outcomes among critically ill patients with acute respiratory failure (ARF) secondary to SARS-CoV-2 admitted to ICU.

**Methods:** Prospective, multicenter, observational cohort study comprising a secondary analysis of patients included in the SEMICYUC COVID-19 registry. All patients with ARF due to SARS-CoV-2 admitted to ICU and receiving respiratory support were enrolled. NIRS failure, ICU and hospital mortality, and length of stay (LOS) were evaluated.

**Results:** Among 3889 included patients, 43% initially underwent NIRS (75% HFNC and 25% NIV). NIV as first choice was associated with higher failure (74.4% vs 61.2%,  $p < 0.001$ ) and higher ICU and hospital mortality rates than HFNC (27% vs 20%,  $p = 0.003$  and 29% vs 21%,  $p = 0.002$ ). NIV to HFNC switch showed the lowest failure (43%), lowest ICU and hospital mortality rates (18% and 19%) and the shortest LOS (9 days [6-15] vs 21 days [14-32]). HFNC to NIV switch did not significantly worsen outcomes compared to HFNC failure, but patients who failed after the switch showed the highest mortality (42% both ICU and hospital) and the longest LOS (24 [13-34] and 30 [23-48]).

**Conclusion:** NIRS is common in the ICU and switching NIRS strategies is a frequent practice within different scenarios. Physicians should bear in mind the possibility of outcomes worsening when failure occurs after switching.

**Keywords:** Non-invasive positive pressure ventilation; Nasal cannula; Acute respiratory failure; Covid-19; SARS-COV-2

**Abbreviations:** NIRS: Non-Invasive Respiratory Support; HFNC: High Flow Nasal Cannula; NIV: Non-Invasive Ventilation; MV: Mechanical Ventilation; ARF: Acute Respiratory Failure; LOS: Length of Stay; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; SD: Standard Deviations; OR: Odds Ratios; CI: Confidence Intervals

### Introduction

During the SARS-CoV-2 pandemic, severe acute respiratory failure (ARF) generated an unprecedented demand for intensive care resources in order to deliver respiratory support, and in many cases during the first wave of the pandemic led to ICU saturation. Although invasive mechanical ventilation (MV) remains the main support treatment in severe hypoxemic ARF with increased work of breathing, non-invasive respiratory support (NIRS) is commonly used as first strategy and can be applied by high flow nasal cannula (HFNC) and non-invasive ventilation (NIV). Several

studies have suggested that HFNC is effective in patients with ARF, showing an improvement in ventilatory parameters and reducing the need for intubation, with a potential enhancement in patient survival compared to conventional oxygen therapy and NIV [1-6]. NIV has been extensively shown to improve hypercapnic ARF in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and acute pulmonary oedema and has also shown benefits in hypoxemic ARF in so far as intubation can be avoided, but without clear benefits in mortality rates [7-15].

Despite its benefits, NIRS use carries the risk of patient self-inflicted lung injury and delayed intubation that detrimentally affects clinical outcomes [16-21]. In this regard, NIRS failure in patients with hypoxemic ARF is associated with increased mortality, especially when NIV is used to treat patients with pneumonia [12,19,20,22]. However, there are no formal recommendations in international guidelines regarding the procedure to follow when NIRS is started, and most importantly regarding when the treatment should be escalated [7]. This may lead to considerable differences between clinicians in terms of deciding which NIRS strategy to select as a first choice, when to consider it to have failed, and the timing of intubation and NIRS weaning, which may all impact clinical outcomes [23].

Moreover, in the SARS-CoV-2 scenario, pandemic overload meant that decisions had to be made based on resource availability, including switches of NIRS strategy in order to reserve MV for refractory cases. Studies have provided conflicting results about the efficacy of different NIRS in COVID-19 patients, and the currently available data are unable to identify the best NIRS first choice approach in these patients [24-29]. Moreover, little is known about the influence on outcomes of the use of more than one type of NIRS. In the present study, we sought to describe the use of initial NIRS (HFNC or NIV) and their subsequent changes and assess its impact on clinical outcomes in critically ill patients admitted to the ICU with hypoxemic ARF due to SARS-CoV-2 pneumonia.

## Methods

### Study design

Prospective, multicenter, cohort and observational study based on a secondary analysis of patients included in the SEMICYUC COVID-19 registry (the Spanish Society of Critical Care Medicine and Coronary Units). Between 1 February 2020 and 1 June 2021, data for all patients admitted to 73 Spanish ICUs due to ARF with COVID-19 pneumonia were recorded. COVID-19 was diagnosed by the presence of a SARS-CoV-2 positive rt-PCR test. The identities of patients were anonymized, and the review board waived the need for informed consent due to the non-interventional nature of the study. The registry was designed and conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki and the study was approved by the Institutional Review Boards of the participating centers.

### Participants and study groups

All patients admitted to the ICU due to ARF with confirmed SARS-CoV-2 infection who received respiratory support at ICU admission were eligible for enrollment. Patients in whom the sequence of respiratory support at ICU admission could not be determined and those aged <18 years were excluded from the analysis. Patients who were initially treated with NIRS were classified according to the first NIRS choice used, HFNC or NIV. In each group, patients were subsequently classified as: 1) NIRS success; 2) NIRS failure, when MV was required or when the patient died having a do not intubation order (DNI); or 3) change

of NIS, either HFNC-to-NIV or NIV-to-HFNC. The NIRS patients switched to a different NIRS method and were stratified according to success or failure. Patients who were directly intubated and mechanically ventilated were analyzed independently.

The primary outcome of the study was NIRS failure, described as the need for invasive MV or when patients were DNI. Secondary outcomes were all-cause mortality and ICU and hospital length of stay (LOS). These outcomes were evaluated in all the population and separately in each of the previously described patient subgroups. Comparisons of mortality and LOS between NIRS and MV groups excluded patients who were DNI and are shown in the [Online Supplement](#).

### Data collection

Demographics (age and gender), presence of comorbidities and usual treatment were registered, as well as severity of illness (APACHE and SOFA scores), biomarkers, respiratory status ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  ratio and presence of  $\geq 3$  quadrants infiltrated on chest radiography) and presence of shock at ICU admission, which was defined as the need for vasopressors [30], and COVID-related treatment received. Data collection also included ventilatory data and outcomes such as respiratory support and type of NIRS used as first choice, subsequent NIRS changes, NIRS failure, ICU and hospital mortality and ICU and hospital LOS.

### Statistical analysis

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages, and continuous variables as means and standard deviations (SD) when data were normally distributed, or otherwise as median and interquartile range (25th-75th percentile). Differences between groups were analyzed using the chi square test or Fisher's exact test for categorical variables, and ANOVA, Student's t-test or the Mann-Whitney U-test for continuous data. Statistical significance was set at a p-value  $\leq 0.05$ . Logistic regression was used to assess independent factors associated with NIRS failure and mortality. Variables that were clinically relevant and presented significant differences in the bivariate analysis were included in the logistic regression. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, USA) 18 version.

## Results

### Distribution of the population

From a total of 3889 patients admitted to the ICU for ARF and confirmed SARS-CoV-2 infection needing respiratory support, NIRS was used as the first respiratory support strategy in 1692 (43.5%) and MV in 2197 (56.5%) (Figure 1). Among NIRS patients, HFNC was used in 1275 (75.3%) patients and NIV in 417 (24.7%). Switch of NIRS was present in 11% of total NIRS and HFNC-to-NIV shifts were less frequent than NIV-to-HFNC shifts (7.4% vs 20.1%,  $p < 0.001$ ) (Figure 1). Thirty-six patients (2.1% of all NIRS patients) were DNI and were distributed equally in the two groups (HFNC 2.0% and NIV 2.4%). Main characteristics of patients included in the different groups are described in the



## International Journal of Pulmonary & Respiratory Sciences

Online Supplement (OS Table 1).

### NIRS failure

Among all patients who received NIRS at ICU admission (n=1692), 63.2% failed (n=1069). The characteristics of NIRS success and NIRS failure groups are described in detail in the OS Table 2. Patients with successful NIRS were more likely to have received HFNC as the first NIRS choice, and they also presented higher rates of NIRS switch. However, the most frequently used switch was NIV-to-HFNC. Figure 2 shows a detailed flow chart of NIRS failure, indicating the initial NIRS therapy used and the

subsequent changes. NIRS failure rates were higher in the NIV group compared with HFNC group (68.1% vs 61.6%, p=0.016). Taking into account only the first choice of NIRS therapy, NIV group had higher failure rate than HFNC group (74.4% vs 61.2%, p<0.001) (Figure 3A and 3B). Among patients in whom NIRS was changed, the HFNC-to-NIV switch presented higher failure rates than NIV-to-HFNC (66% vs 42.9%, p<0.001) (Figure 3C). Table 1 shows the characteristics of patients regarding NIRS failure, success, or switch in both initial NIRS groups, which are described in the [Online Supplement](#).

**Table 1:** Comparison between characteristics of patients undergoing NIRS in whom it was succeed, failure or was changed, in the different NIRS analyzed groups.

	HFNC (n = 1275)			NIV (n = 417)		
	Success (n= 458)	Failure (n =723)	HFNC to NIV (n=94)	Success (n= 85)	Failure (n= 248)	NIV to HFNC (n=84)
<b>Demographics</b>						
- Age, years <sup>a,b</sup>	56 (48-66)	65 (55-71) ***	61 (54-70) ***	56 (47-66)	64 (57-70) ***	63 (54-70) **
- Gender (female)	146 (31.9)	204 (28.2)	31 (33.0)	24 (28.2)	70 (28.2)	21 (25.0)
<b>Comorbidities<sup>a,b</sup></b>						
- High blood pressure <sup>a,b</sup>	180 (39.3)	358 (49.5) ***	53 (56.4) **	24 (28.2)	126 (50.8) ***	40 (47.6) **
- Obesity	163 (35.6)	276 (38.2)	35 (37.2)	31 (36.5)	99 (39.9)	31 (36.9)
- Diabetes <sup>a</sup>	81 (17.7)	189 (26.1) ***	18 (19.1)	15 (17.6)	61 (24.6)	16 (19.0)
- Asthma	32 (7.0)	48 (6.6)	3 (3.2)	7 (8.2)	16 (6.5)	7 (8.3)
- Immunosuppressive Therapy	28 (6.1)	43 (5.9)	8 (8.5)	3 (3.5)	18 (7.3)	5 (6.0)
- Ischemic cardiomyopathy <sup>a</sup>	19 (4.1)	44 (6.1)	12 (12.8) ****†	3 (3.5)	15 (6.0)	4 (4.8)
- Chronic kidney disease	21 (4.6)	50 (6.9)	2 (2.1)	4 (4.7)	16 (6.5)	4 (4.8)
- Chronic obstructive pulmonary disease <sup>a</sup>	14 (3.1)	50 (6.9) **	3 (3.2)	6 (7.1)	20 (8.1)	5 (6.0)
- Cardiac Insufficiency	11 (2.4)	31 (4.3)	2 (2.1)	2 (2.4)	10 (4.0)	2 (2.4)
- Autoimmune Disease	9 (2.0)	25 (3.5)	4 (4.3)	3 (3.5)	11 (4.4)	0 (0.0)
- Hematologic Disease	7 (1.5)	25 (3.5)	5 (5.3)	1 (1.2)	12 (4.8)	3 (3.6)
- Neuromuscular Disease	4 (0.9)	7 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (0.8)	1 (1.2)
- Pregnancy	4 (0.9)	4 (0.6)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- HIV	2 (0.4)	3 (0.4)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Usual treatment</b>						
- ACE-Inhibitor <sup>a</sup>	45 (9.8)	132 (18.3) ***	20 (21.3) **	10 (11.8)	35 (14.1)	8 (9.5)
- ARBs	74 (16.2)	129 (17.8)	16 (17.0)	12 (14.1)	55 (22.2)	21 (25.0)
<b>Severity</b>						
- APACHE Score <sup>a,b</sup>	9 (7-12)	13 (10-17) ***	12 (9-15) ****††	8 (6-13)	14 (11-18) ***	11 (8-16) ****††
- SOFA Score <sup>a,b</sup>	3 (2-3)	4 (3-6) ***	3 (2-4) ****†††	4 (3-4)	4 (4-6) ***	4 (3-4) †††
- Days from symptoms to ICU admission	10 (7-12)	9 (6-11)	9 (7-12)	11 (7-13)	8 (6-12)	9 (6-12)
- Days from hospital to ICU admission	2 (1-3)	1 (0-3)	2 (0-3)	2 (1-3)	2 (0-3)	2.00 (1-4)

Biomarkers at admission						
- Leukocytes (10 <sup>3</sup> u/μl) <sup>b</sup>	8.200 (5.800-11.000)	8.400 (6.100-11.700)	8.600 (5.700-12.200)	9.300 (6.795-13.100)	9.300 (6.710-12.750)	7.990 (5.500-11.000) †
- Lymphocytes (10 <sup>3</sup> u/μl)	0.82 (0.60-1.10)	0.70 (0.48-0.94)	0.81 (0.50-0.97)	0.61 (0.40-0.90)	0.70 (0.50-1.13)	0.70 (0.50-1.01)
- Creatinine (mg/dl) <sup>a</sup>	0.8 (0.6-0.9)	0.8 (0.7-1.1) ***	0.8 (0.7-0.9)	0.7 (0.6-0.9)	0.8 (0.7-1.1)	0.8 (0.6-0.9)
- Urea (mg/dl) <sup>ab</sup>	38 (28-49)	42 (30-59) ***	42 (32-57) *	38 (31-48)	48 (36-64) ***	42 (30-56) ††
- Ferritin (ng/ml)	1025 (520-1709)	1112 (605-1709)	1061 (648-1950)	782 (335-1064)	1243 (501-1918)	1161 (552-1554)
- C-reactive protein (mg/dl) <sup>b</sup>	10.6 (5.7-16.4)	14.4 (7.8-22.0) ***	14.1 (4.8-23.4) *	11.6 (4.0-19.2)	14.4 (8.0-22.3) *	10.5 (4.5-21.6) †
- Procalcitonin (ng/ml)	0.12 (0.07-0.23)	0.20 (0.10-0.50)	0.14 (0.06-0.40)	0.12 (0.06-0.30)	0.20 (0.10-0.70)	0.10 (0.07-0.27)
- Troponin I (ng/l)	6 (2-14)	8 (3-18)	11 (4-18)	8 (4-19)	14 (7-34)	9 (3-17)
- D-Dimer (μg/l)	705 (412-1152)	807 (486-1448)	735 (492-1488)	721 (496-1225)	1200 (652-2372)	807 (530-1675)
- Lactate dehydrogenase (u/l) <sup>ab</sup>	379 (307-477)	473 (359-599) ***	439 (328-598) **	392 (318-575)	520 (412-689) ***	463 (374-573) ††
- Creatine phosphokinase (u/l) <sup>a</sup>	64 (40-122)	100 (56-201) ***	66 (37-139) †	72 (34-108)	102 (52-195)	75 (45-231)
- Lactate (mmol/l)	1.2 (0.9-1.7)	1.4 (1.0-1.9)	1.3 (1.1-1.7)	1.2 (1.0-2.0)	1.4 (1.1-2.0)	1.3 (1.1-1.7)
Respiratory status at admission						
- PaO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> ratio <sup>ab</sup>	134 (100-178)	97 (73-132) ***	107 (81-141) ***	146 (106-182)	109 (79-149) ***	122 (90-157) *
- > 3 quadrants infiltrates on chest radiography <sup>a</sup>	287 (62.7)	537 (74.3) ***	52 (55.3) †††	45 (52.9)	161 (64.9)	49 (58.3)
Hemodynamics at admission						
- Shock <sup>ab</sup>	10 (2.2)	137 (18.9) ***	6 (6.4) *††	7 (8.2)	66 (26.6) ***	5 (6.0) †††
Covid-related treatment						
- Pneumonia-related corticosteroids <sup>a</sup>	347 (75.9)	531 (73.4)	83 (88.3) ***††	66 (80.5)	189 (77.8)	74 (89.2)
- Tocilizumab <sup>ab</sup>	67 (14.6)	112 (15.5)	14 (14.9)	11 (12.9)	64 (25.8) *	31 (36.9) ***
- Hydroxychloroquine	171 (37.3)	311 (43.0)	32 (34.0)	39 (45.9)	133 (53.6)	43 (51.2)
- Lopinavir/ritonavir	128 (27.9)	281 (38.9) ***	28 (29.8)	29 (34.1)	104 (41.9)	30 (35.7)

Data expressed as frequencies and percentages [n (%)] or medians and interquartile ranges (IQR or 25th-75th percentile).

