


ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESI DOCTORAL

**FACTORS PREDICTORS DEL FRACÀS DELS SUPORTS
RESPIRATORIS NO INVASIUS EN LA PNEUMÒNIA COVID-19**

Doctorand:

ANTONIO MARÍN MUÑIZ

Director/s:

IRENE ALDÁS CRIADO

ANTONI ROSELL GRATACÓS

Tutor:

ROGER PAREDES DEIROS

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024

AGRAÏMENTS

Vull agrair especialment a ambdós directors de tesi, la Dra. Irene Aldás i el Dr. Antoni Rosell, per la seva guia inestimable, els seus savis consells i la seva confiança en mi. La seva dedicació i experiència han estat fonamentals per a la culminació d'aquest treball.

També vull agrair al meu tutor, el Dr. Roger Paredes, per la seva ajuda i els seus suggeriments valuosos. La seva disponibilitat i el seu coneixement han estat un gran suport al llarg de la investigació.

Vull expressar el meu més sincer agraïment a la meva família, a la meva mare, al meu pare i al meu germà, que sempre m'han donat el seu suport incondicional, i a la Marta que m'ha animat a perseguir els meus objectius. Sense el vostre amor i comprensió, no hauria estat possible arribar fins aquí. En especial mencionar a la meva tieta Teresa, que ens va deixar a l'inici de la pandèmia COVID-19.

No puc oblidar els meus companys de doctorat i amics, que m'han acompanyat en aquest camí i amb qui he pogut compartir experiències, alegries i frustracions. Gràcies per la vostra camaraderia i el vostre suport.

Finalment, vull agrair a tot l'equip d'infermeria de l'hospital modular, en especial a la supervisora Esther Roca, a tot l'equip d'UCRI, inclosa la meva mestra, la Dra. Marisol Prats, i totes les persones que han contribuït d'alguna manera a la meva tesi, ja sigui a través de la seva col·laboració, els seus comentaris o el seu simple ànim.

Gràcies a tots per fer possible aquest somni

LLISTAT ABREVIATURES

% O ₂	Concentració d'oxigen
% FiO ₂	Fracció de l'oxigen inspirat
CO ₂	Diòxid de carboni
ALT	Alanina aminotransferasa
COVID-19	Coronavirus 2019
CPAP/PEEP	Pressió positiva contínua de les vies respiratòries
EB	Excés de base
IL-6	Interleucina-6
IOT	Intubació orotraqueal
HCO ₂	Hidrogencarbonat/Bicarbonat sèric
HELMET	Interfase tipus casc
LDH	Lactat deshidrogenasa
OMS	Organització Mundial de la Salut
PaFI	Pressió arterial d'oxigen (PaO ₂) / fracció d'oxigen inspirat (FiO ₂)
PaCO ₂	Pressió parcial de diòxid de carboni
PaO ₂	Pressió parcial d'oxigen
PCR	Proteïna C Reactiva
PCT	Procalcitonina
PS	Pressió suport
TMPRSS2	Proteasa de serina transmembrana 2
ROX	Saturació per pulsioxímetria (SpO ₂) / FiO ₂) / freqüència respiratòria
SpO ₂	Saturació d'oxigen
SDRA	Síndrome Distrés Respiratori de l'Adult
SRNI	Suport Respiratori No Invasiu
TAF	Teràpia d'alt flux
VMI	Ventilació mecànica invasiva
VMNI	Ventilació mecànica no invasiva
VPPNI	Ventilació a pressió positiva no invasiva
UCI	Unitats de Cures Intensives
UCRI	Unitats de Cures Respiratòries Intermèdies

ÍNDIX DE FIGURES

Nombre i títol de la figura	Pàgina
Fig 1. Evolució de casos i defuncions a la Unió Europea els 7 primers mesos de la pandèmia.	23
Fig 2. Casos acumulats de COVID-19 a Europa de Gener a Juny de 2020.	24
Fig 3. Ingressos per COVID-19 a UCI setmanals al món per milió d'habitants.	25
Fig 4. Estructura SARS-CoV 2.	26
Fig 5. Mecanisme d'infecció del coronavirus SARS-CoV-2.	27
Fig 6. Diferents models de pulsioxímetres.	30
Fig 7. Suports respiratoris convencionals.	37
Fig 8. Tipus de suports respiratoris no invasius.	39
Fig 9. Algoritme d'actuació sobre suport respiratori segons la OMS.	45
Fig 10. Document aprovació CEIC.	57
Fig 11. Diagrama de flux del protocol RUTIROX.	62
Fig 12. Esquema de seguiment per infermeria per a pacients en esquema A.	63
Fig 13. Esquema de seguiment per infermeria per a pacients en esquema B (Grip CPAP).	63
Fig 14. Esquema de seguiment per infermeria per a pacients en esquema B (Grip VMNI).	64
Fig 15. Full de recollida de dades i signes vitals esquema A.	67
Fig 16. Full de recollida de dades i signes vitals esquema B.	68
Fig 17. Quadern electrònic de recollida de dades Format Microsoft Excel.	69
Fig 18. Perfil del pacient més habitual de l'estudi, % de tractaments rebuts, i % d'embòlia pulmonar detectada a la mostra.	75
Fig 19. Distribució de la afectació radiològica de la pneumònia COVID-19 (per quadrants).	76
Fig 20. Exemple d'afectació pneumònia COVID-19 amb SDRA i necessitat de SRNI.	76
Fig 21. Corba de Kaplan-Meyer. Població d'èxit de la teràpia de flux alt que no va necessitar l'escalada a la ventilació a pressió positiva no invasiva a causa del deteriorament respiratori.	77
Fig 22. Flux global dels pacients inclosos a l'estudi.	78
Fig 23. ROX en vermell, àrea sota la corba 0,66 (IC 95% 0,575 -0 ,756) PAFI en blau, àrea sota la corba 0,737 (IC 95% 0,649 - 0,826).	81

Fig 24. Anàlisi multivariant. Factors de risc associats al fracàs de la teràpia	84
Fig 25. Anàlisi multivariant. Factors de risc associats al fracàs de la teràpia d'alt flux en la pneumònia COVID-19. Hazard Ratio (interval de confiança del 95%). Abreviatures: PCR: Proteïna C-Reactiva; IL-6: Inteleucina-6, LDH: Lactat deshidrogenasa, EB: Excés de bases.	84
Fig 26. Aleatorització a l'esquema B.	85
Fig 27. Temps des de l'inici de VPPNI fins a fracàs respiratori i inici de VMI	87
Fig 28. Anàlisi multivariant, factors de risc independents associats al fracàs d VPPNI.	93
Fig 29. Incidència acumulada d'esdeveniments VMI i èxits en pacients en esquema B de tractament (versió 1).	94
Fig 30. Incidència acumulada d'esdeveniments VMI i èxits en pacients en esquema B de tractament (versió 2).	95
Fig 31. Interpretacions de l'ona de flux de la cànula nasal d'alt flux. Model 1. Cabal constant a 30l/min. Model 2. Augments de flux intermitents sobre la línia horitzontal per maniobra de treball respiratori. Nota: És important la el càlcul del nivell de flux. Donat que si es realitza espiració nasal podem invertir l'ona. Font pròpia.	109
Fig 32. Postures de decúbit lateral i decúbit pro	112

ÍNDIX DE TAULES

Nombre de taula i títol	Pàgina
Taula 1. Defuncions per any a España des de l'any 2020 al 2023. Font l'Institut Nacional d'Estadística	24
Taula 2. Característiques de la població en subgrups, èxit de la teràpia d'alt flux i fracàs. Les analítiques corresponen a l'extracció basal, a l'inici de la TAF. Abreviatures: PCR: proteïna C-reactiva; IL-6: Interleucina-6, LDH: Lactat deshidrogenasa.	80
Taula 3. Evolució dels paràmetres d'oxigenació durant l'esquema de seguiment amb teràpia d'alt flux	83
Taula 4. Descriptiu per grups aleatoritzats, branca CPAP i branca VMNI	86
Taula 5. Es mostren com s'han ajustat les pressions durant l'esquema de tractament.	88
Taula 6. Es mostra l'evolució dels valors de PAFI abans i després de l'aleatorització i els valors evolutius de ROX i SAFI	89
Taula 7. Estudi univariament comparatiu entre els grups que requereixen IOT i els que no	92

TAULA DE CONTINGUTS

RESUM	17
ABSTRACT	19
1. INTRODUCCIÓ	21
1.1. EPIDEMIOLOGIA	23
1.2. PATOGÈNESIS	25
1.2.1. Mecanisme d'infecció del SARS-CoV2	25
1.2.2. Afectació del sistema respiratori	28
1.3. MONITORITZACIÓ	29
1.3.1. Pulsioxímetre	30
1.3.2. L'anàlisi de gasos sanguinis	31
1.4. BIOMARCADORS DE LA PNEUMONIA COVID-19	32
1.4.1. Limfòcits	32
1.4.2. Inteleucina-6	32
1.4.3. Procalcitonina	32
1.4.4. Proteïna C Reactiva	33
1.4.5. D-dímer	33
1.4.6. Lactat deshidrogenasa	33
1.4.7. Alanina aminotransferasa	34
1.4.8. Creatinina	34
1.4.9. Altres marcadors	34
1.5. TRACTAMENT FARACOLÒGIC	34