<sup>a</sup>: ANOVA test with p≤0.05 for HFNC group. <sup>b</sup> ANOVA test with p≤0.05 for NIV group. \* p≤0.05 vs Success; \*\* p≤0.01 vs Success; \*\*\* p≤0.001 vs Success; † p≤0.05 vs Failure; †† p≤0.01 vs Failure; ††† p≤0.001 vs Failure.

HFNC: High Flow Nasal Cannula; NIV: Non-Invasive Ventilation; HIV: Human Immunodeficiency Virus; ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ARBs: Angiotensin II Receptor Antagonists; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

### NIRS mortality

Overall mortality in patients who received NIRS at ICU admission was 21.9% (n=371). Patients who received NIV as the first NIRS therapy were more likely not to survive (30.5% vs 23%, p<0.01) (Table 2). Characteristics of survivors and non-survivors in the different subgroups are shown in Table 2 and described in the [Online Supplement](#). ICU and hospital mortality rates of each group and subgroups with their comparisons and significances are shown in Figure 4. The NIV group presented higher ICU and

hospital mortality rates than the HFNC group (27% vs 20%, p=0.003 and 29% vs 21%, p=0.002). As shown in Figure 4A, ICU and hospital mortality rates in HFNC group were 20% and 21% respectively. When HFNC failed, these figures rose to 32% and 33% respectively. When HFNC was switched to NIV, ICU and hospital mortality rates rose to 28% and 29%, but when this switch failed both these rates rose to 42%. Mortality rates tended to be higher in the HFNC-to-NIV failure group than in the HFNC failure group (ICU mortality 42% vs 32%, p=0.11, all-hospital mortality 42% vs 33%, p=0.08).

## International Journal of Pulmonary & Respiratory Sciences

**Table 2:** Patient's characteristics regarding survivors and non-survivors, in total included population and independently by study groups (HFNC or NIV).

	Total NIRS n=1692		HFNC n=1275		NIV n=417	
	Total survivors (n = 1321)	Total non-survivors (n = 371)	Survivors (n = 1017)	Non-survivors (n = 258)	Survivors (n = 304)	Non-survivors (n = 113)
<b>Demographics</b>						
- Age, years	59 (50-67)	69 (62-75) ***	59 (50-67)	70 (63-76) ***	61 (52-68)	67 (60-74) ***
- Gender (female)	400 (30.3)	96 (25.9)	317 (31.2)	64 (24.8) *	83 (27.3)	32 (28.3)
<b>Comorbidities</b>						
- High blood pressure	893 (67.6)	310 (83.6) ***	685 (67.4)	216 (83.7) ***	208 (68.4)	94 (83.2) **
- Obesity	479 (36.3)	156 (42.0) *	365 (35.9)	109 (42.2)	114 (37.5)	47 (41.6)
- Diabetes	261 (19.8)	119 (32.1) ***	203 (20.0)	85 (32.9) ***	58 (19.1)	34 (30.1) *
- Asthma	92 (7.0)	21 (5.7)	70 (6.9)	13 (5.0)	22 (7.2)	8 (7.1)
- Immunosuppressive Therapy	68 (5.1)	37 (10.0) ***	51 (5.0)	28 (10.9) ***	17 (5.6)	9 (8.0)
- Ischemic cardiomyopathy	56 (4.2)	41 (11.1) ***	44 (4.3)	31 (12.0) ***	12 (3.9)	10 (8.8) *
- Chronic kidney disease	51 (3.9)	46 (12.4) ***	40 (3.9)	33 (12.8) ***	11 (3.6)	13 (11.5) **
- Chronic obstructive pulmonary disease	52 (3.9)	46 (12.4) ***	33 (3.2)	34 (13.2) ***	19 (6.2)	12 (10.6)
- Cardiac Insufficiency	30 (2.3)	28 (7.5) ***	25 (2.5)	19 (7.4) ***	5 (1.6)	9 (8.0) ***
- Autoimmune Disease	41 (3.1)	11 (3.0)	31 (3.0)	7 (2.7)	10 (3.3)	4 (3.5)
- Hematologic Disease	32 (2.4)	21 (5.7) **	22 (2.2)	15 (5.8) **	10 (3.3)	6 (5.3)
- Neuromuscular Disease	13 (1.0)	3 (0.8)	10 (1.0)	2 (0.8)	3 (1.0)	1 (0.9)
- Pregnancy	9 (0.7)	0 (0.0)	9 (0.9)	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)
- HIV	5 (0.4)	1 (0.3)	5 (0.5)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)
<b>Usual treatment</b>						
- ACE-Inhibitor	163 (12.3)	87 (23.5) ***	128 (12.6)	69 (26.7) ***	35 (11.5)	18 (15.9)
- ARBs	220 (16.7)	87 (23.5) **	158 (15.5)	61 (23.6) **	62 (20.4)	26 (23.0)
<b>Severity</b>						
- APACHE Score	11 (8-15)	15 (12-18) ***	11 (8-14)	15 (12-18) ***	11 (8-16)	15 (12-18) ***
- SOFA Score	3 (2-4)	4 (3-7) ***	3 (2-4)	4 (3-7) ***	4 (3-5)	4 (4-7) **
- Days from symptoms to ICU admission	9 (7-12)	8 (6-11) **	9 (7-11)	8 (6-11) *	7 (9-13)	8 (5-12)
- Days from hospital to ICU admission	2 (0-3)	2 (0-4)	2 (0-3)	2 (0-4)	2 (0-3)	2 (0-4)

<b>Biomarkers at admission</b>						
- Leukocytes (10 <sup>3</sup> u/μl)	8.395 (6.000-11.600)	9.000 (6.375-12.625) *	8.300 (5.900-11.300)	8.700 (6.160-12.500)	8.900 (6.400-12.600)	10.000 (6.740-12.700)
- Lymphocytes (10 <sup>3</sup> u/μl)	0.77 (0.54-1.04)	0.61 (0.41-0.85) ***	0.78 (0.55-1.02)	0.68 (0.45-0.87) *	0.70 (0.50-1.10)	0.52 (0.40-0.73) **
- Creatinine (mg/dl)	0.8 (0.6-1.0)	0.9 (0.7-1.2) ***	0.8 (0.7-1.0)	0.9 (0.8-1.3) ***	0.8 (0.6-1.0)	0.8 (0.7-1.1) *
- Urea (mg/dl)	39 (29-52)	52 (38-74) ***	38 (28-51)	53 (38-76) ***	43 (31-57)	52 (37-69) ***
- Ferritin (ng/ml)	1020 (522-1632)	1332 (611-1879) *	1034 (548-1696)	1323 (713-1801)	966 (388-1518)	1355 (489-1954)
- C-reactive protein (mg/dl)	12.2 (6.7-20.0)	14.4 (7.5-22.3) **	12.2 (7.0-20.0)	13.4 (6.8-21.9)	11.9 (6.0-20.4)	16.2 (8.4-25.8) **
- Procalcitonin (ng/ml)	0.15 (0.08-0.32)	0.21 (0.10-0.64) ***	0.14 (0.08-0.31)	0.22 (0.10-0.63) ***	0.18 (0.09-0.34)	0.21 (0.10-0.76) *
- Troponin I (ng/ml)	8 (3-14)	13 (7-30) ***	7 (2-14)	13 (6-25) ***	10 (4-20)	17 (8-34) *
- D-Dimer (μg/l)	745 (469-1272)	1100 (638-2353) ***	721 (440-1183)	1008 (626-2114) ***	896 (502-1657)	1513 (750-4549) ***
- Lactate dehydrogenase (u/l)	425 (332-550)	511 (398-679) ***	417 (328-541)	484 (376-639) ***	451 (347-591)	571 (471-744) ***
- Creatine phosphokinase (u/l)	85 (46-160)	87 (50-195)	84 (46-153)	86 (51-196)	88 (47-186)	89 (43-195)
- Lactate (mmol/l)	1.3 (1.0-1.8)	1.5 (1.1-2.0) ***	1.3 (0.9-1.8)	1.5 (1.1-2.1) ***	1.3 (1.0-1.9)	1.6 (1.2-2.0) *
<b>Respiratory situation at admission</b>						
- PaO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> ratio	118 (89-162)	89 (66-123) ***	115 (85-158)	86 (64-121) ***	128 (97-181)	90 (74-128) ***
- ≥ 3 quadrants infiltrates on chest radiography	873 (66.1)	258 (69.5)	691 (67.9)	185 (71.7)	182 (59.9)	73 (64.6)
<b>Hemodynamics at admission</b>						
- Shock	150 (11.4)	81 (21.8) ***	105 (10.3%)	48 (18.6%) ***	45 (14.8)	33 (29.2) ***
<b>Non-invasive support strategy used</b>						
- First choice						
- HFNC	1017 (77.0)	258 (69.5) **	1017 (100)	258 (100)	--	--
- NIV	304 (23.0)	113 (30.5) **	--	--	304 (100)	113 (100)
- Change of initial strategy	137 (10.4)	41 (11.1)	68 (6.7)	26 (10.1)	69 (22.7)	15 (13.3) *
<b>Covid-related treatment</b>						
- Pneumonia-related corticosteroids	1005 (76.4)	285 (77.9)	761 (74.9)	200 (77.5)	244 (81.3)	85 (78.7)
- Tocilizumab	241 (18.2)	58 (15.6)	154 (15.1)	39 (15.1)	87 (28.6)	19 (16.8) *
- Hydroxychloroquine	591 (44.7)	138 (37.2) **	422 (41.5)	92 (35.7)	169 (55.6)	46 (40.7) **
- Lopinavir/ritonavir	461 (34.9)	139 (37.5)	341 (33.5)	96 (37.2)	120 (39.5)	43 (38.1)

Data expressed as frequencies and percentages [n (%)] or medians and interquartile ranges (IQR or 25th-75th percentile). \* p≤0.05; \*\* p≤0.01; \*\*\* p≤0.001. NIS: Non-Invasive Respiratory Support; HFNC: High Flow Nasal Cannula; NIV: Non-Invasive Ventilation; HIV: Human Immunodeficiency Virus; ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ARBs: Angiotensin II Receptor Antagonists; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

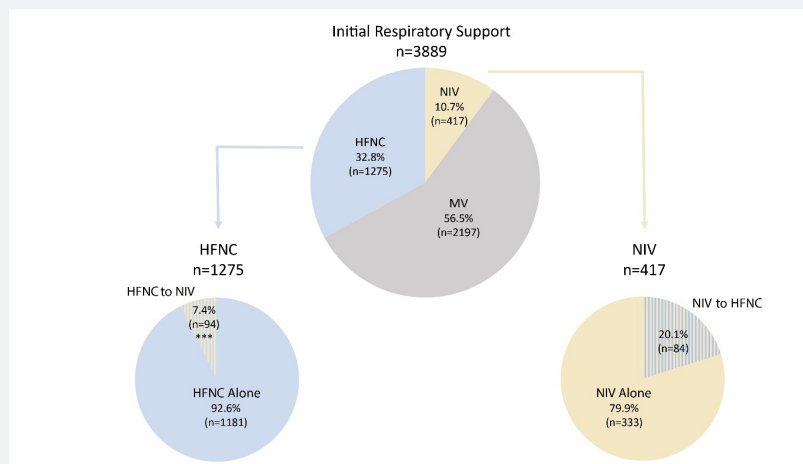
ICU and hospital mortality rates in the NIV group were 27% and 29% respectively. When NIV failed, these rates rose to 39% and 41% respectively. In contrast, when NIV was switched to HFNC, ICU and hospital mortality rates fell to 18% and 19% respectively, but when this switch failed these rates rose to 42% in both cases. No differences were found in mortality rates between

NIV failure and NIV-to-HFNC failure groups (39% vs 42%, p=0.81 and 41% vs 42%, p=0.99). In patients who underwent NIRS switch, ICU and hospital mortality rates were higher in HFNC-to-NIV than in NIV-to-HFNC [28% vs 18%, p=0.12 and 29% vs 19%, p=0.06]. Other significant differences between groups are shown in Figure 4B.

### NIRS length of stay

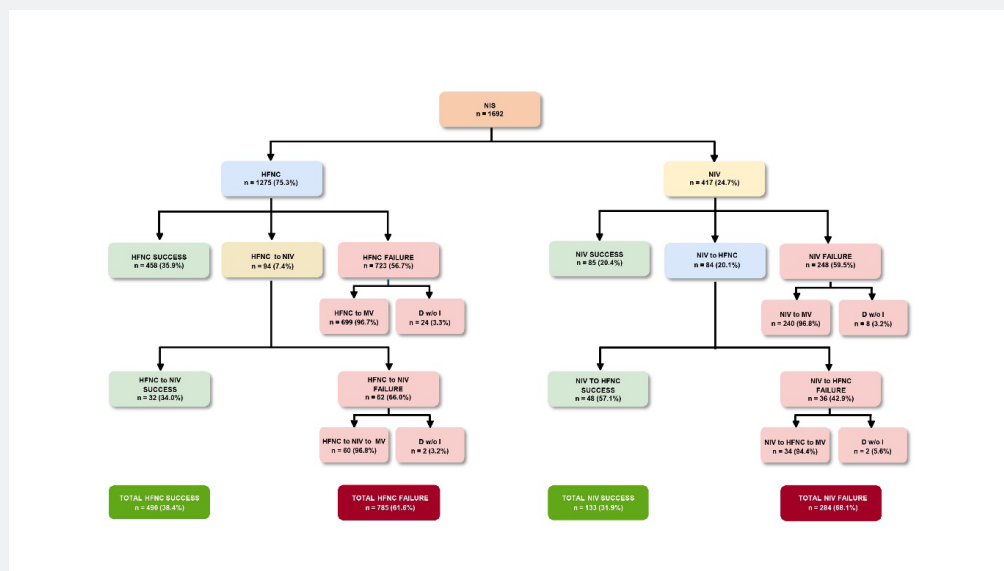
Overall NIRS LOS was 12 days (6 - 24) for ICU and 22 days (14 - 37) for hospital. There were no differences in ICU and hospital LOS among the patients that received any form of NIS. However, NIRS failure groups (i.e., failure of HFNC, HFNC-to-NIV, NIV, or

NIV-to-HFNC) were associated with longer ICU and hospital LOS. In contrast, the NIV-to-HFNC switch group had the shortest ICU and hospital LOS (Figures 5A and 5B). Additionally, non-survivors had longer ICU and hospital LOS than survivors in the different NIRS groups (OS Figure 2).



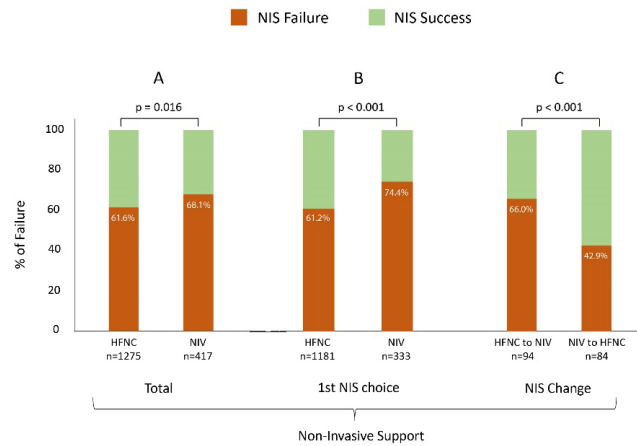
**Figure 1:** Main distribution of NIRS starts in the patients included and proportion of switches to other NIRS.

NIRS: Non-Invasive Respiratory Support; HFNC: High Flow Nasal Cannula; NIV: Non-Invasive Ventilation, \*\*\*  $p < 0.001$  chi-squared test comparing HFNC-to-NIV vs NIV-to-HFNC.



**Figure 2:** Flow chart including all the population related to study groups.

MV: Invasive Mechanical Ventilation; NIRS: Non-Invasive Respiratory Support; HFNC: High Flow Nasal Cannula; NIV: Non-Invasive Ventilation; DNI: Do Not Intubation order.



**Figure 3:** Comparison between success/failure rates in different groups regarding first choice of NIRS and NIRS change. In first NIRS choice, only successful NIRS and patients who failed are included; patients who switched NIRS therapy are not shown. NIRS: non-invasive respiratory support; HFNC: High Flow Nasal Cannula; NIV: non-invasive ventilation.

## Discussion

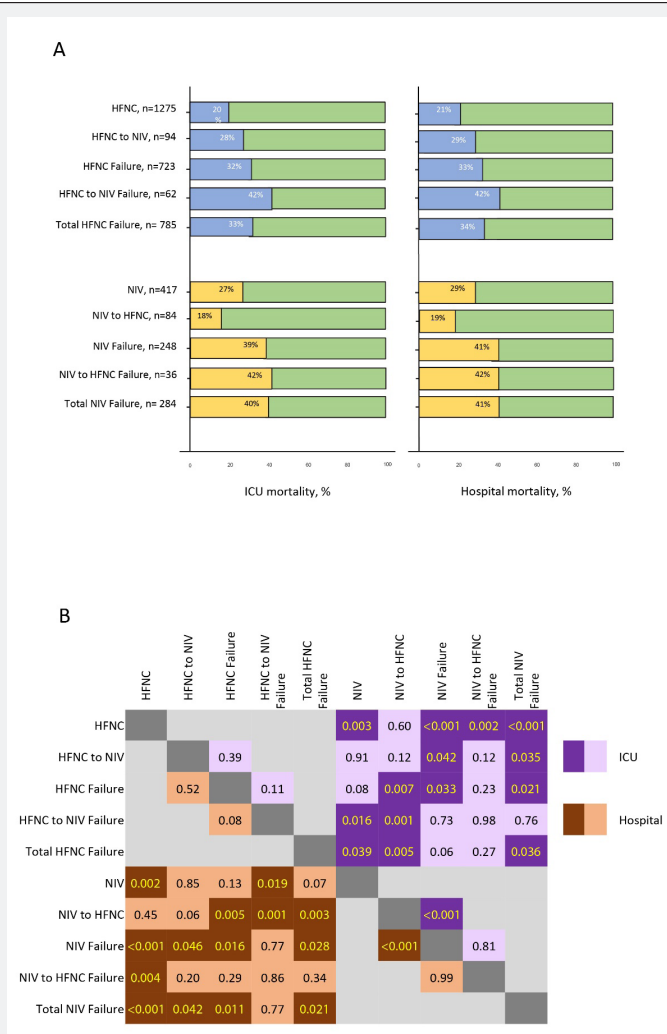
The key findings of this study in patients with SARS-CoV-2 admitted to the ICU due to ARF are that: 1) Use of NIRS is common in the ICU and switching NIRS strategies is a frequent practice within different scenarios. 2) HFNC was the most frequently used NIRS at admission and was less likely to be changed as initial NIRS support than NIV; 3) NIV at admission was associated with higher failure and mortality rates than HFNC; 4) The switch from HFNC to NIV did not present worse outcomes than HFNC failure, but when it failed, patients showed the highest mortality and the longest LOS rates of all subgroups.

In our cohort of patients, those who were initially treated with NIRS had lower disease severity, lower mortality, and shorter LOS than those who were initially mechanically ventilated. According to previous data, our results showed that NIRS failure were associated with worse outcomes [12,19,20,31]. Moreover, the outcomes worsening was more important after NIRS strategy switches, with similar mortality rates to patients who were first intubated and ventilated.

Our data show that switching NIRS in patients with ARF is a common practice in the ICU and that NIV-to-HFNC is more frequent than HFNC-to-NIV. NIRS switches have been described during the post-extubation period and in non-SARS-CoV-2 patients with ARF, but pandemic situation allowed us to evaluate the impact of NIRS switches when the use of NIRS had to be maintained to reserve MV for the most severe cases [32,33]. In the light of our results, we can speculate that even though ARF was the reason

for starting NIRS, the decision to switch from one NIRS therapy to another was based on the particular situation of the patient. In this regard, patients switched from NIV to HFNC presented different baseline and evolution characteristics to those who were switched from HFNC to NIV. These characteristics may have been the reason for the switch. In this regard, the subgroup of patients who were switched from NIV to HFNC presented milder clinical characteristics at admission, similar to those in the HFNC group; they also presented the lowest failure and mortality rates and the shortest LOS. These findings may suggest that successful switches from NIV to HFNC are mostly performed as a de-escalation process during NIV weaning.

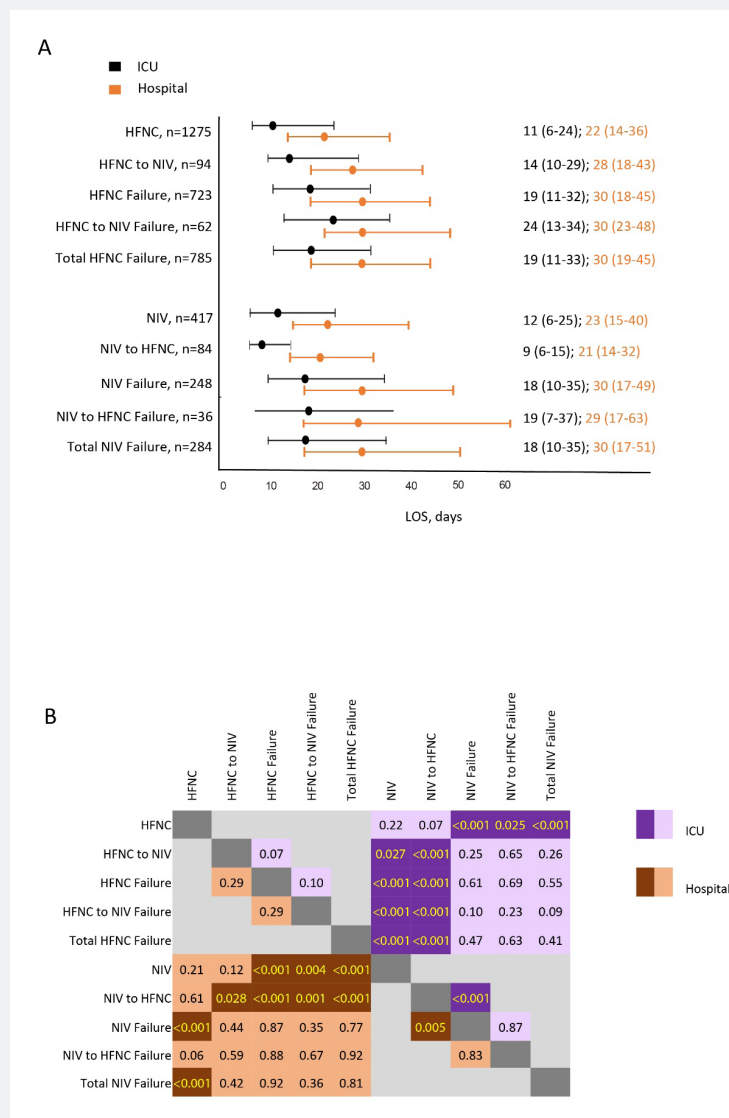
In contrast, our results suggest that failure after the switch from NIV to HFNC is the worst scenario, due to the major increase in mortality rates and LOS almost to the level of patients who were ventilated with MV at ICU admission and were more severely ill. In this case, the switch to HFNC might be used as a rest tool to increase NIV tolerability, as previously described by Frat et al. [32] in non-SARS-CoV-2 patients [32]. Nevertheless, in the subgroup of patients who were switched from HFNC to NIV, the move could be understood as an escalation of NIRS therapy. Although our results suggest that this switch did not worsen outcomes compared with patients who failed HFNC without switching, it should be considered that when failure occurs after the switch (in 66% of cases) mortality and LOS drastically increase, reaching the rates recorded in initially mechanically ventilated patients (who tended to be elderly, had more severe illness and poorer clinical parameters at admission).



**Figure 4:** ICU and hospital mortality in all groups (Figure 4A) with all p values for each comparison (Figure 4B). Magenta color represents ICU groups and orange color represents Hospital groups. In black are shown significant p-values. HFNC, High Flow Nasal Cannula; NIV: non-invasive ventilation; ICU, intensive care unit.

This study has several limitations that should be mentioned. First, it is a secondary analysis of a multicenter database which was not directly designed to evaluate the prognostic implications of NIRS switches. Although the results of this study suggest that NIRS therapy switching was common in clinical practice during the pandemics, it should be evaluated in the post-pandemic routine ICU practice. Moreover, a lack of relevant information is present as the clinical parameters before the decision to intubate, the NIRS parameters at the time of failure, and the dynamic NIRS changes, which are key issues that future studies should consider. For instance, information regarding the reasons for NIRS switches

and timing would help to elucidate whether NIRS therapies were used as de-escalation or escalation strategies. Second, we did not have information on the level of ventilatory support (CPAP or Pressure Support mode), the interface used or the use of heat humidifiers during NIV which might have influenced the outcomes [34]. However, diverse groups of subjects from several hospitals in Spain were enrolled and classified using a pragmatic approach, and the study results suggest differences in clinical practices in real-life settings. Moreover, these results show the need to further investigate switched NIRS groups in order to be able to implement new recommendations in future clinical guidelines.



**Figure 5:** ICU and hospital length of stay in all groups (Figure 5A) with all p values for each comparison (Figure 5B). Footnote (Figure 5) Magenta color represents ICU groups and orange color represents Hospital groups. In black are shown significant p-values. HFNC: High Flow Nasal Cannula; NIV: Non-Invasive Ventilation; LOS: Length of Stay; ICU: Intensive Care Unit.

In conclusion, this multicenter study shows that HFNC is the first NIRS used in most patients with ARF due to SARS-CoV-2 admitted to the ICU, and that it is associated with better outcomes regarding NIRS failure and mortality than NIV. We also report that the switch of NIRS strategies in these patients was a common practice in Spanish ICUs during pandemics, above all from NIV to HFNC. Moreover, the transition from HFNC to NIV or NIV to HFNC seems to respond to different needs or reasons that should be

explored in greater depth in future studies. Although switching strategies do not seem to worsen outcomes, when making this decision, physicians should bear in mind the significant association with worse outcomes when failure occurs after switching. Further studies are also needed to better understand decisions regarding NIRS initiation and switching, as well as to identify predictive factors related to NIRS responders or non-responders before generalizing these findings in clinical practice.



## Acknowledgments

We thank Marta Gas, Anna Salazar and all the health personnel (doctors, nurses, auxiliaries and the entire logistical team involved) for their dedication and commitment in helping to collect the data that made this study possible, and Victor Boutonnet and Llesmil Ahuirand for help with the data processing.

## Conflict of Interest Statements

JRM: grants, travels and non-financial support from Fisher & Paykel, personal fees from Dextro; OR: research grant from Hamilton Medical AG and Fisher & Paykel Healthcare Ltd, speaker fees from Hamilton Medical AG, Fisher & Paykel Healthcare Ltd, Aerogen Ltd and Ambu, and non-financial research support from Timpel; all unrelated to this submission. None of the other authors have any conflicts of interest to declare.