1.5.1 Tractament antiviral	34
1.5.2. Tractament immunomodulador	35
1.5.3. Profilaxi antitrombòtica	35
1.6. SUPORT RESPIRATORI	36
1.6.1. Oxigenoteràpia	36
1.6.2. Suport Respiratori No Invasiu	37
1.6.3. Indicacions del suport respiratori no invasiu en SDRA	39
1.6.4. Algoritme d'actuació sobre suport respiratori	45
2. HIPÒTESIS	47
2.1. JUSTIFICACIÓ DEL'ESTUDI	49
3. OBJECTIUS	51
3.1. OBJECTIU PRINCIPAL	51
3.2. OBJECTIUS SECUNDARIS	51
4. METODOLOGIA	55
4.1. ESTIMACIÓ DE LA GRANDÀRIA DE LA MOSTRA	58
4.2. SELECCIÓ PACIENTS	58
4.3. PROTOCOL ESTUDI	59
4.3.1. Inici de l'estudi	59
4.3.2. Esquema A	59
4.3.3. Esquema B	61
4.3.4. Seguiment a l'alta	64

4.4. VARIABLES	65
4.5. RECOLLIDA DE DADES	66
4.6. CONFIDENCIALITAT I PROTECCIÓ DE DADES PERSONALS	69
4.7. NOTIFICACIÓ D'ESDEVENIMENTS ADVERSOS / REACCIONS ADVERSES	71
4.8. ANÀLISI ESTADÍSTIC	71
5. RESULTATS	73
5.1. ESTUDI DESCRIPTIU DE L'ESTUDI	75
5.2 FACTORS ASSOCIATS AL FRACÀS DELS SRNI	79
5.2.1. Factors associats a fracàs de la TAF	79
5.2.2. Factors de risc associats a VPPNI	85
5.2.3. Factors associats a IOT (de la població total VPPNI)	90
5.2.4. Cost-evitat de UCRI respecte UCI	95
6. DISCUSSIÓ	97
6.1. ASPECTES MÉS RELLEVANTS	99
6.2. EFECTIVITAT I COST EVITAT DE L'ESQUEMA DE SRNI	100
6.3. FACTORS PREDICTORS DE LA TAF	102
6.3.1. Proteïna C-Reactiva	104
6.3.2. Lactat deshidrogenasa	105
6.4. FACTORS PREDICTORS DE FRACÀS DEL VPPNI I COMPARACIÓ ENTRE MODES CPAP I VMNI	107
6.5. INTERPRETACIÓ DE LA CORBA DE FLUX DE L'ALT FLUX	108

6.5. LIMITACIONS DE L'ESTUDI	111
7. CONCLUSIONS	115
8. LINIES DE FUTUR	119
9. BIBILOGRAFIA	123
10. ANNEX	143
10.1. COMUNICACIÓ ORAL PUBLICADA A REVISTA INDEXADA JCR	144

Resum / Abstract

RESUM

La pneumònia coronavirus-19 continua sent avui una de les infeccions respiratòries que provoca un síndrome de distrés respiratori. Aquesta tesi sorgeix de la necessitat d'establir el millor suport respiratori per cada pacient i evitar el retràs de la ventilació mecànica invasiva, ja que n'incrementa la mortalitat. La nostra hipòtesis és que existeixen biomarcadors sèrics capaços de detectar de forma molt precoç els pacients que presenten fracàs de la teràpia d'alt flux. La hipòtesis secundària és que quan hi ha un fracàs de l'alt flux, els suports respiratoris no invasius de ventilació poden ser una eina terapèutica per evitar l'escalada a la ventilació mecànica invasiva; i que també existeixen biomarcadors que detecten els pacients que presenten un fracàs d'aquesta segona línia.

Per a la realització d'aquest estudi s'han inclòs pacients consecutius majors de 18 anys amb distrés respiratori a causa de COVID-19, als quals se'ls ha iniciat a tots els pacients teràpia d'alt flux i s'han registrat les variables clíniques de forma gairebé contínua. S'han realitzat anàlisis de gasos en sang arterial i bioquímica completa incloent els biomarcadors de severitat de COVID-19 més comuns descrits a la bibliografia. S'ha fet un canvi de tractament a sistemes de ventilació no invasiva en una pauta mínima de 12 hores diàries si apareixia treball respiratori persistent, dessaturació, ús de músculs accessoris o nivells de oxigen en sang reduïts. S'han aleatoritzat els pacients en modes CPAP o ventilació mecànica no invasiva en mode S/T i s'ha replicat l'esquema de seguiment clínic i analític.

El perfil demogràfic i clínic dels subjectes inscrits es va descriure mitjançant estadístiques estàndard segons el tipus de variable. La població subjecta es va definir com intenció de tractar; que incloïa tots els subjectes inscrits a l'assaig. Es va utilitzar la prova de chi quadrat de Pearson per comparar els principals resultats de l'estudi. Aquests inclouen la incidència de la intubació, la incidència acumulada de mortalitat als 30 dies, la incidència acumulada de la mortalitat a 1 any i el resultat compost de la intubació o la mort al final de l'assaig. S'han realitzat taules amb estadístiques descriptives de cada paràmetre per mitjà i rang interquartil en cada moment i tractament. Avaluació de la normalitat mitjançant diagrames de quantils i transformació logarítmica per evitar la manca

de normalitat. El diagrama de Kaplan-Meyer es va utilitzar per il·lustrar el temps fins a la fallada d'alt flux. La prova de rang logarítmica es va utilitzar per comparar les corbes de supervivència per part d'un grup d'estudi. El model de regressió de Cox es va utilitzar per estimar la ràtio de risc per fallada de flux alt per les variables recollides. Tots es van mesurar o es van recollir en el moment de l'inici del suport respiratori no invasiu. Totes les anàlisis es van realitzar amb R versió 4.3.0. Els principals paquets utilitzats van ser dplyr, gtsummary, ggplot2, survival, cmprsk, SPSS 25 i sjtPlot.

Com a resultats, de 394 pacients ingressats, s'han reclutat 139 pacients els quals han necessitat canvi de tractament un total de 72, que s'han aleatoritzat en grups equivalents. La taxa de mortalitat total el dia 90 va ser del 10%, i el 74% dels supervivents es van recuperar completament després d'un any de seguiment. L'esquema de tractament esgraonat es mostra efectiu. En quant als paràmetres analitzats, s'han obtinguts dades esperades en quant a la bona predicció dels marcadors de sepsis i dels paràmetres respiratoris com la PaFi i el ROX. És rellevant però que un nivell elevat de PCR i LDH, al principi de l'inici del tractament, pot ser un bon predictor de lesió pulmonar i casos greus de COVID-19 per la teràpia d'alt flux. També ho és la IL-6 al inici del tractament per als sistemes de ventilació no invasiva.

Facilitar la selecció de pacients que requereixen un major suport respiratori és important per evitar un augment de la mortalitat a causa de la intubació retardada. L'esquema utilitzat ha mostrat uns requeriments de ventilació mecànica invasiva i un índex de mortalitat acceptables. La simplicitat i la estabilitat de la determinació de PCR i LDH ofereixen una medicina més precisa en el maneig clínic en comparació amb els predictors actuals. A falta de validació externa, l'aplicació immediata de factors predictius permetria anticipar els que necessiten ser transferits a una unitat de cures crítiques, evitant un retard en l'inici de la ventilació mecànica invasiva. També evitarien ingressos innecessaris a unitats de cures intensives ja que es demostra l'efectivitat del tractament en unitats de cures respiratòries intermèdies.

Es necessiten estudis prospectius multicèntrics amb períodes de seguiment més llargs per confirmar aquests resultats.

ABSTRACT

COVID-19 Pneumonia remains nowadays one of the respiratory infections that causes respiratory distress syndrome. This thesis arises from the need to establish the best respiratory support for each patient and avoid the delay of invasive mechanical ventilation, as it increases mortality. We hypothesize that there are serum biomarkers capable of very early detection of patients who have failed high-flow therapy. The secondary hypothesis is that when there is a failure of high flow, non-invasive respiratory supports of ventilation can be a therapeutic tool to avoid escalation to non-invasive mechanical ventilation; and that there are also biomarkers that detect patients who fail this second line.

For the performance of this study, consecutive patients over 18 years of age with respiratory distress due to COVID-19 have been included, in which all patients have been started on high-flow therapy and the variables have been recorded clinics on an almost continuous basis, complete biochemistry and arterial blood gas analyzes including the most common biomarkers of COVID-19 severity described in the literature have been performed. Treatment was changed to non-invasive ventilation systems for a minimum of 12 hours per day if persistent respiratory effort appeared ($FR > 25$), or $SpO_2 < 92\%$; or with the use of accessory muscles or P/F levels < 100 mmHg. Patients were randomized to CPAP modes or non-invasive mechanical ventilation in S/T mode and the clinical and analytical monitoring scheme was replicated.

The demographic and clinical profile of enrolled subjects was described using standard statistics according to variable type. The subject population was defined as all treatments; which included all subjects enrolled in the trial. Pearson's chi-square test was used to compare the main study outcomes. These included the incidence of intubation, the cumulative incidence of 30-day mortality, the cumulative incidence of 1-year mortality, and the composite outcome of intubation or death at the end of the trial. Tables have been created with descriptive statistics for each parameter by mean and interquartile range at each time and treatment. Assessment of normality using quantile plots and logarithmic transformation to avoid non-normality. The Kaplan-Meier plot was used to

illustrate the time to high-flow failure. The log-rank test was used to compare survival curves by the study group. The Cox regression model was used to estimate the hazard ratio for high flow failure by sex, age, smoking status, Charlson score, diabetes, obesity, HTN, dyslipidemia, Barthel index, SOFA score, PaFi, ROX, hemoglobin, hematocrit, t, ferritin, leukocytes, platelets, fibrinogen, dimer, glucose, creatinine, albumin, PCR, IL-6, LDH, remdesivir, dexamethasone, PH, PCO, PO₂, HCO, EB and saturation. All were measured or collected at baseline. All analyses were performed with R version 4.3.0. The main packages used were dplyr, gtsummary, ggplot2, survival, cmprsk, SPSS 25 and sjtPlot.

As a result, 139 patients were recruited, a total of 72 of whom required a change in treatment, randomized into equivalent groups. Regarding the analyzed parameters, in addition to sepsis markers and respiratory parameters such as PaFi and ROX, a high level of CRP and LDH, at the beginning of the course of the disease, can be a good predictor of lung injury and severe cases of COVID-19 by high-flow therapy. So is IL-6 for non-invasive ventilatory systems.

Facilitating the selection of patients who require increased respiratory support is important to avoid increased mortality due to delayed intubation. The scheme has shown invasive mechanical ventilation requirements and an acceptable mortality rate. The simplicity and stability of PCR and LDH determination offer more accurate medicine in clinical management compared to current predictors. Without external validation, the immediate application of predictive factors would allow us to anticipate those who need to be transferred to a critical care unit, avoiding a delay in the start of invasive mechanical ventilation. They would also prevent unnecessary admissions to intensive care units since the effectiveness of treatment in intermediate respiratory care units is demonstrated.

Prospective multicenter studies with longer follow-up periods are needed to confirm these results.

Introducció

1. INTRODUCCIÓ

1.1. EPIDEMIOLOGIA

La malaltia del coronavirus 2019 (COVID-19) és una infecció de les vies respiratòries causada per un coronavirus reconegut per primera vegada a Wuhan, Xina, el desembre de 2019 anomenat SARS-CoV 2. (1,2) L'Organització Mundial de la Salut (OMS) va definir la infecció al 2020 com una pandèmia mundial i hi va haver una emergència mundial sanitària i social per gestionar aquesta infecció (3). A nivell mundial fins al maig del 2023, s'han comunicat 756 milions d'infeccions amb una mortalitat a nivell mundial de 6,9 milions de persones . (1,2)

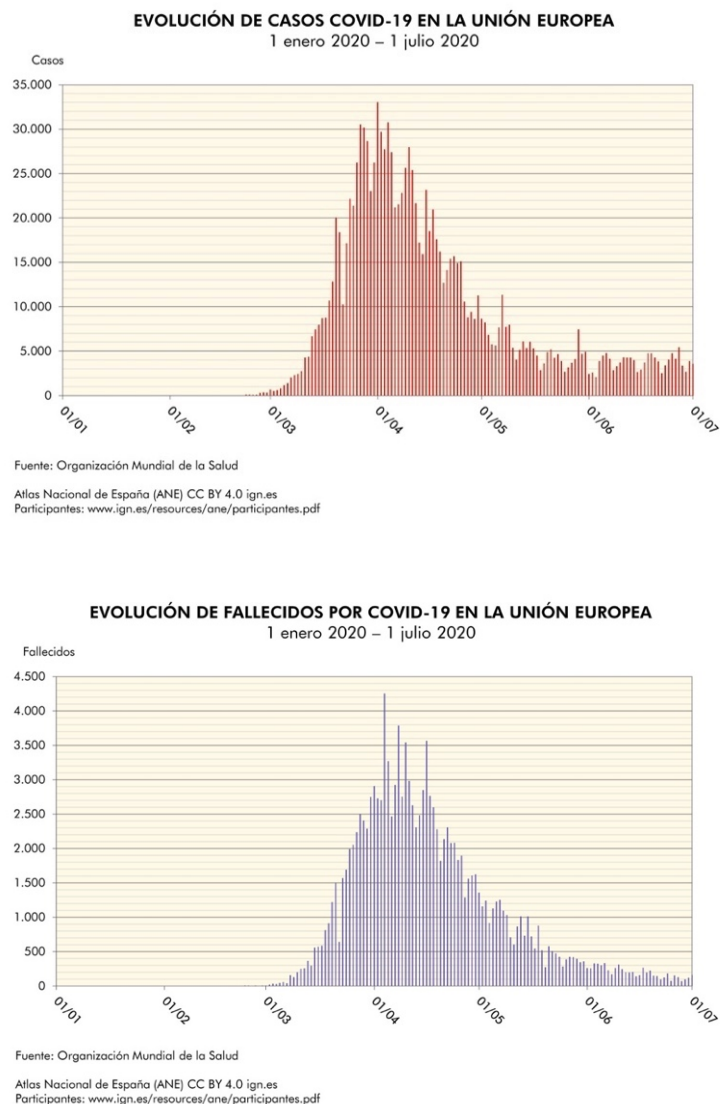


Figura 1. Evolució de casos i defuncions a la Unió Europea els 7 primers mesos de la pandèmia.

Malgrat l'aplicació generalitzada de les mesures de control, la pandèmia va ser devastadora durant l'any 2020, i va haver-hi importants disparitats regionals en la disponibilitat i accessibilitat dels recursos sanitaris entre els països afectats. Aquestes disparitats podrien explicar en part les diferències entre les taxes de mortalitat, malgrat l'alta incidència dels casos. En aquest sentit, les diferents autoritats sanitàries i governs van desenvolupar plans de contingència per gestionar els brots. Aquestes mesures són essencials per controlar l'epidèmia, protegir els professionals

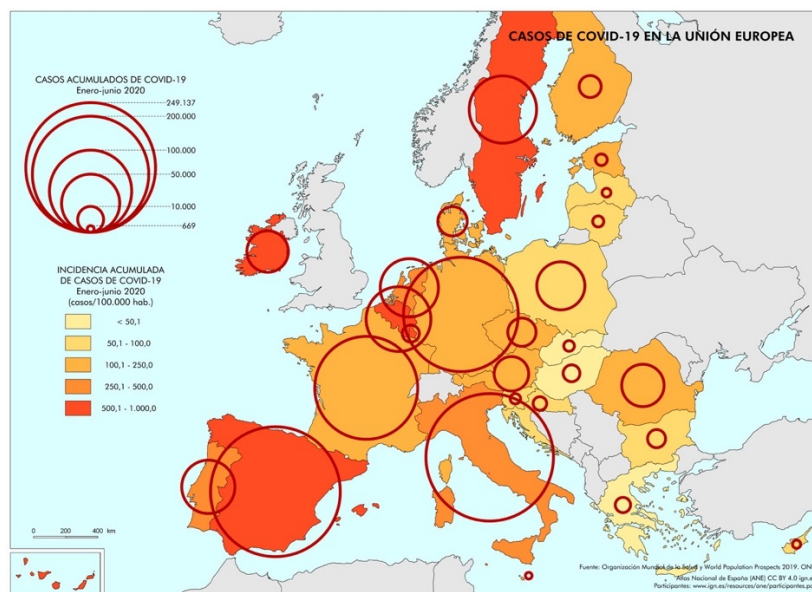


Figura 2. Casos acumulats de COVID-19 a Europa de Gener a Juny de 2020. Font: WHO

Gràcies a l'aparició de la vacunació, i a un alt percentatge de vacunació en la població de l'estat espanyol al 2023, les morts per COVID-19 al nostre país van disminuir un 75,1% respecte al 2022 tal com es mostra a la Taula 1 (4). Actualment la pneumònia COVID-19 té la mateixa mortalitat al cap de l'any que la pneumònia adquirida a la comunitat. (5)

Any	2020	2021	2022	2023
Defuncions	60.358	39.444	31.606	7.885

Taula 1. Defuncions per any a España des de l'any 2020 al 2023. Font l'Institut Nacional d'Estadística

En aquesta gràfica es pot observar des de l'inici de la pandèmia la necessitat d'ingressos a les Unitats de Cures Intensives (UCI) per aquesta infecció respiratòria. Clarament de baixada en els darrers anys.