## References

- Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, et al. (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372(23): 2185-2196.
- Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, et al. (2020) High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anesth* 67(9): 1217-1248.
- Ni Y-N, Luo J, Yu H, Liu D, Ni Z, et al. (2017) Can High-flow Nasal Cannula Reduce the Rate of Endotracheal Intubation in Adult Patients With Acute Respiratory Failure Compared With Conventional Oxygen Therapy and Noninvasive Positive Pressure Ventilation?: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 151(4): 764-775.
- Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45(5): 563-572.
- Oczkowski S, Ergon B, Bos L, Chatwin M, Ferrer M, et al. (2022) ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 59(4): 2101574.
- Lewis SR, Baker PE, Parker R, Smith AF (2021) High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patient. *Cochrane Database Syst Rev* 3(3): CD010172.
- Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, et al. (2017) Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 50(2): 1602426.
- Davidson AC, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, et al. (2016) BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax* 71(Suppl 2): ii1-35.
- Cao Z, Luo Z, Hou A, Nie Q, Xie B, et al. (2016) Volume-Targeted Versus Pressure-Limited Noninvasive Ventilation in Subjects with Acute Hypercapnic Respiratory Failure: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Respir Care* 61(11): 1440-1450.
- Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S (2010) A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J* 36(2): 362-369.
- Ozsancak UA, Sidhom SS, Khodabandeh A, Jeong M, Mohr C, et al. (2014) Use and outcomes of noninvasive positive pressure ventilation in acute care hospitals in Massachusetts. *Chest* 145(5): 964-971.
- Demoule A, Girou E, Richard J-C, Taille S, Brochard L (2006) Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 32(11): 1756-1765.
- Bourke SC, Piraino T, Pisani L, Brochard L, Elliott MW (2018) Beyond the guidelines for non-invasive ventilation in acute respiratory failure: implications for practice. *Lancet Respir Med* 6(12): 935-947.
- Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS (2004) Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med* 32(12): 2516-2523.
- Munshi L, Mancebo J, Brochard LJ (2022) Noninvasive Respiratory Support for Adults with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med* 387(18): 1688-1698.
- Grieco DL, Menga LS, Eleuteri D, Antonelli M (2019) Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support. *Minerva Anestesiol* 85(9): 1014-1023.
- Brochard L, Slutsky A, Pesenti A (2017) Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 195(4): 438-442.
- Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D (2020) Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med* 46(4): 606-618.
- Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, et al. (2012) Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 38(3): 458-466.
- Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, et al. (2015) Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 41(4): 623-632.
- Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Szymrym B, et al. (2019) An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 199(11): 1368-1376.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, et al. (2017) Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 195(1): 67-77.
- Delbove A, Darreau C, Hamel JF, Asfar P, Lerolle N (2015) Impact of endotracheal intubation on septic shock outcome: A post hoc analysis of the SEPSISPAM trial. *J Crit Care* 30(6): 1174-1178.
- Wendel-Garcia PD, Mas A, Gonzalez-Isern C, Ferrer R, Manez R, et al. (2022) Non-invasive oxygenation support in acutely hypoxemic COVID-19 patients admitted to the ICU: a multicenter observational retrospective study. *Crit Care* 26(1): 37.
- Ranieri VM, Tonetti T, Navalesi P, Nava S, Antonelli M, et al. (2022) High-Flow Nasal Oxygen for Severe Hypoxemia: Oxygenation Response and Outcome in Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 205(4): 431-439.
- Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, et al. (2022) Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 327(6): 546-558.
- Frat J-P, Quenot J-P, Badie J, Coudroy R, Guitton C, et al. (2022) Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients with Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA* 328(12): 1212-1222.

28. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosa T, Spadaro S, et al. (2021) 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* 325(17): 1731-1743.
29. Ospina-Tascon GA, Calderon-Tapia LE, Garcia AF, Zarama V, Gomez-Alvarez F, et al. (2021) Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19. *JAMA* 326(21): 2161-2171.
30. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, et al. (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8): 801-810.
31. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, et al. (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 315(8): 788-800.
32. Frat J-P, Brugiere B, Ragot S, Chatellier D, Veinstein A, et al. (2015) Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care* 60(2): 170-178.
33. Wang S-Y, Liang H-W, Lu G-S, Jiang Z-J, Zhang B-Z, et al. (2021) Effect of sequential high-flow nasal cannula oxygen therapy and non-invasive positive-pressure ventilation in patients with difficult weaning from mechanical ventilation after extubation on respiratory mechanics. *Ann Transl Med* 9(15): 1251.
34. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP (2016) Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 315(22): 2435-2441.



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 License  
DOI: [10.19080/IJOPRS.2023.06.555694](https://doi.org/10.19080/IJOPRS.2023.06.555694)

**Your next submission with Juniper Publishers  
will reach you the below assets**

- Quality Editorial service
- Swift Peer Review
- Reprints availability
- E-prints Service
- Manuscript Podcast for convenient understanding
- Global attainment for your research
- Manuscript accessibility in different formats  
( Pdf, E-pub, Full Text, Audio)
- Unceasing customer service

**Track the below URL for one-step submission**  
<https://juniperpublishers.com/online-submission.php>

### 5.2.1. MATERIAL SUPLEMENTARIO

#### OS Figure Legends

**OS Figure 1.** Multivariate analysis of independently associated risk factors related to failure (OS Figure 1A) and mortality (OS Figure 1B).

Footnote OS Figure 1. \*  $p < 0.05$ .

**OS Figure 2.** ICU and hospital mortality in all groups (OS Figure 2A) with all p values for each comparison (OS Figure 2B).

Footnote OS Figure 2. Only patients in whom invasive mechanical ventilation was started after failure are included; patients who died without intubation are excluded. Green color represents Survivors and red color represents non-Survivors. In black are shown significant p-values. MV: invasive mechanical ventilation; HFNC: High Flow Nasal Cannula; NIV: non-invasive ventilation; ICU: intensive care unit.

**OS Figure 3.** ICU and hospital mortality in all groups (OS Figure 3A) with all p values for each comparison (OS Figure 3B).

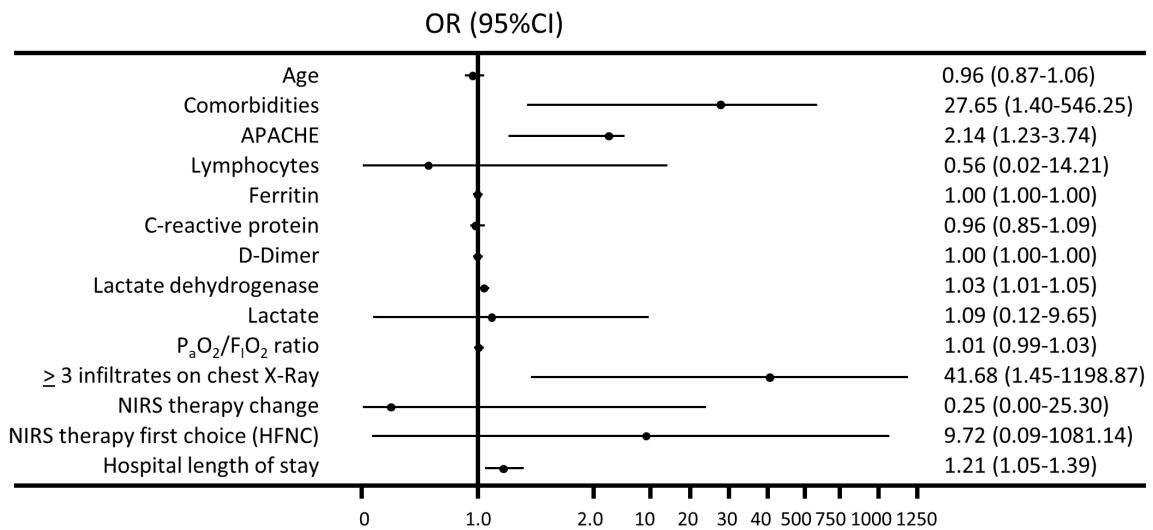
Footnote OS Figure 3. Only patients in whom invasive mechanical ventilation was started after failure are included; patients who died without intubation are excluded. Magenta color represents ICU groups and orange color represents Hospital groups. In black are shown significant p-values. MV: mechanical ventilation; HFNC: High Flow Nasal Cannula; NIV: non-invasive ventilation; LOS: length of stay; ICU: intensive care unit.

**OS Figure 4.** ICU and hospital length of stay in all groups (OS Figure 4A) with all p values for each comparison (OS Figure 4B).

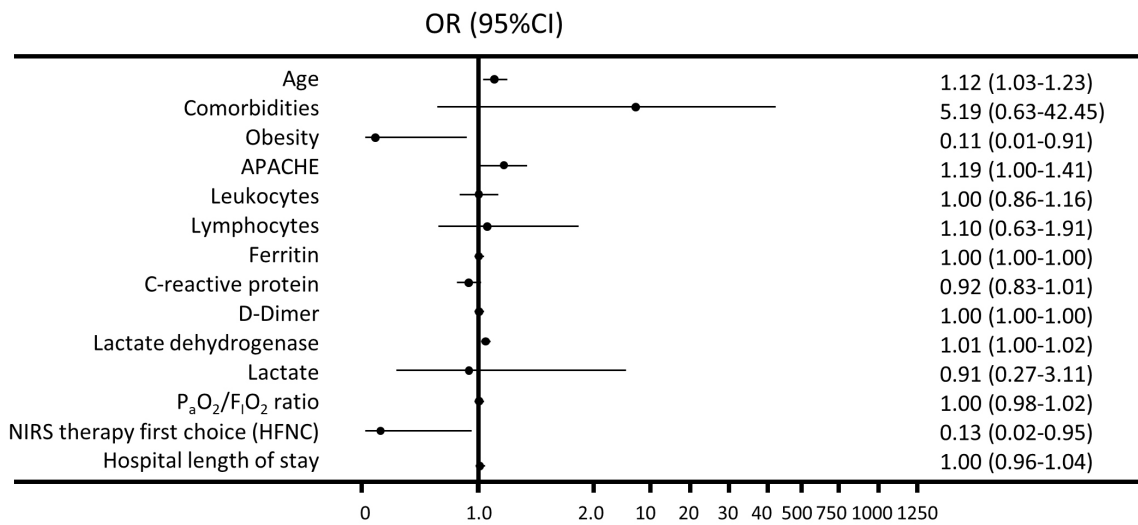
Footnote OS Figure 4. Magenta color represents ICU groups and orange color represents Hospital groups. In black are shown significant p-values. HFNC: High Flow Nasal Cannula; NIV: non-invasive ventilation; LOS: length of stay; ICU: intensive care unit.

OS Figure 1.

A

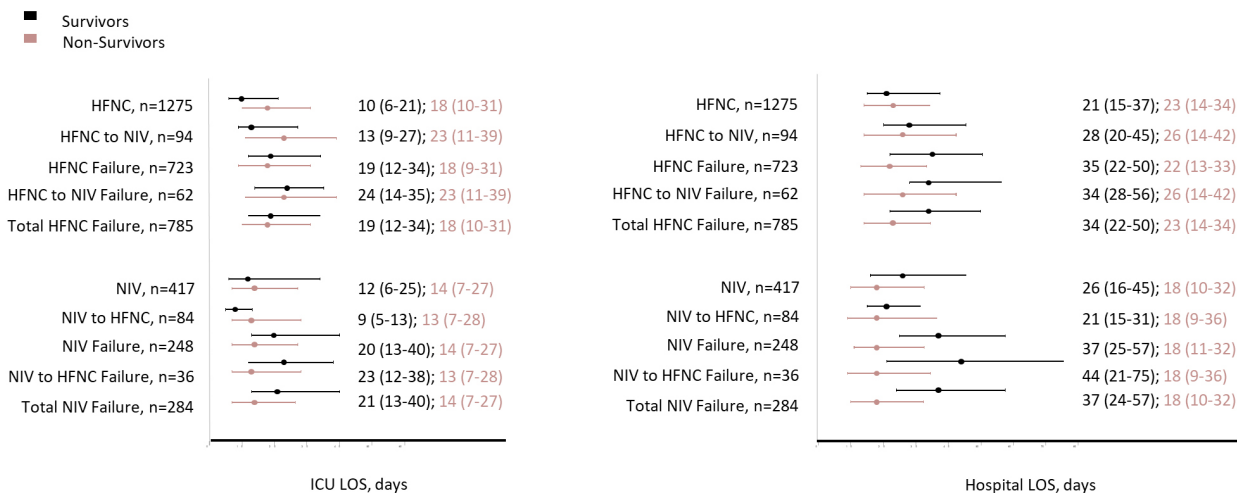


B

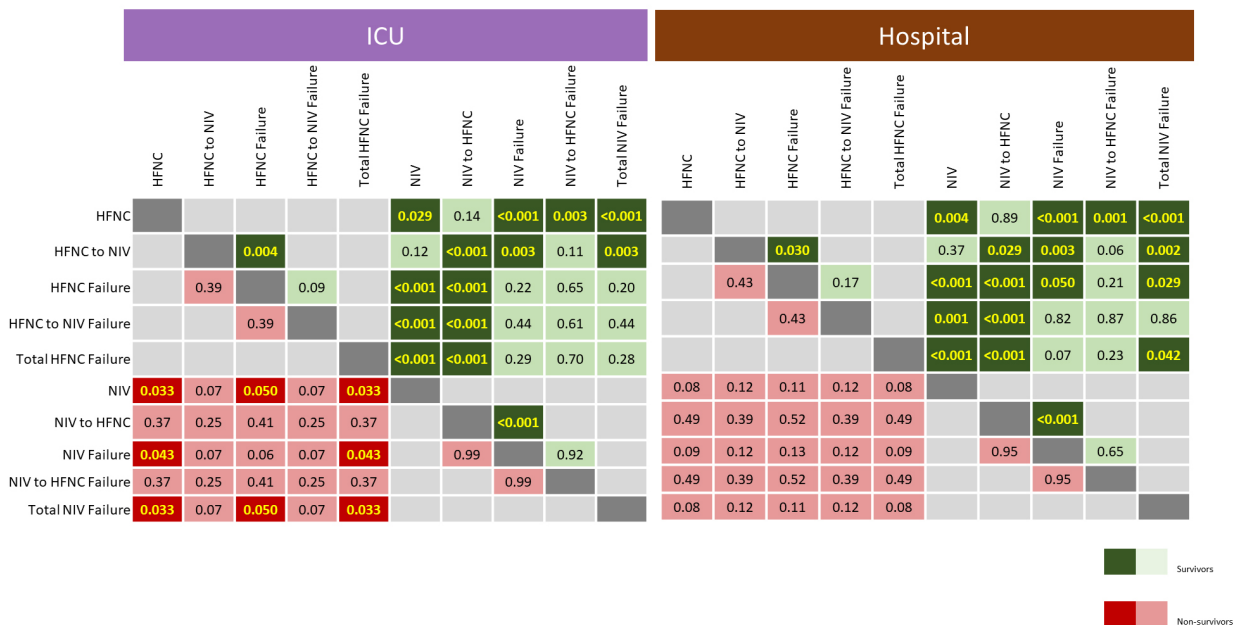


OS Figure 2.