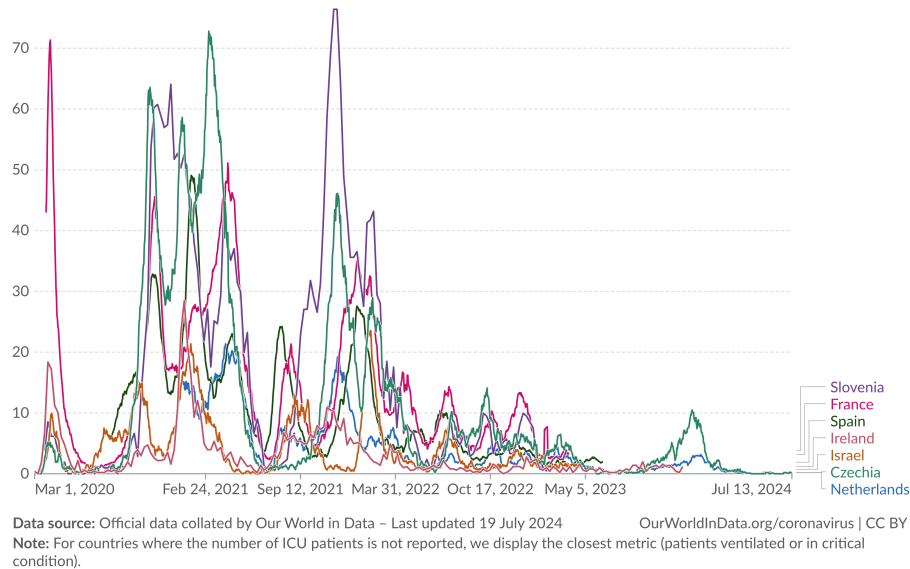


Figura 3. Ingressos per COVID-19 a UCI setmanals al món per milió d'habitants.

1.2. PATOGÈNESIS

1.2.1. Mecanisme d'infecció del SARS-CoV2

Els coronavirus es classifiquen en 4 grups anomenats α , β , γ , δ . Les espècies que infecten humans són almenys set, dues de la família α , conegudes com a HCoV-229E i HCoV-NL63 i cinc de la família β : HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS (de l'anglès "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus", avui anomenat SARS-CoV-1), MERS (de l'anglès "Middle East Respiratory Syndrome", avui anomenat MERS-CoV) i el recentment descobert SARS-CoV 2. (6,7)

Igual que altres β -coronavirus, el genoma del SARS-CoV 2 és un únic fil d'ARN que codifica per a pocs gens, incloent-hi proteïnes no estructurals i estructurals. Les proteïna "estructurals" són aquelles que formen la càpside viral i inclouen la proteïna N (nucleocàpsid) que s'uneix al material genètic del virus, la proteïna E i M que són proteïnes que s'ancoren a la membrana i la proteïna S

(de “spike” o espiga) que és la clau per a la infectivitat del virus ja que porta “la clau” per obrir “el pany de la paret cel·lular” (8)

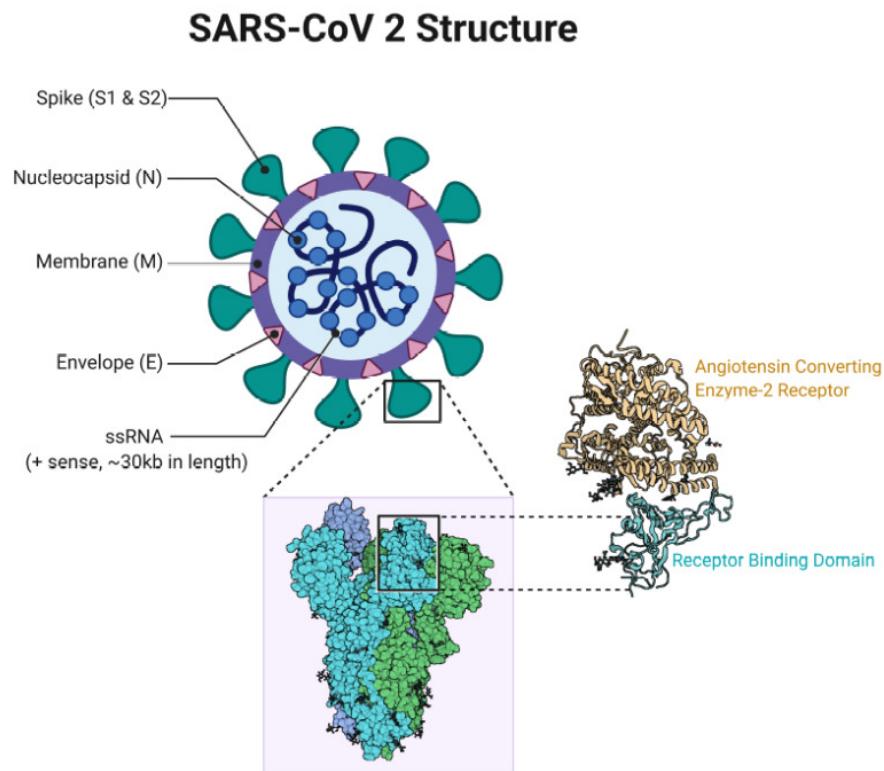


Figura 4. Estructura SARS-CoV Font: Cascella M, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

SARS-CoV 2 utilitza el mateix mecanisme d'infecció que altres coronavirus, basat en el reconeixement d'un receptor cel·lular ECA2 per part de la proteïna S. La proteïna S és una glicoproteïna formada per dos dominis, el domini S1 -que conté la regió coneguda com a RBD, que s'uneix a ECA2 i el domini S2, que posseeix la maquinària de fusió de membranes que li permet al virus entrar a la cèl·lula. La unió a ECA2 induïx un canvi conformacional a S1 determinant que s'exposi llocs de tall per a proteases presents a la membrana de diversos tipus cel·lulars, en particular la proteasa de serina transmembrana 2 (TMPRSS2) o la furina. L'activitat de la proteasa curta entre S1 i S2, cosa que desencadena que la maquinària de fusió de membranes present en aquest domini quedi en condicions d'actuar i determini la fusió entre la membrana cel·lular i viral i la interiorització del virus per endocitosi. Un cop dins de la cèl·lula, el cicle del virus és, en termes generals, similar al d'altres virus ARN.(8–10)

Atès que ECA2 és la porta d'entrada del virus a les cèl·lules de l'organisme, una qüestió rellevant per determinar-ne l'abast o les conseqüències clíniques de COVID-19 és conèixer quines cèl·lules expressen aquesta proteïna i poden ser infectades.

ECA2 és present en cèl·lules d'òrgans com el pulmó, el cor, el ronyó, la bufeta i els òrgans del sistema digestiu. Si també es considera TMPRSS2, proteïna implicada en l'activació de la proteïna S viral el rang de cèl·lules susceptibles de ser infectades és menor. L'anàlisi d'expressió de diferents teixits indica que ECA2 i TMPRSS2 s'expressen especialment en certes cèl·lules de la cavitat nasal (les cèl·lules caliciformes que produeixen mucus) dels pulmons (en els pneumòcits que mantenen els alvèols oberts) i l'intestí (responsables de absorció de nutrients). Interessantment l'interferó, una molècula implicada en l'activació del sistema immunitari, estimula l'expressió d' ECA2 als pulmons. (8-10)

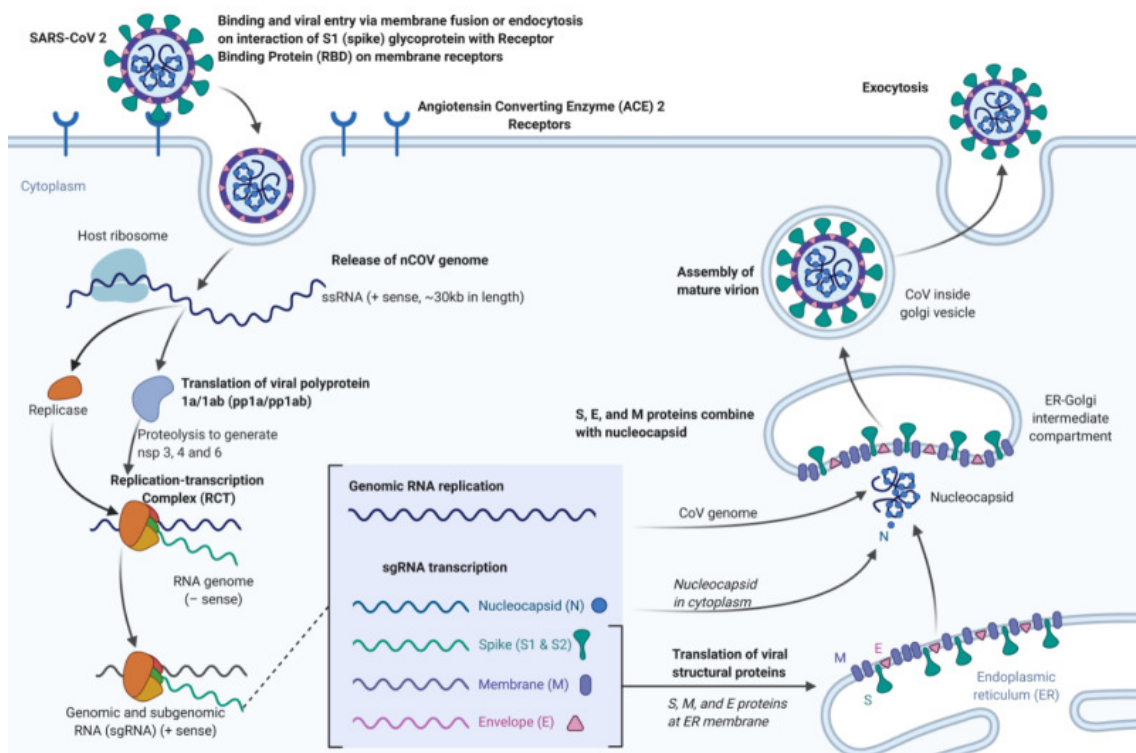


Figura 5. Mecanisme d'infecció del coronavirus SARS-CoV-2. Font Cascella M, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