A

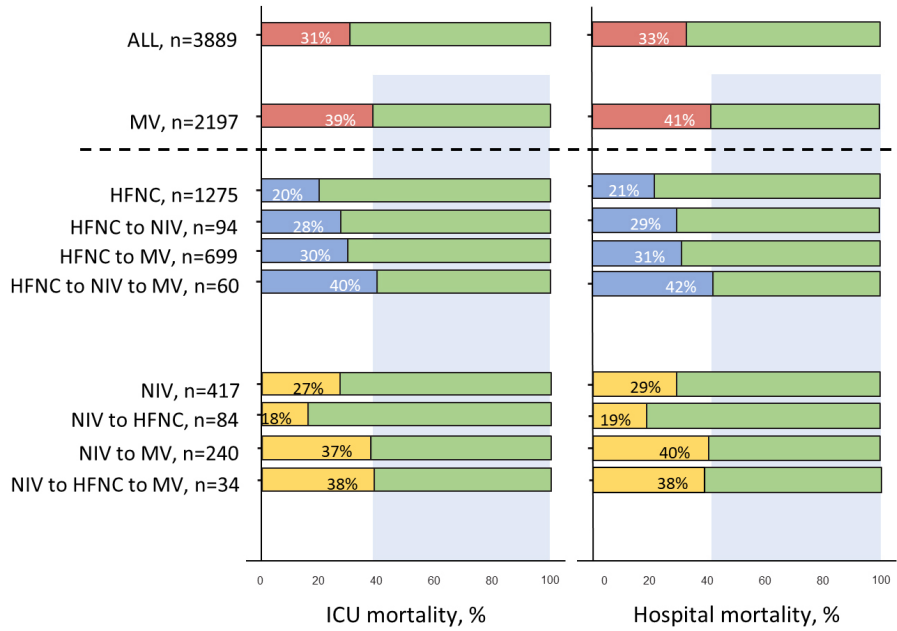


B

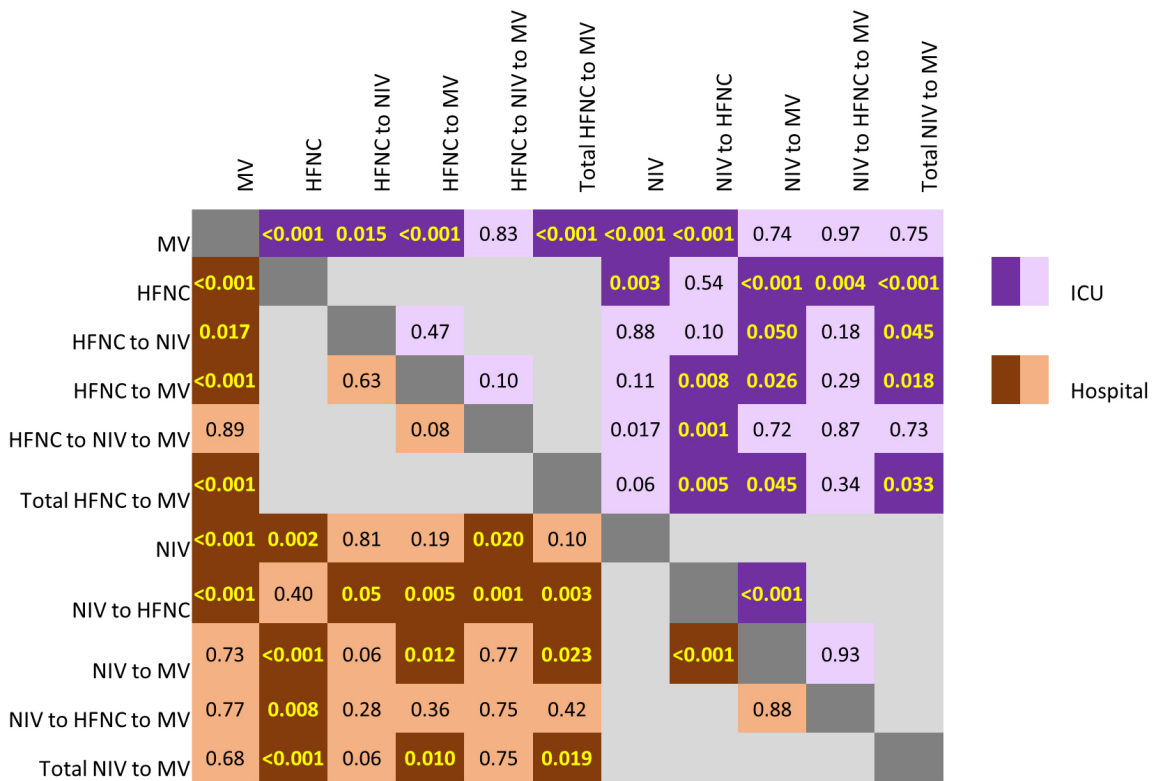


OS Figure 3.

A

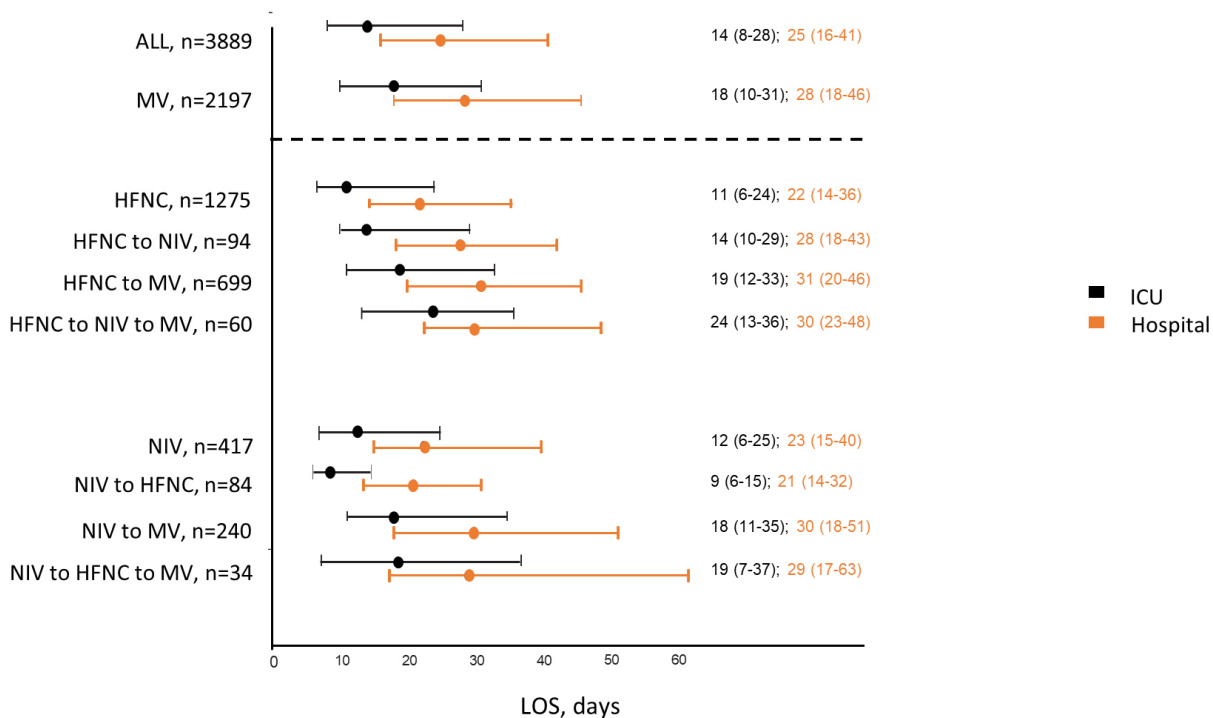


B

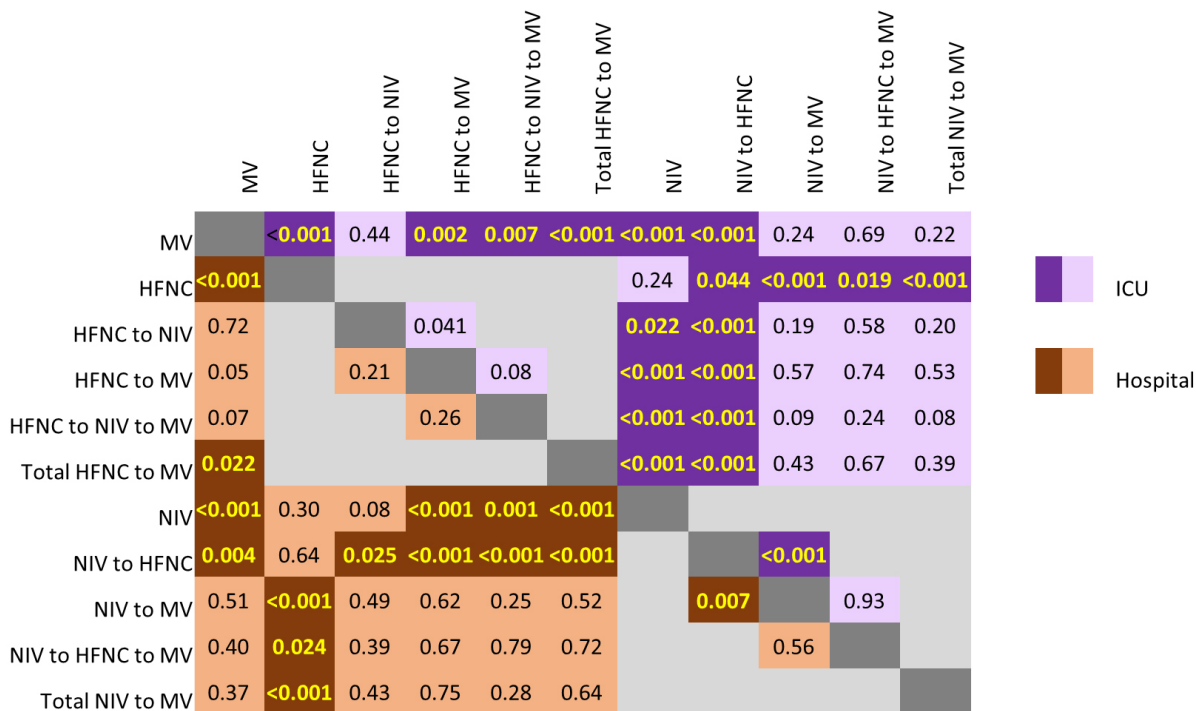


OS Figure 4.

A



B



OS Table 1. Patient's characteristics regarding the first choice of ventilatory support

	HFNC (n = 1275)	NIV (n = 417)	MV (n = 2197)
<b>Demographics</b>			
- Age, years <sup>a</sup>	61 (52-70)	63 (54-70)	65 (57-72) ****
- Gender (female)	381 (29.9)	115 (27.6)	637 (29.0)
<b>Comorbidities</b>			
- High blood pressure	901 (70.7)	302 (72.4)	1586 (72.2)
- Obesity	591 (46.4)	190 (45.6)	1047 (47.7)
- Diabetes	474 (37.2)	161 (38.6)	791 (36.0)
- Asthma	288 (22.6)	92 (22.1)	540 (24.6)
- Immunosuppressive Therapy	83 (6.5)	30 (7.2)	129 (5.9)
- Ischemic cardiomyopathy	79 (6.2)	26 (6.2)	113 (5.1)
- Ischemic cardiomyopathy	75 (5.9)	22 (5.3)	152 (6.9)
- Chronic kidney disease	73 (5.7)	24 (5.8)	118 (5.4)
- Chronic obstructive pulmonary disease <sup>a</sup>	67 (5.3)	31 (7.4)	170 (7.7) **
- Cardiac Insufficiency	44 (3.5)	14 (3.4)	78 (3.6)
- Autoimmune Disease	38 (3.0)	14 (3.4)	71 (3.2)
- Hematologic Disease	37 (2.9)	16 (3.8)	76 (3.5)
- Neuromuscular Disease	12 (0.9)	4 (1.0)	18 (0.8)
- Pregnancy <sup>a</sup>	9 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.0) ***
- HIV	6 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.2)
<b>Usual treatment</b>			
- ACE-Inhibitor	197 (15.5)	53 (12.7)	335 (15.2)
- ARBs	219 (17.2)	88 (21.1)	413 (18.8)
<b>Severity</b>			
- APACHE Score <sup>a</sup>	12 (8-15)	13 (9-17) **	15 (11-19) ****
- SOFA Score <sup>a</sup>	3 (2-5)	4 (3-6) ***	6 (4-8) ****
- Days from symptoms to ICU admission	9 (7-11)	9 (6-12)	9 (6-12)
- Days from hospital to ICU admission	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (0-3)
<b>Biomarkers at admission</b>			
- Leukocytes (10 <sup>3</sup> u/μl) <sup>a</sup>	8.3 (5.9-11.5)	9.1 (6.5-12.6) **	9.2 (6.4-13.3) ***
- Lymphocytes (10 <sup>3</sup> u/μl)	0.75 (0.52-1.00)	0.70 (0.50-1.00)	0.66 (0.40-0.98)
- Creatinine (mg/dl)	0.8 (0.7-1.0)	0.8 (0.6-1.0)	0.9 (0.7-1.2)
- Urea (mg/dl) <sup>a</sup>	40 (29-55)	45 (33-59) ***	45 (33-66) ***
- Ferritin (ng/ml) <sup>a</sup>	1069 (559-1710)	1046 (410-1710)	1318 (738-2114) ****
- C-reactive protein (mg/dl) <sup>a</sup>	12.4 (7.0-20.4)	12.7 (6.7-21.4)	15.3 (8.6-24.1) ****
- Procalcitonin (ng/ml)	0.15 (0.08-0.39)	0.20 (0.10-0.40)	0.26 (0.12-0.68)
- Troponin I (ng/l)	8 (3-15)	12 (5-24)	11 (4-35)
- D-Dimer (μg/l) <sup>a</sup>	768 (468-1301)	978 (553-2009) ***	1212 (670-3593) ****
- Lactate dehydrogenase (u/l) <sup>a</sup>	430 (334-558)	488 (373-624) ***	514 (395-690) ****
- Creatine phosphokinase (u/l) <sup>a</sup>	85 (47-164)	88 (47-188)	117 (57-244) ****
- Lactate (mmol/l) <sup>a</sup>	1.3 (1.0-1.8)	1.3 (1.1-1.9)	1.4 (1.1-2.0) ***
<b>Respiratory situation at admission</b>			
- P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> ratio <sup>a</sup>	110 (80-150)	118 (88-160) *	130 (87-190) ****
- ≥ 3 infiltrates in Thorax X-Ray <sup>a</sup>	876 (68.7)	255 (61.2) **	1547 (70.4) †††
<b>Hemodynamics at admission</b>			
- Shock <sup>a</sup>	153 (12.0)	78 (18.7) ***	1112 (50.6) ****
<b>Covid-related treatment</b>			
- Pneumonia-related corticosteroids <sup>a</sup>	961 (75.4)	329 (80.6) *	1395 (64.3) ****
- Tocilizumab <sup>a</sup>	193 (15.1)	106 (25.4) ***	501 (22.8) ***
- Hydroxychloroquine <sup>a</sup>	514 (40.3)	215 (51.6) ***	1509 (68.7) ****
- Lopinavir/ritonavir <sup>a</sup>	437 (34.3)	163 (39.1)	1358 (61.8) ****



Data expressed as frequencies and percentages [n(%)] or medians and interquartile ranges (IQR or 25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile).

<sup>a</sup> ANOVA test with  $p \leq 0.05$ . \*  $p \leq 0.05$  vs HFNC; \*\*  $p \leq 0.01$  vs HFNC; \*\*\*  $p \leq 0.001$  vs HFNC; †  $p \leq 0.05$  vs NIV; ††  $p \leq 0.01$  vs NIV; †††  $p \leq 0.001$  vs NIV.

HFNC: high flow nasal cannula, NIV: non-invasive ventilation, MV: invasive mechanical ventilation, HIV: human immunodeficiency virus, ACE: angiotensin converting enzyme, ARBs: angiotensin II receptor antagonists, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, SOFA: sequential organ failure assessment.

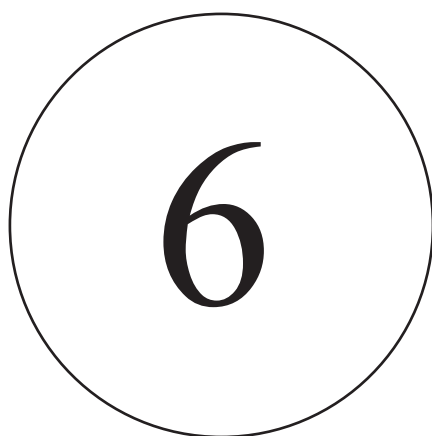
**OS Table 2.** Patient's characteristics regarding success and failure of non-invasive ventilatory support (NIRS) in all included population, n=1692.