1.2.2. Afectació del sistema respiratori

Atès que el SARS-CoV 2 es transmet per l'aire en forma d'aerosols o gotes microscòpiques cal esperar que tingui tropisme per les vies respiratòries (11). La infecció del sistema respiratori per SARS-CoV 2 es produeix en tres fases. La primera succeeix a la cavitat nasofaríngia, infectant alguns tipus cel·lulars però no genera una resposta immune molt vigorosa, i és generalment el tipus d'infecció que cursen els asimptomàtics. La segona fase implica la infecció de les vies respiratòries majors, bronquis i bronquíols; que es manifesta amb símptomes d'inflamació pulmonar i pot cursar amb hipòxia o sense. La tercera fase implica la infecció de les estructures d'intercanvi gasós, els alvèols, els quals estan formats majoritàriament per dos tipus cel·lulars d'origen epitelial anomenats pneumòcits tipus I i II. (12) Els tipus I presenten morfologia epitelial clàssica, mentre que els tipus II són cuboïdals i més petits i contenen uns orgànuls anomenats cossos lamel·lars que secreten el surfactant pulmonar, un tensioactiu sense el qual els alvèols col·lapsarien després de l'exhalació) L'homeòstasi pulmonar es manté mitjançant una xarxa de cèl·lules residents. (13) Els macròfags alveolars residents i les cèl·lules epitelials formen una barrera crítica al pulmó.

La infecció d'un pneumòcit tipus II determina un canvi en el perfil d'expressió gènica, incloent-hi un augment en l'expressió de gens associats a la resposta antiviral, com ara interferons i certes interleuquines, i disminució en l'expressió de gens encarregats de la producció del surfactant. (14) Aquests senyals activen cèl·lules del sistema immune residents als alvèols, com són els macròfags, i recluten altres, com ser neutròfils, que transvasen des de la circulació.

Una característica de la infecció per SARS-CoV-2 és que les cèl·lules infectades poden desenvolupar una alta càrrega viral (12) i desencadenar un programa de mort cel·lular anomenat piroptosi, que involucra l'alliberament massiu de mediadors inflamatoris,(15) cosa que augmenta exponencialment el dany dels pneumòcits tipus I, amb el consegüent trencament de la barrera

alveolar i la infiltració de components proteics i cel·lulars del plasma. L'alvèol danyat per la resposta immune comença a omplir-se d'una barreja d'exsudat del vas, cèl·lules mortes, partícules virals, cèl·lules inflamatòries, fibrina, entre d'altres, augmentant el volum de l'interstici entre vas i alvèol. Com a conseqüència, es compromet la capacitat d'intercanvi gasós, generant en última instància la disfunció respiratòria associada que dona nom al quadre clínic SDRA (síndrome distrés respiratori de l'adult)(12,13,16). Addicionalment, la resposta immune associada a la infecció pot desencadenar una resposta coneguda com a "tempesta de citocines", que és una cascada d'esdeveniments inflamatoris que genera un quadre d'hiperinflamació sostinguda el qual pot causar hipercoagulabilitat a la microvasculatura, conduint a lesió tissular, coagulació intravascular disseminada i disfunció multiorgànica. (17,18)

Mentre que la majoria de les persones amb COVID-19 desenvolupen només una malaltia lleu o no complicada, aproximadament el 14% desenvolupen una malaltia greu que requereix hospitalització i suport d'oxigen, i el 5% requereixen ingrés en una unitat de cures intensives. En casos greus, la COVID-19 pot ser complicada per la SDRA, la sèpsia i el xoc sèptic i la disfunció multiorgànica.

1.3. MONITORITZACIÓ

Una part fonamental de la gestió de la insuficiència respiratòria aguda en pacients amb COVID-19 és el monitoratge. Els pacients necessiten ser visitats en una sales aïllades, idealment amb pressió negativa, la qual cosa comporta la necessitat d'un control de seguiment centralitzat (oximetria de pols, freqüència respiratòria) i, preferentment, videovigilància. La monitorització és important perquè és una de les eines que ens avança l'empitjorament del malalt. Els signes vitals, incloent la temperatura, la freqüència cardíaca, la pressió arterial, la freqüència respiratòria, la saturació d'oxigen i l'estat mental, són mètriques estàndard que es poden utilitzar per avaluar i monitoritzar pacients en entorns hospitalaris i prehospitalaris.

Els pacients amb COVID-19 greu o crítica han de ser atesos en un hospital i monitoritzats amb freqüència a causa de la seva condició clínica dinàmica i la

necessitat d'intervencions immediates. La condició aguda del pacient dictarà el moment en què es despleguin els monitors avançats. Per exemple, en una Unitat de Cures Respiratòries Intermèdies (UCRI) i en una Unitat de Cures Intensives (UCI) comparada amb una sala general, els paràmetres hemodinàmics i respiratoris es monitoren de manera contínua, juntament amb una avaluació més completa que inclou exàmens físics freqüents, proves de laboratori i càlculs estrictes de balanços hídrics. Independentment de l'eina de puntuació utilitzada, el seguiment dels signes vitals per si sol s'ha d'aparellar amb un enfocament sistemàtic de la interpretació de les dades (inclosa la història clínica i l'examen físic) i la modificació dels plans de seguiment i tractament en conseqüència.

1.3.1. Pulsioxímetre

Un oxímetre de pols mesura la saturació d'oxigen (SpO_2) de l'hemoglobina a la sang comparant l'absorbància de llum de diferents longituds d'ona a través d'una part translúcida del cos. L'oximetria de pols és el millor mètode no invasiu disponible per detectar la hipoxèmia i valorar l'administració d'oxigen en conseqüència. L'ús aïllat de signes clínics pot induir a error el diagnòstic d'alguns pacients amb hipoxèmia (per exemple, alguns pacients de COVID-19 amb "hipoxèmia silenciosa"). L'oximetria de pols pot tenir algunes limitacions i pot produir resultats inexactes durant determinades condicions clíniques (per exemple, arrítmies, enverinament per monòxid de carboni, metahemoglobinèmia i baixa perfusió) (19)

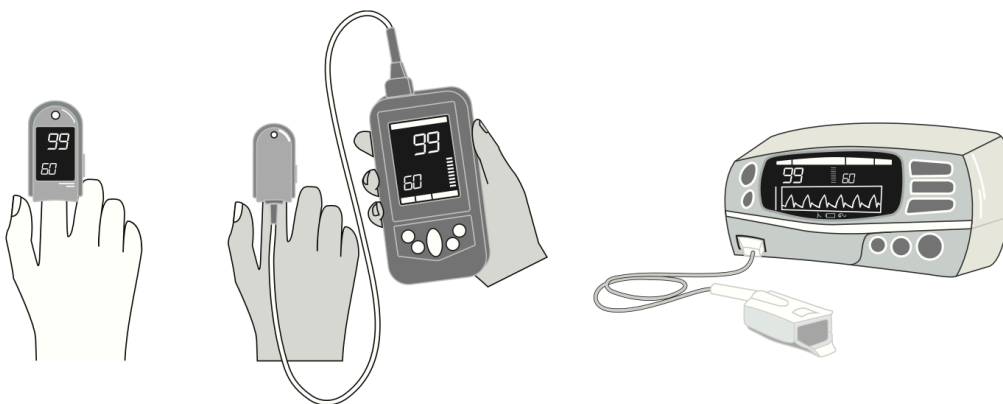


Figura 6. Diferents models de pulsioxímetres. Font: WHO Clinical Care for Severe Acute Respiratory Infection

1.3.2. L'anàlisi de gasos sanguinis

L'anàlisi de gasos sanguinis es pot utilitzar per mesurar el pH, la pressió parcial d'oxigen (PaO_2), i la pressió parcial de diòxid de carboni (PaCO_2) en sang arterial, venosa o capil·lar. El pH és un indicador directe de l'estat general de l'àcid-base en sang arterial, capil·lar i venosa. La causa probable de perturbacions del pH només es pot deduir de la concentració de PaCO_2 i hidrogencarbonat en sang (HCO_3) (o l'excés de base (EB) o el dèficit). En absència d'anàlisi de gas sanguini, no hi ha cap substitut precís per avaluar l'estat àcid-base. L'acidosi és un procés que redueix el pH del fluid extracel·lular (pH 7.35). Això pot ser causat per una caiguda en la concentració de bicarbonat sèric (acidosi metabòlica amb pH baix i HCO_3) o una elevació de PaCO_2 (acidosi respiratòria amb pH baix i PaCO_2 alt). L'acidosi (metabòlica o respiratòria) es veu comunament quan hi ha una perturbació important de la circulació o l'alliberament d'oxigen, com en la hipoxèmia severa a causa del SDRA, sèpsia i xoc sèptic. (19)

L'anàlisi de gasos arterials de sang es pot utilitzar per monitoritzar els canvis en la resposta a la teràpia, inclosos els canvis de ventilador. La sang venosa i la sang capil·lar poden ser més fàcils de controlar que la sang arterial, però no s'han d'utilitzar per a la determinació del nivell d'oxigen. El nivell de diòxid de carboni (CO_2) en sang arterial, capil·lar o venosa ajuda a avaluar i monitoritzar la ventilació alveolar, però els valors venosos perifèrics poden ser inexactes. La mesura directa de PaCO_2 és una eina diagnòstica important en pacients amb infecció respiratòria aguda i SDRA per ajudar a guiar la ventilació protectora pulmonar protocol·litzada. L'anàlisi de gasos sanguinis proporciona informació sobre l'oxigenació, la ventilació i la circulació, però també pot informar sobre les concentracions d'electròlits (especialment de sodi i potassi) que poden ser mesurades en la mateixa mostra de sang per alguns analitzadors, com ara el punt de cura. Les anomalies d'electròlit són comunes en pacients crítics amb infecció respiratòria i pot ser útil que siguin mesurats per al diagnòstic i el monitoratge, a més de pH, HCO_3 , PaCO_2 i PaO_2 . (19)

1.4. BIOMARCADORS DE LA PNEUMONIA COVID-19

Els biomarcadors es defineixen com qualsevol substància, estructura o procés que pugui ser mesurat en el cos o en els seus productes que puguin predir el resultat d'una malaltia.

Hi ha tres paràmetres fàcils d'obtenir tant en el diagnòstic de la pneumònia adquirida a la comunitat com a la pneumònia per COVID-19 com són la proteïna C reactiva (PCR) elevada, la limfopènia, i la davallada de la SpO₂ dividida per la FiO₂; que ens ajuden a classificar la severitat de la pneumònia. (20). Actualment els biomarcadors més utilitzats per la COVID-19 són (21–25):

1.4.1. Limfòcits

Els limfòcits tenen un paper clau en el manteniment de l'homeòstasi immune i la resposta inflamatòria per protegir el cos de les infeccions víriques. (26–28) La majoria dels estudis han suggerit que una de les característiques típiques de la infecció per SARS-CoV-2 és una disminució. Una hipòtesi és que els limfòcits expressen el receptor SARS-CoV-2 ECA2 i, per tant, són atacats i consumits directament pel virus. (29)

1.4.2. Inteleucina-6

La IL-6 és una glicoproteïna que actua com a citocina proinflamatòria i com a miosina antiinflamatòria, paper que està mediat pels seus efectes inhibidors sobre la TNF-alfa i la IL-1. S'ha proposat la IL-6 com una potencial diana terapèutica per a pacients crítics amb una excessiva resposta inflamatòria, ja que la IL-6 elevada pot formar part d'una tempesta de citocines més gran. (30–34)

1.4.3. Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) pot tenir un paper útil per predir l'evolució cap a la forma més greu de la malaltia COVID-19. La PCT s'utilitza sovint com a biomarcador d'infecció bacteriana sistèmica i els seus nivells no solen canviar en les infeccions víriques. (34–36) un augment continu dels nivells de PCT pot

indicar una coinfecció bacteriana i una progressió cap a complicacions més greus com la pneumònia per COVID-19 i la SDRA (34–36)

1.4.4. Proteïna C Reactiva

La PCR és un reactiu de fase aguda no específic induït per interleucina-6 (IL-6) al fetge. Clínicament, s'utilitza com a biomarcador per a diferents afeccions inflamatòries i infeccioses. Els nivells elevats de PCR estan directament relacionats amb el nivell d'inflamació i la gravetat de la malaltia COVID-19. (34,37,38)

1.4.5. D-dímer

Els nivells elevats de dímer D s'associen amb un augment del risc de mals resultats per tres en pacients amb COVID-19. L'augment de la resposta inflamatòria en la COVID-19 i la hipòxia a causa de la pneumònia severa, finalment condueix a l'activació de la coagulació i la fibrinòlisi, seguida d'un estat d'hipercoagulació que provoca coagulació intravascular disseminada i disfunció multiòrgan. Els pacients amb nivells més alts de dímer D que requereixen intubació també es van associar amb una major probabilitat de desenvolupar una embòlia pulmonar després de l'ingrés. (39–41)

1.4.6. Lactat deshidrogenasa

La lactat deshidrogenasa (LDH) està present als teixits de tot el cos i està implicada en la interconversió entre piruvat i lactat mitjançant una reacció dependent de la nicotinamida adenina dinucleòtid. Els nivells anormals de LDH poden resultar d'una disminució de l'oxigenació, que condueix a una regulació positiva de la via glicolítica i de lesions a múltiples d'òrgans. El mecanisme pel qual el lactat provoca lesions és a través de l'acció de les metal·loproteïnases i l'angiogènesi millorada mediada per macròfags. (42) La LDH també s'ha demostrat elevada en altres infeccions víriques i patògens oportunistes intracel·lulars tipus pneumocystis . En un estudi realitzat en pacients amb COVID-19, es va trobar que els nivells de LDH al principi de la malaltia poden ser un bon predictor de lesions pulmonars i casos greus de COVID-19. (43,44)

1.4.7. Alanina aminotransferasa

Quan les cèl·lules hepàtiques estan danyades, alliberen aquest enzim (alanina aminotransferasa (ALT)) al torrent sanguini. Nivells elevats a la sang poden ser un signe de lesió o malaltia del fetge. Estudis han mostrat que una elevació d'aquest enzim s'associa a un COVID-19 més sever, en coherència amb l'afectació hepàtica de la malaltia. (45,46)

1.4.8. Creatinina

La creatinina és un marcador de la funció renal. durant l'hospitalització, la incidència de lesió renal aguda i mort es significativament més alta en pacients amb nivells de creatinina sèrica basal elevats que en pacients amb valors basals normals. S'especula que això passa per la propagació hematògena i l'acumulació del virus al ronyó, provocant necrosi de cèl·lules renals. (47)

1.4.9. Altres marcadors

Altres biomarcadors moleculars descrits, com l'elevació de proADM i de proendotelina, entre d'altres son bons predictors de mortalitat però per falta de recursos del nostre estudi, els biomarcadors estudiants s'han limitat en els disponibles en el depositari del laboratori d'anàlisi clíniques habituals.(48)

1.5. TRACTAMENT FARMACOLÒGIC

En pacients amb malaltia greu (infiltrats pulmonars radiològics i SpO₂ < 95 %) hospitalitzats, cal considerar el tractament específic per a la COVID i la profilaxi antitrombòtica per reduir el risc de complicacions associades. Tractament específic per a la COVID-19:

1.5.1. Tractament antiviral

S'ha de valorar en pacients amb inici dels símptomes fa < 7 dies, requeriment d'oxigen suplementari i presència de dos dels criteris següents:

frequència respiratòria ≥ 24 rpm, SaO₂ $\leq 94\%$ en aire ambient i PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg:

- **Remdesivir:** 200 mg iv dia 1 i 100 mg/dia iv els dies 2 a 5. No s'ha d'utilitzar en cas de requeriment d'oxigen d'alt flux, ventilació mecànica o ECMO, requeriment de dos inotròpics o si hi ha fracàs multiorgànic.

1.5.2. Tractament immunomodulador

Els tractaments immunomodulador estan indicats en cas d'inici dels símptomes més de 7 dies i requeriment d'oxigen suplementari, ventilació mecànica o ECMO. (49–57)

- **Dexametasona:** 6 mg/dia per via oral o iv durant 10 dies (o altres corticoides a dosis equivalents). Cal valorar la suspensió abans de 10 dies en cas d'alta hospitalària. No s'ha d'utilitzar en pacients que no requereixen oxigenoteràpia ni durant els primers 7 dies des de l'inici de la simptomatologia. En cas d'inici dels símptomes > 7 dies i: 1) malaltia moderada amb SaO₂ $< 92\%$ en aire ambient o necessitat d'oxigen i amb paràmetres d'inflamació (proteïna C reactiva ≥ 75 mg/L), o bé 2) malaltia greu o crítica en les primeres 48 h de l'inici de suport respiratori amb oxigen nasal d'alt flux, CPAP, ventilació mecànica, o del suport cardiovascular amb fàrmacs vasopressors. (58–61)
- **Tocilizumab:** dosi única, ajustada per pes (800 mg si > 90 kg, 600 mg si 66-90 kg, 400 mg si 41-65 kg, 8 mg/kg si ≤ 40 kg), per via intravenosa. S'ha de valorar segona dosi si 12-24 h després de la primera si no s'observa millora clínica i s'ha d'administrar associat a corticoides. (62–66)

1.5.3. Profilaxi antitrombòtica

Es recomana emprar heparina de baix pes molecular, enoxaparina per exemple, dosi profilàctica en tots els pacients hospitalitzats, excepte si hi ha contraindicació. Després de fer una valoració acurada del balanç benefici-risc, es pot considerar utilitzar heparina de baix pes molecular a dosi intermèdia en els pacients amb factors de major risc trombòtic (per exemple, si el dímer D > 3.000 ng/ml). (67,68)

1.6. SUPORT RESPIRATORI

1.6.1. Oxigenoteràpia

L'administració d'oxigen suplementari és necessària quan un pacient té nivells baixos d'oxigen en sang. La hipoxèmia aguda no tractada pot conduir a la hipòxia tissular (baix nivell d'oxigen a nivell cel·lular), disfunció d'òrgans i mort. El lliurament d'oxigen als teixits també es basa en la producció cardíaca adequada i l'hemoglobina per portar oxigen als teixits.