	Total success (n = 623)	Total failure (n = 1069)
<b>Demographics</b>		
- Age, years	57 (48-66)	65 (56-71) ***
- Gender (female)	195 (31.3)	301 (28.2)
<b>Comorbidities</b>		
- High blood pressure	400 (64.2)	803 (75.1) ***
- Obesity	242 (38.8)	539 (50.4) ***
- Diabetes	218 (35.0)	417 (39.0)
- Asthma	111 (17.8)	269 (25.2) ***
- Immunosuppressive Therapy	45 (7.2)	68 (6.4)
- Ischemic cardiomyopathy	35 (5.6)	70 (6.5)
- Chronic kidney disease	28 (4.5)	69 (6.5)
- Chronic obstructive pulmonary disease	29 (4.7)	68 (6.4)
- Cardiac Insufficiency	22 (3.5)	76 (7.1) **
- Autoimmune Disease	13 (2.1)	45 (4.2) *
- Hematologic Disease	14 (2.2)	38 (3.6)
- Neurological Disease	12 (1.9)	41 (3.8) *
- Neuromuscular Disease	6 (1.0)	10 (0.9)
- Pregnancy	4 (0.6)	5 (0.5)
- HIV	3 (0.5)	3 (0.3)
<b>Usual treatment</b>		
- ACE-Inhibitor	64 (10.3)	186 (17.4) ***
- ARBs	102 (16.4)	205 (19.2)
<b>Severity</b>		
- APACHE Score	9 (7-13)	14 (10-17) ***
- SOFA Score	3 (2-4)	4 (3-6) ***
- Days from symptoms to ICU admission	10 (7-12)	9 (6-11) ***
- Days from hospital to ICU admission	2 (1-3)	2 (0-3) ***
<b>Biomarkers at admission</b>		
- Leukocytes (mg/dl)	8.300 (5.900-11.200)	8.600 (6.200-12.000)
- Lymphocytes (10 <sup>3</sup> u/μl)	0.80 (0.60-1.04)	0.70 (0.50-0.97) *
- Creatinine (mg/dl)	0.8 (0.6-0.9)	0.8 (0.7-1.1) ***
- Urea (mg/dl)	38 (28-49)	45 (31-60) ***
- Ferritin (ng/ml)	908 (469-1575)	1169 (600-1827) *
- C-reactive protein (mg/dl)	10.6 (5.3-17.4)	14.3 (7.7-22.2) ***
- Procalcitonin (ng/ml)	0.11 (0.06-0.24)	0.20 (0.10-0.53) ***
- Troponin I (ng/l)	7 (3-14)	9 (4-22) *
- D-Dimer (ng/l)	718 (440-1155)	890 (514-1693) ***
- Lactate dehydrogenase (u/l)	392 (314-504)	480 (368-608) ***
- Creatine phosphokinase (u/l)	66 (39-120)	100 (54-197) ***
- Lactate (mmol/l)	1.2 (0.9-1.8)	1.4 (1.1-1.9) ***
<b>Respiratory situation at admission</b>		
- PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ratio	135 (102-175)	100 (74-137) ***
- ≥ 3 quadrants infiltrates on chest radiography	373 (59.9)	758 (70.9) ***
<b>Hemodynamics at admission</b>		
- Shock	18 (2.9)	213 (19.9) ***
<b>Non-invasive support strategy used</b>		
- First choice		
- HFNC, n=1275	490 (78.7)	785 (73.4) *
- NIV, n=417	133 (21.3)	284 (26.6) *
- Change of initial strategy	80 (12.8)	98 (9.2) *
- HFNC to NIV, n=94	32 of 490 (6.5)	62 of 785 (7.9)**
- NIV to HFNC, n=84	48 of 133 (36.1)	36 of 284 (12.7) **
<b>Covid-related treatment</b>		
- Pneumonia-related corticosteroids	484 (78.3)	806 (75.8)
- Tocilizumab	103 (16.5)	196 (18.3)
- Hydroxychloroquine	253 (40.6)	476 (44.5)
- Lopinavir/ritonavir	186 (29.9)	414 (38.7) ***

Data expressed as frequencies and percentages [n(%)] or medians and interquartile ranges (IQR or 25th-75th percentile). \*  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$ ;  $p \leq 0.001$ .

HIV: human immunodeficiency virus, ACE: angiotensin converting enzyme, ARBs: angiotensin II receptor antagonists, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, SOFA: sequential organ failure assessment, HFNC: high flow nasal cannula, NIV: non-invasive ventilation.





## DISCUSIÓN GLOBAL



## 6. DISCUSIÓN GLOBAL

Los resultados de la presente tesis doctoral confirman la hipótesis de que en los pacientes con IRAH de causa respiratoria, el cambio de estrategia de SRNI es frecuente y responde a diferentes motivos. En primer lugar, el deterioro clínico es la principal razón para el cambio de OAF a VNI que se asocia con mayores tasas de fracaso que el cambio de VNI a OAF, el cual se debe mayoritariamente a la mejoría clínica. Además, los resultados presentados también objetivan que el cambio de SRNI *per se* no empeora los *outcomes*, pero cuando tras el cambio se produce el fracaso del SRNI, la mortalidad aumenta. Por otro lado, también demuestran que el uso de estrategias controladas tras el cambio de OAF a VNI, como el uso controlado y monitorizado de la VNI, podrían estar relacionadas con mejores resultados como un descenso en la mortalidad. Finalmente, dichos hallazgos son patentes tanto en la población con IRAH de causa respiratoria en general como en la subpoblación de pacientes con COVID-19.

Los trabajos presentados en esta tesis doctoral son los primeros en evaluar la utilización del uso combinado de las estrategias de SRNI en la práctica clínica habitual, que incluye escenarios de la IRAH no estudiados previamente. Los estudios científicos que han tratado hasta el momento los cambios de estrategia de SRNI se han centrado en el uso de OAF como descanso de la VNI durante la IRAH [168] o en el periodo posextubación [169]. Sin embargo, en estos estudios los cambios de estrategia se realizaron de forma programada y secuencial y no por intención de tratar, o directamente en un periodo de destete de la VMI donde el paciente se encuentra en progresiva mejoría clínica, un período muy diferente al que estudiamos en los trabajos expuestos en esta tesis doctoral. En este sentido, la presente tesis doctoral cubre una necesidad en el ámbito de la IRAH grave en pacientes críticos, con unos resultados novedosos y originales.

En el primer trabajo, el uso del SRNI combinado durante la IRAH fue del 32,5%, más alto que en el segundo trabajo durante la pandemia por COVID-19, en el que se halló una tasa de tratamiento combinado del 11%. Dado que la IRAH es una de las causas más frecuentes de ingreso en las UCIs, estos datos son nada despreciables. En el estudio realizado por Arunachala et al. realizado en pacientes con COVID-19, se halló una tasa de cambio de SRNI del 24% aunque se analizó una muestra mucho más pequeña, en una única UCI de tercer nivel en India, por lo que es difícil extrapolar los datos a la población general. En la población COVID-19 incluida en nuestro segundo trabajo, el dispositivo más utilizado inicialmente fue la OAF y el cambio de OAF a VNI fue menos frecuente que el de VNI a OAF cuando la VNI se usaba en primer lugar. Estos resultados concuerdan con los del

estudio de Arunachala et al. [170]. La diferencia objetivada en la tasa de cambio de SRNI entre nuestro primer y segundo trabajo (no COVID-19 vs. COVID-19) podría ser debido a la falta de recursos que predominaba en todo el país durante la pandemia. En este sentido, el hecho de no disponer de dispositivos podría haber llevado a una menor tendencia a cambiarlos.

A pesar de ser una práctica clínica usual y generalizada, las guías de tratamiento de la IRAH no hacen referencia al uso combinado de ambas terapias (VNI y OAF) [127, 139, 172, 173]. Por este motivo, el impacto del uso combinado de las estrategias de SRNI en los resultados de los pacientes graves era desconocido hasta el momento. Los resultados de los trabajos que componen esta tesis doctoral han dilucidado que el cambio de VNI a OAF es un acto clínico, la mayoría de las ocasiones, de desescalada terapéutica, mientras que el cambio de OAF a VNI es un acto clínico de escalada terapéutica.

Esta es la primera vez que se demuestra que estos cambios van asociados a estas intenciones clínicas. Este hecho se sustenta fisiológicamente en la mayor capacidad de la VNI para ofrecer un apoyo mecánico (reduciendo el trabajo respiratorio) así como en la capacidad de oxigenación respecto a la OAF [103, 174]. Aunque a nivel fisiológico este impacto en el paciente ha sido demostrado, el impacto clínico es muy variable, ya que depende de su situación de partida. La OAF permite descargar al paciente de una parte del trabajo respiratorio que puede ser suficiente para mejorar su condición clínica [150, 175] y, en contrapartida, la VNI puede dar más soporte respiratorio pero asumiendo el riesgo de incrementar también la sobredistensión pulmonar, que conduce al aumento de la inflamación pulmonar [176, 177].

Los resultados en la población con COVID-19 mostraron que el uso de la VNI se asocia a una mayor tasa de fracaso y a mayor mortalidad que el uso de la OAF. Estos resultados difieren de los publicados por Arunachala et al. [170], quienes hallaron un fracaso de la OAF del 56,2% y de la VNI del 37,3% sin diferencias significativas y sin diferencias en la mortalidad. Cabe tener en cuenta que ambas poblaciones no eran iguales, ya que en nuestra población analizada los pacientes presentaban scores APACHE II y ratios  $P_aO_2/F_iO_2$  discretamente peores que podrían explicar una mortalidad asociada tanto a VNI como a OAF mayores.

Acorde con los hallazgos de nuestro estudio, actualmente la OAF es el tratamiento recomendado como de primera elección en los pacientes con IRAH de origen respiratorio en el contexto de COVID-19 [159]. Respecto a los cambios de SRNI propiamente, en



nuestro estudio, el cambio de OAF a VNI no presentó peores resultados que cuando la OAF fracasaba debiéndose escalar directamente a VMI. Sin embargo, cuando los pacientes que habían cambiado de OAF a VNI fracasaban y requerían IOT, las tasas de mortalidad incrementaban de forma muy acusada, llegando a ser equiparables a la de los pacientes que habían ingresado en mayor estado de gravedad general y respiratoria y se habían intubado directamente sin recibir SRNI. Este fenómeno, aunque de manera menos acusada, también ocurría en el grupo que empezaba con OAF y posteriormente cambiaba a VNI. Así pues, de forma general, el cambio de terapia de SRNI no parece ser determinante en el impacto sobre la mortalidad, pero si tras el cambio de terapia de SRNI aparece el fracaso y se requiere IOT y conexión a VMI, la mortalidad aumenta. En la literatura ya se ha descrito la asociación entre el fracaso del SRNI y el aumento de la mortalidad [4, 151, 178, 179]. Posiblemente este hecho venga de la dilatación en el tiempo de poder establecer un control óptimo del esfuerzo respiratorio y del intercambio de gases mediante la VMI como ya ha sido previamente descrito en la literatura [128, 164, 180–182]. Del mismo modo que la mortalidad, los resultados de esta tesis también sugieren un aumento del tiempo de estancia en UCI y en el hospital, tanto en los supervivientes como en los fallecidos, incrementándose así el gasto sanitario en estos pacientes sin conseguir mejores resultados.

Como se ha podido analizar, el beneficio en el uso de los diferentes tipos de SRNI depende de la situación basal del paciente, la monitorización de la técnica y la individualización del tratamiento. En el primer trabajo presentado en esta tesis doctoral se ha estudiado particularmente los *outcomes* asociados a la monitorización adecuada de los cambios de SRNI. Particularmente, se analizaron las consecuencias de usar una correcta monitorización durante el uso de la VNI (NIV-trial) tras haber recibido OAF y, por tanto, encontrándonos en una situación de escalada terapéutica que no debería retrasar la IOT. Apoyando esta argumentación, Tomii et al. [183] mostró que los pacientes con IRAH en tratamiento con VNI que se someten a una prueba de VNI para monitorizar la respuesta de manera controlada, presentan una tasa de supervivencia más alta en comparación con aquellos que no se someten a una prueba de VNI. De acuerdo a estos resultados, en nuestro trabajo se aprecia como una monitorización adecuada de la técnica de SRNI con VNI mejora los resultados en términos de mortalidad, incluso cuando la VNI fracasa y se debe proceder a IOT. Así pues, los resultados sugieren que ante una escalada terapéutica estando el paciente con OAF por IRAH es recomendable realizar un trial con VNI. Si no hay mejoría del paciente en menos de 6h, estaría indicado proceder a IOT y conexión a VMI para evitar dilatar la intubación en el tiempo y empeorar los *outcomes*. Por otro lado, los resultados de la presente tesis también sugieren que cambios múltiples de SRNI en pacientes que cambian inicialmente de VNI a OAF podrían estar asociados también

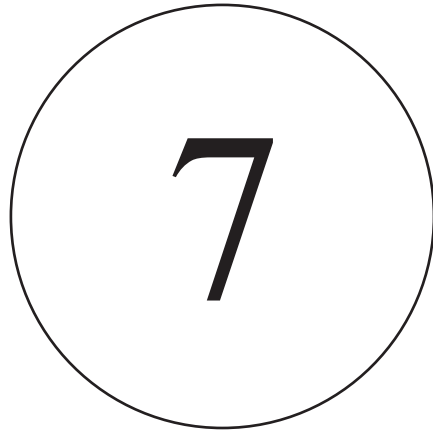
con un aumento en la mortalidad. En este escenario es difícil discernir si estos hallazgos pudieran ser debidos a un retraso de la IOT o a la aparición de una agudización nueva del paciente. Futuros estudios deberán ir orientados a evaluar con mayor profundidad ambos subgrupos de pacientes.

A continuación, se exponen las principales limitaciones de este proyecto de tesis doctoral. En primer lugar, se trata de dos trabajos observacionales retrospectivos. Además, el segundo trabajo ha sido un análisis secundario de una base de datos que no fue diseñada para evaluar las consecuencias pronósticas de los cambios en las terapias de SRNI. Pese a todo, aunque el carácter de los trabajos ha sido retrospectivo, la recogida de los datos fue prospectiva en ambos casos y en el primer trabajo fue mediante el programa informático utilizado en el Hospital del Mar, que guarda todos los datos del paciente de forma prospectiva en una plataforma (IMASIS) [184]. Esto permitió que todos los pacientes incluidos en el primer trabajo fueran analizados de manera exhaustiva y meticulosa a lo largo de todo su proceso, con evaluaciones detalladas horariamente desde su llegada a la UCI hasta su alta, traslado o fallecimiento. En segundo lugar, en el segundo trabajo no estaba disponible la información sobre el nivel de soporte ventilatorio (CPAP o PS), la interfaz utilizada o el uso de humidificadores con calor durante la VNI, lo cual podría haber influido en los resultados [185]. Sin embargo, se incluyeron diversos grupos de pacientes de 73 hospitales en España y se clasificaron utilizando un enfoque pragmático, por lo que los resultados del trabajo reflejan las prácticas clínicas en entornos de la vida real. En tercer lugar, los pacientes en el primer trabajo, no fueron sometidos a un NIV-trial estricto de forma prospectiva; en su lugar, se infirió la realización del mismo en función de datos clínicos extensos y detallados recopilados después de iniciar la VNI y del enfoque del clínico. Además los criterios para el fracaso de un NIV-trial no están estandarizados por lo que se tuvo en cuenta los criterios clínicos más utilizados en estudios anteriores en los que se utilizó un trial de VNI [128, 181]. Por otro lado, desconocemos si a los pacientes del estudio realizado en población afectada por COVID-19 a los que se cambió de OAF a VNI se les realizó prueba monitorizada de VNI, lo que podría tener impacto en los resultados de este subgrupo de pacientes.