Lliurament d'oxigen (DO_2) = gast cardíac (CO) × contingut d'oxigen a la sang arterial (CaO_2)

$$CaO_2 = 1.34 \times (Hb) \times SpO_2 + (0.003 \times PaO_2)$$

La teràpia amb oxigen proporciona als pacients una concentració d'oxigen superior a la de l'aire ambient (0.21). Mentre que l'oxigenoteràpia pot ser generada a partir de diverses fonts i aplicada a través de diversos mecanismes de lliurament, els fonaments de l'oxigenoteràpia continuen sent els mateixos.

1. La concentració d'oxigen (% O_2) de la font d'oxigen és la puresa de l'oxigen produït pel dispositiu. Pot variar àmpliament depenent de la qualitat de la font, però generalment ha d'anar de 0.82 a 1,0 (82–100%).
2. La Fracció de l'oxigen inspirat (% FiO_2) és la concentració d'oxigen que s'inspira en el pacient, normalment com a resultat de barrejar la font d'oxigen i l'aire ambient i pot oscil·lar entre el 0,21-1,0 (21-100%). Això varia en funció del dispositiu d'entrega i de l'accionament respiratori del pacient.
3. SpO_2 i la PaO_2 són els nivells d'oxigen mesurats en sang, els primers mesurats per l'oxímetre del pols i els segons per l'analitzador de gasos de sang.

Els dispositius d'alliberament d'oxigen s'han de seleccionar en funció de les necessitats d'oxigen del pacient, i inclouen cànules nasals, màscares facials convencionals, màscares facials amb efecte Venturi i màscares facials amb bossa de reservori.

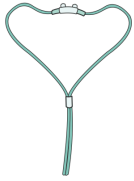
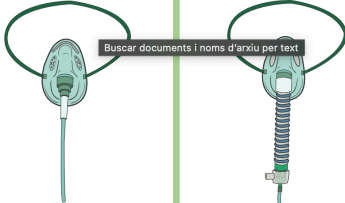
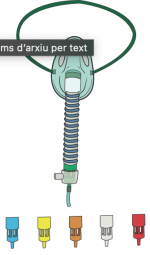
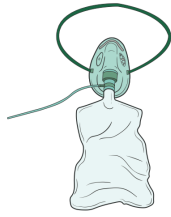
Nasal cannula	Face mask	Venturi face mask	Face mask reservoir bag
			
O_2 flow 1–5 L/min ^a	O_2 flow 5–10 L/min	O_2 flow 2–15 L/min	O_2 flow 10–15 L/min
FiO_2 0.23–0.35 ^b	FiO_2 0.30–0.50 ^b	FiO_2 0.24–0.6 ^b	FiO_2 0.5–0.95 ^b

Figura 7. Suports respiratoris convencionals. Font: USAID-STAR-UCSF OpenCriticalCare.org Project (il·lustracions per Holly Sullivan)

Indicarem oxigenoteràpia immediatament per aconseguir els següents SpO₂ >90% mínim a qualsevol pacient amb: afectació respiratòria, hipoxèmia, sèpsia amb hipoperfusió o xoc, alteració de l'estat mental o hipoxèmia. Ara bé, tals signes d'emergència com: respiració obstruïda o absent, dificultat respiratòria greu, xoc, coma i/o convulsions; poden requerir la gestió de les vies respiratòries a més de l'oxigen.





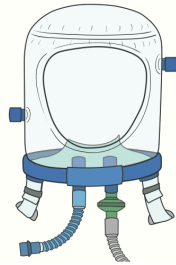
1.6.2. Suport Respiratori No Invasiu

Si els pacients requereixen nivells més alts de flux d'oxigen (10-15 L/min) per assolir les dianes SpO₂, i/o tenir altres signes d'insuficiència respiratòria aguda, altres opcions de suport respiratori, que poden produir fluxos més alts i/o suport de pressió positiva han de ser considerats. (69)

Suports respiratoris no invasius (SRNI):

1. Teràpia d'alt flux (TAF). Consisteix en l'ús d'una barreja de gas a alts fluxos (fins a 80lpm) amb proporcions variables (FiO₂) d'aire i oxigen administrats a través d'una interfase tipus cànula nasal, mascareta o cànula traqueal. La cànula nasal hauria d'assegurar un segellat superior al 50% del diàmetre de la fossa nasal. Aquest gas administrat ha de ser càlid i 100% humidificat. Els avantatges sobre l'oxigen convencional són un subministrament constant de FiO₂, reducció de l'espai mort i generació de pressió positiva que condueix a la redistribució i reclutament alveolar. (70)

2. Ventilació a pressió positiva no invasiva (VPPNI). És un terme ampli que engloba diverses modalitats de ventilació mecànica. La pressió positiva contínua de les vies respiratòries (CPAP) és un tipus de VPPNI que aplica una pressió positiva constant a les vies respiratòries al llarg del cicle respiratori d'un pacient que respira espontàniament. La ventilació no invasiva (VMNI o BPAP) és un altre tipus de VPPNI que proporciona dos nivells de pressió diferents (inspiratoris i expiratoris) segons el cicle respiratori. Això millora la ventilació, l'oxigenació i el reclutament alveolar. El VPPNI avui en dia pot proporcionar modes de ventilació que són gairebé idèntics als disponibles als ventiladors estàndard de la UCI, com ara suport de pressió, control de volum, control d'assistència i fins i tot ventilació d'assistència proporcional. Les interfases pacient-ventilador per a VPPNI inclouen màscares facials, cascs, nasobucals que respecten el tabic nasal o que el pressionen. Les interfícies de casc són preferides per a la VPPNI en el cas del SDRA segons els resultats obtinguts a la bibliografia, ja que millora de la comoditat del pacient i el risc de fuites d'aire. Les màscares de cara completa o oronasal, poden ser alternatives. A Espanya la disponibilitat del casc és escassa i el seu ús és molt reduït. Es desaconsellen les interfícies amb ports de fuites.
(71)

High-flow nasal oxygen	BiPAP/CPAP			
 <p data-bbox="317 593 475 622">O_2 flow 10–60 L/min^a</p> <p data-bbox="339 663 453 692">FiO₂ 0.23–1.0^b</p>	 <p data-bbox="584 521 671 551">Oronasal</p>	 <p data-bbox="775 521 831 551">Nasal</p>	 <p data-bbox="935 521 1023 551">Full face</p>	 <p data-bbox="1158 521 1230 551">Helmet</p>
		<p data-bbox="839 593 997 622">O_2 flow ~10–80 L/min^c</p> <p data-bbox="861 663 975 692">FiO₂ 0.21–1.0^b</p>		

^a O_2 flow ranges differ for neonates, children and adults; see Tool 6.2 for ranges by age.

^b Delivered O_2 concentration depends on multiple factors including the concentration of the oxygen source and the patient's respiratory pattern (e.g. peak inspiratory flow and minute ventilation).

^c O_2 consumption for BiPAP/CPAP is widely variable depending on device used and the leak of the system.

Figura 8. Tipus de suports respiratoris no invasius Font: USAID-STAR-UCSF OpenCriticalCare.org Project (il·lustracions per Holly Sullivan)

Encara que la disposem de sistemes no invasius, es important recordar que la ventilació mecànica invasiva (VMI), lliurada mitjançant tub orotraqueal, no s'ha de retardar si hi ha indicacions urgents.

1.6.3. Indicacions del suport respiratori no invasiu en el SDRA

L'oxigenoteràpia convencional va ser clarament la tècnica de suport inicial més important en la insuficiència respiratòria deguda a la COVID-19. Tanmateix, aquesta tècnica no va ser suficient en molts pacients amb evolució cap al SDRA. Una de les preguntes clau és el moment ideal per iniciar SRNI. La intensa inspiració durant la ventilació espontània en pacients amb SDRA pot generar pressions transpulmonars elevades i, finalment, agreujar la lesió pulmonar autoinduïda (P-SILI). Per tant, l'inici de SRNI s'especulava que podria tenir un efecte preventiu.