A pesar de las posibles limitaciones descritas, la presente tesis tiene importantes fortalezas. En primer lugar, incluye los primeros trabajos publicados que realizan un estudio descriptivo detallado del uso combinado del SRNI y del cambio específico de terapias. En segundo lugar, es la primera vez que se asocia el cambio de estrategia de SRNI a una intención clínica, así como a resultados específicos. En tercer lugar, apoya claramente las hipótesis de otros estudios de ámbito fisiológico del uso de las técnicas de SRNI que

sugieren que una estrecha monitorización y adecuación al paciente podría mejorar los *outcomes*. Así pues, estos trabajos podrían ser el punto de partida en la investigación acerca de los cambios de SRNI durante la IRAH. Estudios futuros diseñados basándose en estos resultados podrían aportar evidencias robustas que permitirían cambiar las guías de práctica clínica con recomendaciones concretas que permitan optimizar el manejo de estos pacientes con una mejoría de su pronóstico.





## CONCLUSIONES



## 7. CONCLUSIONES

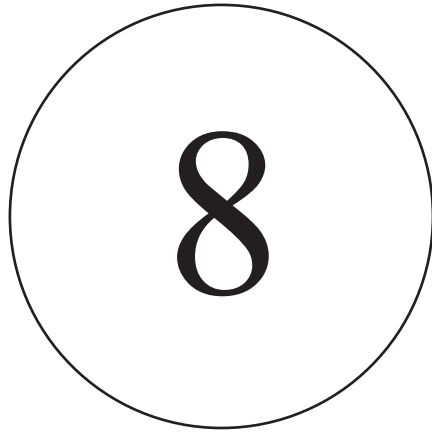
---

Con esta tesis doctoral y los dos trabajos presentados se exponen las siguientes conclusiones:

- Los cambios de estrategia de SRNI durante la IRAH de causa respiratoria son frecuentes en la práctica clínica y los motivos de cambio de OAF a VNI suelen corresponder a una escalada terapéutica, así como los de VNI a OAF suelen corresponder a una desescalada terapéutica o a descansos intermitentes de la VNI.
- En los cambios de OAF a VNI, la realización de una prueba de VNI podría mejorar la supervivencia independientemente al fracaso de la VNI.
- La tasa de fracaso del SRNI inicialmente durante la IRAH en pacientes afectados por COVID-19 es de 63,2% siendo superior cuando se cambia de OAF a VNI que de VNI a OAF.
- En los pacientes afectados por COVID-19, la mortalidad asociada al uso inicial de SRNI fue del 21,9%, siendo superior con el uso de VNI. Los cambios de SRNI no implican un aumento de mortalidad per se, pero cuando la segunda estrategia fracasa, la mortalidad aumenta de forma importante.







LÍNEAS DE FUTURO



## 8. LÍNEAS DE FUTURO

---

Esta tesis doctoral describe hallazgos de gran interés en la práctica clínica sobre el uso de los cambios del SRNI en la IRAH. A la vista de los resultados de los trabajos incluidos en esta tesis queda patente que: 1) la estrategia terapéutica de cambio de SRNI durante la IRAH es una práctica clínica frecuente y así sucede también en la IRAH causada por COVID-19; 2) que el paso de OAF a VNI es una escalada terapéutica y que, si se monitoriza lo que ocurre con el paciente a nivel clínico cuando se pone la VNI, el pronóstico es mejor; 3) que cuando el SRNI fracasa después de un cambio, el pronóstico de los pacientes es peor aunque nos encontremos en desescalada terapéutica. Estos resultados asientan las bases para futuros estudios en los que se trate de dilucidar qué tipo de pacientes tienen mejor pronóstico al aplicar secuencialmente los diferentes tipos de SRNI. En particular, futuros estudios sobre la monitorización de variables fisiológicas durante el uso de los distintos dispositivos de SRNI podrían dilucidar los umbrales de diversas variables fisiológicas entre los cuales el paciente podría estar seguro, minimizándose el daño pulmonar autoinflingido. Esto permitiría poder asistir mejor a los pacientes tratados con SRNI, con mayor seguridad en comparación con la práctica clínica actual. Por otro lado, se podrían identificar pacientes con características de base (según la patología que motiva la IRAH o según la alteración de las variables fisiológicas que vayan apareciendo), en los cuales se debería abortar el uso del SRNI e instaurar la VMI, evitando así la dilatación innecesaria en el tiempo de uso de este tipo de dispositivos. Otro punto importante a investigar debería ser el estudio de las diferentes interfaces en los pacientes, ya sean de la VNI o de la OAF, para la que se están desarrollando nuevos modelos.





REFERENCIAS



## 9. REFERENCIAS

---

1. Greene KE, Peters JI (1994) Pathophysiology of acute respiratory failure. *Clin Chest Med* 15:1–12
2. West JB (2012) *Respiratory Physiology-The Essentials*
3. Gurka DP, Balk RA (2008) Acute Respiratory Failure. In: *Critical Care Medicine*, Third Edit. Elsevier, pp 773–794
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 315:788–800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
5. Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334–49. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421806>
6. Larrauri Cámara A, Jiménez-Jorge S, Simón Méndez L, et al (2010) [Surveillance of influenza pandemic (H1N1)2009 in Spain]. *Rev Esp Salud Publica* 84:569–88. <https://doi.org/10.1590/s1135-57272010000500009>
7. Edouard Mathieu, Hannah Ritchie, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Saloni Dattani, Diana Beltekian EO-O and MR (2020) Coronavirus Pandemic (COVID-19). <https://ourworldindata.org/coronavirus>
8. World Health Organisation (COVID-19) Dashboard. In: 2019. <https://covid19.who.int/>
9. Ferguson ND, Pham T, Gong MN (2020) How severe COVID-19 infection is changing ARDS management. *Intensive Care Med* 46:2184–2186. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06245-6>
10. Jaber S, Citerio G, Slutsky AS (2020) Acute respiratory failure and mechanical ventilation in the context of the COVID-19 pandemic: why a special issue in ICM? *Intensive Care Med* 46:2131–2132. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06298-7>

11. Kaku S, Nguyen CD, Htet NN, et al (2020) Acute Respiratory Distress Syndrome: Etiology, Pathogenesis, and Summary on Management. *J Intensive Care Med* 35:723–737. <https://doi.org/10.1177/0885066619855021>
12. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al (2005) Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 353:1685–1693. <https://doi.org/10.1056/nejmoa050333>
13. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ (1995) Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151:293–301. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.2.7842182>
14. Eworuke E, Major JM, Gilbert McClain LI (2018) National incidence rates for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006–2014). *J Crit Care* 47:192–197. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.07.002>
15. Mikkelsen ME, Shah C V., Meyer NJ, et al (2013) The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock* 40:375–381. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182a64682>
16. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et al (2011) Early identification of patients at risk of acute lung injury: Evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 183:462–470. <https://doi.org/10.1164/rccm.201004-0549OC>
17. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al (2007) Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: A prospective observational study. *Crit Care* 11:1–10. <https://doi.org/10.1186/cc6113>
18. Pelosi P, D’Onofrio D, Chiumello D, et al (2003) Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir Journal, Suppl* 22:48–56. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00420803>
19. Sheu CC, Gong MN, Zhai R, et al (2010) The influence of infection sites on development and mortality of ARDS. *Intensive Care Med* 36:963–970. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1851-3>



20. Kojicic M, Li G, Hanson AC, et al (2012) Risk factors for the development of acute lung injury in patients with infectious pneumonia. *Crit Care* 16:R46. <https://doi.org/10.1186/cc11247>
21. Lee A, Festic E, Park PK, et al (2014) Characteristics and outcomes of patients hospitalized following pulmonary aspiration. *Chest* 146:899–907. <https://doi.org/10.1378/chest.13-3028>
22. Treggiari MM, Hudson LD, Martin DP, et al (2004) Effect of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome on outcome in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 32:327–331. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000108870.09693.42>
23. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al (2005) Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med* 33:721–726. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000159849.94750.51>
24. Zilberberg MD, Carter C, Lefebvre P, et al (2007) Red blood cell transfusions and the risk of acute respiratory distress syndrome among the critically ill: A cohort study. *Crit Care* 11:1–9. <https://doi.org/10.1186/cc5934>
25. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD (2017) Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 377:562–572. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608077>
26. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al (2019) Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Prim* 5:18. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0>
27. Cujec B, Polasek P, Mayers I, Johnson D (1993) Positive end-expiratory pressure increases the right-to-left shunt in mechanically ventilated patients with patent foramen ovale. *Ann Intern Med* 119:887–94. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-9-199311010-00004>
28. Zhou F, Yu T, Du R, et al (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 6736:1–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 1–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

30. Zeng ZQ, Chen DH, Tan WP, et al (2018) Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37:363–369. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3144-z>
31. Pyrc K, Berkhout B, van der Hoek L (2007) The Novel Human Coronaviruses NL63 and HKU1. *J Virol* 81:3051–3057. <https://doi.org/10.1128/jvi.01466-06>
32. Sawicki SG, Sawicki DL, Siddell SG (2007) A Contemporary View of Coronavirus Transcription. *J Virol* 81:20–29. <https://doi.org/10.1128/jvi.01358-06>
33. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727–733. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
34. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ (2016) SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 14:523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
35. Lia van der Hoek, Krzysztof Pyrc, Maarten F Jebbink, et al (2004) Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 10:368–373
36. Sharma A, Lal SK (2017) Zika virus: Transmission, detection, control, and prevention. *Front Microbiol* 8:1–14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00110>
37. Chowell G, Blumberg S, Simonsen L, et al (2014) Synthesizing data and models for the spread of MERS-CoV, 2013: Key role of index cases and hospital transmission. *Epidemics* 9:40–51. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2014.09.011>
38. Elena SF, Sanjuán R (2005) Adaptive Value of High Mutation Rates of RNA Viruses: Separating Causes from Consequences. *J Virol* 79:11555–11558. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.18.11555-11558.2005>
39. Duffy S (2018) Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLoS Biol* 16:1–6. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000003>

40. Tang X, Wu C, Li X, et al (2020) On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev* 7:1012–1023. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
41. Batra R, Whalen W, Alvarez-Mulett S, et al (2022) Multi-omic comparative analysis of COVID-19 and bacterial sepsis-induced ARDS. *PLoS Pathog* 18:e1010819. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010819>
42. Beacon TH, Delcuve GP, Davie JR (2021) Epigenetic regulation of ACE2, the receptor of the SARS-CoV-2 virus1. *Genome* 64:386–399. <https://doi.org/10.1139/gen-2020-0124>
43. Domizio J Di, Gulen MF, Saidoune F, et al (2022) The cGAS-STING pathway drives type I IFN immunopathology in COVID-19. *Nature* 603:145–151. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04421-w>
44. Li X, Hou P, Ma W, et al (2022) SARS-CoV-2 ORF10 suppresses the antiviral innate immune response by degrading MAVS through mitophagy. *Cell Mol Immunol* 19:67–78. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00807-4>
45. Li N, Hui H, Bray B, et al (2021) METTL3 regulates viral m6A RNA modification and host cell innate immune responses during SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep* 35:109091. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109091>
46. Pan C, Liu L, Xie J, et al (2022) It is time to update the ARDS definition: It starts with COVID-19-induced respiratory failure. *J intensive Med* 2:29–31. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2021.08.001>
47. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307:2526–33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
48. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al (2020) Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw open* 3:e2012270. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>

49. Vena A, Giacobbe DR, Di Biagio A, et al (2020) Clinical characteristics, management and in-hospital mortality of patients with coronavirus disease 2019 in Genoa, Italy. *Clin Microbiol Infect* 26:1537–1544. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.049>
50. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al (2023) A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome
51. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al (2023) ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med* 49:727–759. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07050-7>
52. García-De-Acilu M, Marin-Corral J, Vázquez A, et al (2017) Hypoxemic patients with bilateral infiltrates treated with high-flow nasal cannula present a similar pattern of biomarkers of inflammation and injury to acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 45:1845–1853. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002647>
53. Huang C, Wang Y, Li X, et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* 395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
54. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A (2020) Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 202:356–360. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>
55. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F (2020) Misconceptions of pathophysiology of happy hypoxemia and implications for management of COVID-19. *Respir Res* 21:249. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01520-y>
56. Couzin-Frankel J (2020) The mystery of the pandemic’s ‘happy hypoxia.’ *Science (80- )* 368:455–456. <https://doi.org/10.1126/science.368.6490.455>
57. Mohan R, Duffin J (1997) The effect of hypoxia on the ventilatory response to carbon dioxide in man. *Respir Physiol* 108:101–15. [https://doi.org/10.1016/s0034-5687\(97\)00024-8](https://doi.org/10.1016/s0034-5687(97)00024-8)

58. Fung ML (2015) Expressions of angiotensin and cytokine receptors in the paracrine signaling of the carotid body in hypoxia and sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 209:6–12. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.09.014>
59. Robba C, Battaglini D, Ball L, et al (2020) Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol* 279:103455. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103455>
60. Marini JJ, Gattinoni L (2020) Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA* 323:2329–2330. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>
61. Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, et al (2020) Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care* 24:529. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03253-2>
62. Sinha P, Calfee CS, Beitler JR, et al (2019) Physiologic Analysis and Clinical Performance of the Ventilatory Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 199:333–341. <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0692OC>
63. Kallet RH, Alonso JA, Pittet J-F, Matthay MA (2004) Prognostic Value of the Pulmonary Dead-Space Fraction During the First 6 Days of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respir Care* 49:1008 LP – 1014
64. Cepkova M, Kapur V, Ren X, et al (2007) Pulmonary dead space fraction and pulmonary artery systolic pressure as early predictors of clinical outcome in acute lung injury. *Chest* 132:836–842. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0409>
65. Doorduyn J, Nollet JL, Vugts MPAJ, et al (2016) Assessment of dead-space ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study. *Crit Care* 20:121. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1311-8>
66. González-Castro A, Suárez-Lopez V, Gómez-Marcos V, et al (2011) Valor de la fracción de espacio muerto ( $V_d/V_t$ ) como predictor de éxito en la extubación. *Med Intensiva* 35:529–538. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.05.016>

67. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, et al (2020) High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 18:1743–1746. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
68. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191:145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
69. Bos LDJ, Ware LB (2022) Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet (London, England)* 6736:1–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01485-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01485-4)
70. Tian S, Hu W, Niu L, et al (2020) Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 15:700–704. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>
71. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al (2020) Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet (London, England)* 396:320–332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
72. Thille AW, Peñuelas O, Lorente JA, et al (2017) Predictors of diffuse alveolar damage in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective analysis of clinical autopsies. *Crit Care* 21:254. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1852-5>
73. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al (2013) Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 187:761–7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201211-1981OC>
74. Borek I, Birnhuber A, Voelkel NF, et al (2023) The vascular perspective on acute and chronic lung disease. *J Clin Invest* 133:. <https://doi.org/10.1172/JCI170502>
75. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al (2020) Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *The Lancet Microbe* 1:e245–e253. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30115-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30115-4)

76. RECOVERY Collaborative Group (2021) Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* (London, England) 397:1637–1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
77. COVID-ICU group, for the REVA network C-I investigators (2021) Benefits and risks of noninvasive oxygenation strategy in COVID-19: a multicenter, prospective cohort study (COVID-ICU) in 137 hospitals. *Crit Care* 25:421. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03784-2>
78. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators (2021) Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 47:60–73. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>
79. Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D, et al (2020) The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med* 46:2226–2237. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06312-y>
80. Munshi L, Mancebo J, Brochard LJ (2022) Noninvasive Respiratory Support for Adults with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med* 387:1688–1698. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2204556>
81. Tobin MJ (2020) Basing Respiratory Management of COVID-19 on Physiological Principles. *Am J Respir Crit Care Med* 201:1319–1320. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1076ED>
82. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al (2020) COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med* 8:816–821. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30304-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30304-0)
83. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A (2020) Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann Intensive Care* 10:78. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00692-6>

84. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al (2020) Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med* 19:1–8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2)
85. Masclans JR, Pérez-Terán P, Roca O (2015) The role of high flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Med intensiva* 39:505–15. <https://doi.org/10.1016/j.medint.2015.05.009>
86. Slutsky AS, Ranieri VM (2013) Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 369:2126–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208707>
87. Torrini F, Gendreau S, Morel J, et al (2021) Prediction of extubation outcome in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 25:1–12. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03802-3>
88. Alhazzani W, Belley-Cote E, Møller MH, et al (2020) Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. *Intensive Care Med* 46:1977–1986. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06227-8>
89. Chanques G, Constantin J-M, Devlin JW, et al (2020) Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Med* 46:2342–2356. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06307-9>
90. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368:2159–68. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>
91. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363:1107–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005372>
92. Moerer O, Tonetti T, Quintel M (2301) Rescue therapies for acute respiratory distress syndrome: what to try first? *CE Swati; MCC*. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000374>



93. Morelli A, Del Sorbo L, Pesenti A, et al (2017) Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 43:519–530. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4673-0>
94. Fanelli V, Ranieri M V, Mancebo J, et al (2016) Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1211-y>
95. Combes A, Fanelli V, Pham T, et al (2019) Feasibility and safety of extracorporeal CO2 removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study. *Intensive Care Med* 45:592–600. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05567-4>
96. Parekh M, Abrams D, Brodie D (2017) Extracorporeal techniques in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* 5:296–296. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.58>
97. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, et al (2014) Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure: The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med* 189:1374–1382. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-2023OC>
98. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, et al (2016) Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med* 42:889–896. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4273-z>
99. Boyle MBChB AJ, McNamee FCICM JJ, McAuley DF, et al (2018) Extracorporeal carbon dioxide removal for lowering the risk of mechanical ventilation: research questions and clinical potential for the future. *Rev Lancet Respir Med* 6:874–84. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30326-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30326-6)
100. Ensminger SM, Puehler T, Benzinger M, et al (2012) The role of extracorporeal mechanical assists (ECLS et al.). *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 16:192–201

101. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al (2020) Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA* 324:57. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.9524>
102. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al (1998) A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339:429–35. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808133390703>
103. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, et al (2021) Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med* 47:851–866. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06459-2>
104. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A (2012) Right ventricular failure in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol* 78:941–8
105. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17:R43. <https://doi.org/10.1186/cc12557>
106. Squadrone V, Coxa M, Cerutti E, et al (2005) Continuous Positive Airway Pressure for Treatment of Postoperative Hypoxemia. *JAMA* 293:589. <https://doi.org/10.1001/jama.293.5.589>
107. Sassoon CSH, Zhu E, Caiozzo VJ (2004) Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 170:626–32. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-042OC>
108. Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, et al (2003) Spontaneous breathing improves lung aeration in oleic acid-induced lung injury. *Anesthesiology* 99:376–84. <https://doi.org/10.1097/00000542-200308000-00019>
109. Neumann P, Wrigge H, Zinserling J, et al (2005) Spontaneous breathing affects the spatial ventilation and perfusion distribution during mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 33:1090–5. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000163226.34868.0a>

110. Feihl F, Broccard AF (2009) Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part II: practical implications in critical care. *Intensive Care Med* 35:198–205. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1298-y>
111. Yoshida T, Fujino Y, Amato MBP, Kavanagh BP (2017) Fifty Years of Research in ARDS. Spontaneous Breathing during Mechanical Ventilation. Risks, Mechanisms, and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 195:985–992. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0748CP>
112. Oto J, Chenelle CT, Marchese AD, Kacmarek RM (2013) A comparison of leak compensation in acute care ventilators during noninvasive and invasive ventilation: a lung model study. *Respir Care* 58:2027–37. <https://doi.org/10.4187/respcare.02466>
113. Nava S, Hill N (2009) Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* (London, England) 374:250–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60496-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60496-7)
114. Parke RL, McGuinness SP (2013) Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respir Care* 58:1621–4. <https://doi.org/10.4187/respcare.02358>
115. Parke R, McGuinness S, Eccleston M (2009) Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth* 103:886–90. <https://doi.org/10.1093/bja/aep280>
116. Corley A, Caruana LR, Barnett AG, et al (2011) Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 107:998–1004. <https://doi.org/10.1093/bja/aer265>
117. Natalini D, Grieco DL, Santantonio MT, et al (2019) Physiological effects of high-flow oxygen in tracheostomized patients. *Ann Intensive Care* 9:114. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0591-y>
118. Möller W, Feng S, Domanski U, et al (2017) Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol* 122:191–197. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00584.2016>

119. Papazian L, Corley A, Hess D, et al (2016) Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 42:1336–49. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4277-8>
120. Ricard J-D, Roca O, Lemiale V, et al (2020) Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 46:2238–2247. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06228-7>
121. Rochweg B, Granton D, Wang DX, et al (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45:563–572. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05590-5>
122. Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, et al (1988) Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 69:171–9
123. Grieco DL, Menga LS, Eleuteri D, Antonelli M (2019) Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support. *Minerva Anestesiol* 85:1014–1023. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.19.13418-9>
124. Esnault P, Cardinale M, Hraiech S, et al (2020) High respiratory drive and excessive respiratory efforts predict relapse of respiratory failure in critically ill patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 208:1173–1178. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1582LE>
125. Umbrello M, Cereghini S, Muttini S (2023) Respiratory Variations of Central Venous Pressure as Indices of Pleural Pressure Swings: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 13:1022. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061022>
126. Bertoni M, Spadaro S, Goligher EC (2020) Monitoring Patient Respiratory Effort During Mechanical Ventilation: Lung and Diaphragm-Protective Ventilation. *Crit Care* 24:106. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2777-y>
127. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al (2017) Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 50:. <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>

128. Plant PK, Owen JL, Elliott MW (2001) Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 56:708–712
129. Lightowler J V, Wedzicha J a, Elliott MW, Ram FSF (2003) Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326:185
130. Hill NS (2013) Chapter 18. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation. In: Tobin MJ (ed) *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*, 3e. The McGraw-Hill Companies, New York, NY
131. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al (2020) Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324:1317–1329. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>
132. Chawla R, Dixit SB, Zirpe KG, et al (2020) ISCCM Guidelines for the Use of Non-invasive Ventilation in Acute Respiratory Failure in Adult ICUs. *Indian J Crit Care Med* 24:S61–S81. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-G23186>
133. Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al (2008) Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 359:142–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707992>
134. Potts JM (2009) Noninvasive positive pressure ventilation: effect on mortality in acute cardiogenic pulmonary edema: a pragmatic meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 119:349–53. <https://doi.org/10.20452/pamw.705>
135. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, et al (2010) Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 152:590–600. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009>
136. Mariani J, MacChia A, Belziti C, et al (2011) Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail* 17:850–859. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.05.010>

137. Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN (2013) Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane database Syst Rev* CD005351. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005351.pub3>
138. Cabrini L, Landoni G, Oriani A, et al (2015) Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: A comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 43:880–888. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000819>
139. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al (2023) ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 1–18. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07033-8>
140. Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, Nair S (1989) Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 95:865–70. <https://doi.org/10.1378/chest.95.4.865>
141. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al (1995) Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 107:761–8. <https://doi.org/10.1378/chest.107.3.761>
142. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, et al (2000) A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 161:807–813. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.3.9808143>
143. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, et al (2003) Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168:70–76. <https://doi.org/10.1164/rccm.200209-1074OC>
144. Ruzsics I, Matrai P, Hegyi P, et al (2022) Noninvasive ventilation improves the outcome in patients with pneumonia-associated respiratory failure: Systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health* 15:349–359. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.02.004>

145. Sakuraya M, Okano H, Masuyama T, et al (2021) 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* 25:414. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03835-8>
146. Pitre T, Zeraatkar D, Kachkovski G V, et al (2023) Noninvasive Oxygenation Strategies in Adult Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.04.022>
147. Frat J-P, Ragot S, Girault C, et al (2016) Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med* 4:646–652. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30093-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30093-5)
148. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372:2185–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503326>
149. Schibler A, Pham TMT, Dunster KR, et al (2011) Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med* 37:847–52. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2177-5>
150. Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al (2017) Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 195:1207–1215. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-0916OC>
151. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, et al (2015) Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 41:623–632. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3693-5>
152. Frat J-P, Ragot S, Coudroy R, et al (2018) Predictors of Intubation in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated With a Noninvasive Oxygenation Strategy. *Crit Care Med* 46:208–215. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002818>

153. Makdee O, Monsomboon A, Surabenjawong U, et al (2017) High-Flow Nasal Cannula Versus Conventional Oxygen Therapy in Emergency Department Patients With Cardiogenic Pulmonary Edema: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med* 70:465-472.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.03.028>
154. Jones PG, Kamona S, Doran O, et al (2016) Randomized Controlled Trial of Humidified High-Flow Nasal Oxygen for Acute Respiratory Distress in the Emergency Department: The HOT-ER Study. *Respir Care* 61:291–9. <https://doi.org/10.4187/respcare.04252>
155. Rittayamai N, Tscheikuna J, Praphruetkit N, Kijpinyochai S (2015) Use of High-Flow Nasal Cannula for Acute Dyspnea and Hypoxemia in the Emergency Department. *Respir Care* 60:1377–82. <https://doi.org/10.4187/respcare.03837>
156. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al (2018) Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: The HIGH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320:2099–2107. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14282>
157. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al (2017) Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 195:67–77. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1306OC>
158. Li J, Luo J, Pavlov I, et al (2022) Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 10:573–583. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00043-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00043-1)
159. Wendel-Garcia PD, Mas A, González-Isern C, et al (2022) Non-invasive oxygenation support in acutely hypoxemic COVID-19 patients admitted to the ICU: a multicenter observational retrospective study. *Crit Care* 26:37. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03905-5>
160. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, et al (2021) Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19. *JAMA* 326:2161. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.20714>



161. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al (2022) Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 327:546–558. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0028>
162. Li Y, Li C, Chang W, Liu L (2023) High-flow nasal cannula reduces intubation rate in patients with COVID-19 with acute respiratory failure: A meta-analysis and systematic review. *BMJ Open* 13:1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067879>
163. Frat J-P, Quenot J-P, Badie J, et al (2022) Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA* 328:1212–1222. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.15613>
164. González J, Benítez ID, de Gonzalo-Calvo D, et al (2022) Impact of time to intubation on mortality and pulmonary sequelae in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Crit Care* 26:18. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03882-1>
165. Chandel A, Patolia S, Brown AW, et al (2021) High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respir Care* 66:909–919. <https://doi.org/10.4187/respcare.08631>
166. Weerakkody S, Arina P, Glenister J, et al (2022) Non-invasive respiratory support in the management of acute COVID-19 pneumonia: considerations for clinical practice and priorities for research. *Lancet Respir Med* 10:199–213. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00414-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00414-8)
167. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al (2021) 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* 325:1731. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4682>
168. Frat J-P, Brugiere B, Ragot S, et al (2015) Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care* 60:170–8. <https://doi.org/10.4187/respcare.03075>

169. Wang S-Y, Liang H-W, Lu G-S, et al (2021) Effect of sequential high-flow nasal cannula oxygen therapy and non-invasive positive-pressure ventilation in patients with difficult weaning from mechanical ventilation after extubation on respiratory mechanics. *Ann Transl Med* 9:1251. <https://doi.org/10.21037/atm-21-3408>
170. Arunachala S, Parthasarathi A, Basavaraj CK, et al (2023) The Use of High-Flow Nasal Cannula and Non-Invasive Mechanical Ventilation in the Management of COVID-19 Patients: A Prospective Study. *Viruses* 15:1879. <https://doi.org/10.3390/v15091879>
171. Coudroy R, Frat J-P, Ehrmann S, et al (2019) High-flow nasal oxygen therapy alone or with non-invasive ventilation in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure: the randomised multicentre controlled FLORALI-IM protocol. *BMJ Open* 9:e029798. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029798>
172. Oczkowski S, Ergan B, Bos L, et al (2022) ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 59:. <https://doi.org/10.1183/13993003.01574-2021>
173. Crimi C, Noto A, Princi P, et al (2010) A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J* 36:362–9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00123509>
174. Cabello B, Thille AW, Roche-Campo F, et al (2010) Physiological comparison of three spontaneous breathing trials in difficult-to-wean patients. *Intensive Care Med* 36:1171–1179. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1870-0>
175. Nishimura M (2016) High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respir Care* 61:529–41. <https://doi.org/10.4187/respcare.04577>
176. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al (2007) Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 175:160–166. <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-915OC>
177. Brochard L, Lefebvre J-C, Cordioli RL, et al (2014) Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med* 35:492–500. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383863>

178. Demoule A, Girou E, Richard J-C, et al (2006) Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 32:1756–65. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0324-1>
179. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, et al (2012) Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 38:458–66. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2475-6>
180. Nava S, Navalesi P, Conti G (2006) Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 32:361–70. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-0050-0>
181. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al (2005) A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol* 25:348–355. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00085304>
182. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M, et al (2015) Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 41:623–32. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3693-5>
183. Tomii K, Seo R, Tachikawa R, et al (2009) Impact of noninvasive ventilation (NIV) trial for various types of acute respiratory failure in the emergency department; decreased mortality and use of the ICU. *Respir Med* 103:67–73. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.08.001>
184. Sancho JJ, Planas I, Domènech D, et al (1998) IMASIS. A multicenter hospital information system--experience in Barcelona. *Stud Health Technol Inform* 56:35–42
185. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, et al (2016) Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 315:2435–2441. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6338>