A inicis del 2020 s'havia publicat a ERJ un estudi sobre l'efectivitat de CPAP amb interfase tipus casc (HELMET) en pacients amb SDRA per COVID-19. (72). Observa que en una població amb PaFI (pressió arterial d'oxigen (PaO₂) / fracció d'oxigen inspirat (FiO₂)) menor de 200 en el qual s'inicia amb FiO₂ 60% i PEEP de 10cmH₂O, resulta en un fracàs del tractament en el 44% dels pacients per necessitat d'intubació o mortalitat.

Destaca que de 157 pacients només 4 no toleren la interfase HELMET, pel que semblava molt bona opció. (72)

Posteriorment es va publicar l'estudi observacional retrospectiu italià publicat per Franco, (73) en el que s'havien analitzat més de 600 pacients tractats amb CPAP, TAF i VMNI, i que no va trobar diferències significatives en termes de mortalitat segons aquestes tècniques. Per part de la Barcelona Respiratory Network es va realitzar l'estudi retrospectiu semblant, en el qual, com a Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTIP) vam participar i que va demostrar un benefici de la CPAP sobre les altres eleccions. (74) Ambdós estudis contenen poblacions molt heterogènies i, degut a la situació de desbordament assistencial sofert a la primera onada de la malaltia, tant els mètodes de monitorització clínica com les configuracions de les teràpies també varen ser molt diferents.

En quant a dades de l'efectivitat del SRNI en pacients ingressats a UCI amb SDRA per qualsevol causa, definida amb el valor gasomètric PaFi menor o igual a 200 mmHg, el major estudi multicèntric aleatoritzat es va publicar l'any 2015 (estudi FLORALI)(70). Aquest demostrava que la TAF disminueix la taxa d'intubació respecte a VMNI (35% i 58% respectivament) i la mortalitat als 90 dies (13% per 31% respectivament). No obstant això, en aquest estudi la pressió espiratòria feta servir en el grup de VMNI va ser només de 5 cmH₂O, un nivell baix si es considera la importància d'augmentar el reclutament alveolar en els pacients afectats de SDRA. (75,76)

Les guies de pràctica clínica de l'ERS/ATS de 2017 sobre els SRNI no ofereixen una recomanació sobre l'ús de la VPPNI per al tractament del SDRA. (77) El tractament d'opció de primera línia és l'ús de TAF. Una preocupació important durant la TAF és no retardar la intubació. Existeix l'índex ROX que Roca va definir l'any 2019 com la relació de (saturació per pulsioximetria (SpO₂) / FiO₂) / freqüència respiratòria. (78) Aquest, quan té valor > o igual que 4.88 es considera alta probabilitat d'èxit de la teràpia amb TAF i alta probabilitat de fracàs si el valor és <3.88. Aquest índex va ser validat en pacients amb SDRA greu, en una població majoritària deguda a pneumònia i en unitats de cures intensives.

Posteriorment al 2018, Leong publica una revisió sistemàtica que únicament pot recomanar que en pacients que presenten una SDRA amb PaFi entre 200-300 mmHg tenen millor pronòstic si reben tractament amb TAF. (79)

En quant als factors predictors del fracàs de la VPPNI, al 2016, l'estudi francès publicat per Carteaux, (80) observa una major taxa de fracàs en els pacients amb SDRA greu amb PaFi menor a 200mmHg tractats amb VMNI que realitzen un volum corrent espirat aproximat de 9.5mL/kg ajustat per pes ideal. Essent objectiu de tractament un volum corrent de 6-7ml/kg.

L'estudi LUNG SAFE, al 2017 (81), va mostrar una gran bretxa entre l'evidència científica i la pràctica mèdica entre els pacients amb SDRA. En aquest estudi, es va aplicar VPPNI independentment de la gravetat de la hipòxia, i els pacients amb una relació PaO₂/FIO₂ <150 mmHg tenien una taxa de mortalitat més alta. Vam sospitar que la VPPNI ajudava el pacient a millorar l'oxigenació i disminuir el treball de respiració després de la fallada de TAF.

Durant la primera onada, algunes societats van recomanar iniciar SRNI a partir d'una FiO₂ de tall de 0,4 amb oxigenoteràpia convencional a més dels criteris clínics. Els assaigs controlats aleatoris no dirigits van mostrar heterogeneïtat en la definició dels criteris per iniciar SRNI. Per exemple, l'assaig RECOVERY (82) va definir la condició clínica per a l'aleatorització com a pacients amb un requisit de FiO₂ igual o superior a 0,4 i una SpO₂ ≤94%, mentre que l'estudi HENIVOT va requerir una PaO₂/FiO₂ ≤200 com a criteri per iniciar SRNI. (83) Cal destacar que l'índex PaO₂/FiO₂ pot no reflectir la gravetat de l'intercanvi perquè no té en compte la PaCO₂ inicial, que sovint es redueix en pacients amb SDRA secundària a COVID-19.

Al 2022 es demostra la prevalença a l'alta de l'ús de tècniques de SRNI, com la TAF, la CPAP i la VMNI durant la pandèmia de COVID-19, malgrat les dades limitades sobre la seva eficàcia. (84) Aquest augment de l'ús de SRNI va derivar de les preocupacions sobre la seguretat i l'eficàcia de la ventilació mecànica invasiva per als pacients amb COVID-19. L'evidència no era del tot concloent sobre l'eficàcia de l'inici precoç del SRNI, (85,86) particularment de la

TAF. No obstant això, hi ha criteris específics que podien orientar-ne l'ús adequat. Després de 4 anys d'experiència i revisions els criteris recomanats per les societats científiques a Espanya en consens son:

- Dispnea moderada a severa i evidència d'augment del treball respiratori (ús de músculs accessoris o taquipnea > 25 rpm) o
- PaFI <200 o (SpO₂<92% a FiO₂ de 0,4) o PaCO₂>45mmHg i pH<7,35.

L'elecció de la modalitat SRNI s'ha d'individualitzar en funció de les característiques del pacient i la gravetat de la malaltia. Els pacients fràgils sovint toleren millor la TAF a causa del seu perfil d'efectes secundaris més baix. En general, es prefereix l'inici de la CPAP, (87) reservant la VMNI reservat per als pacients amb insuficiència respiratòria global o que presentin malalties respiratòries prèvies que condicionin hipoventilació.

En general la TAF serveix com una alternativa adequada per als pacients hipoxèmics sense acidosi respiratòria subjacent. (88,89) La TAF es recomana iniciar amb el cabal màxim tolerat amb una FiO₂ adequada per mantenir SpO₂>92%. Alguns estudis han suggerit utilitzar el flux màxim durant la ventilació espontània com a referència per valorar la TAF. (38) La temperatura s'hauria d'establir en el rang de 31-37 °C, amb preferència a valors més alts. També s'ha demostrat que l'ús d'una màscara quirúrgica no només redueix la propagació d'aerosols al medi ambient, sinó que també millora l'oxigenació sense augmentar el risc de reinhalació de CO₂. Els punts de tall de l'índex ROX descrits per predir l'èxit de la TAF en pacients amb COVID va ser molt similar als descrits anteriorment en pacients no COVID. (90–92)

Es recomana l'inici amb CPAP a 10 cmH₂O, sense superar els 12–13 cmH₂O per evitar barotrauma o efectes hemodinàmics negatius, i FiO₂ per aconseguir SpO₂>92% o PaO₂≥60mmHg. Una millora de l'oxigenació ≥15% o ≥30% equival a un reclutament pulmonar, que es pot confirmar per ecografia. L'ús de CPAP seria la primera opció en presència d'insuficiència cardíaca o edema pulmonar agut afegit. (74,85,87,93)

La VMNI s'especula que pot empitjorar la lesió pulmonar induïda pel ventilador i el seu ús es va associar amb un augment de la mortalitat en estudis retrospectius realitzats durant la fase inicial de la pandèmia. Tot i així en estudis posteriors publicats per la CIBERES COVID-19 UCI Network, això no és així quan es realitza en una UCRI o UCI experta. Es pot considerar com una primera opció realitzar VMNI en pacients amb comorbiditat respiratòria subjacent, o si presenta insuficiència respiratòria global. En la VMNI, es recomana una PEEP entre 10 i 12 cmH₂O (similar a la CPAP) i una pressió suport (PS) moderada, amb una volum corrent objectiu de 4-6 ml/kg evitant la sobreassistència. (75,94)

Els pacients amb hipoxèmia més severa (PaF_I < 150 mmHg) s'han de vigilar de prop quan s'inicien la SRNI, ja que hi ha un major risc de fracàs.

Una altra opció interessant és la combinació de teràpies (CPAP/TAF; VMNI/TAF), que faciliten el repòs i l'alimentació. La combinació precoç de CPAP/TAF s'ha associat amb menors taxes d'intubació i mortalitat en una cohort de pacients amb una relació PaO₂/FiO₂ ≤100. (95)

Cal tenir en compte que hi ha variacions en l'ús dels SRNI entre els centres sanitaris, influenciades per factors com ara les característiques dels pacients i la disponibilitat de recursos. (84)

S'ha de considerar acuradament la relació risc-benefici entre evitar la intubació innecessària i retardar la intubació. Per tant, pot ser útil adoptar els criteris definits en els assaigs clínics més rellevants. El fracàs del SRNI s'ha de definir com la presència de 2 o més dels criteris: (85)

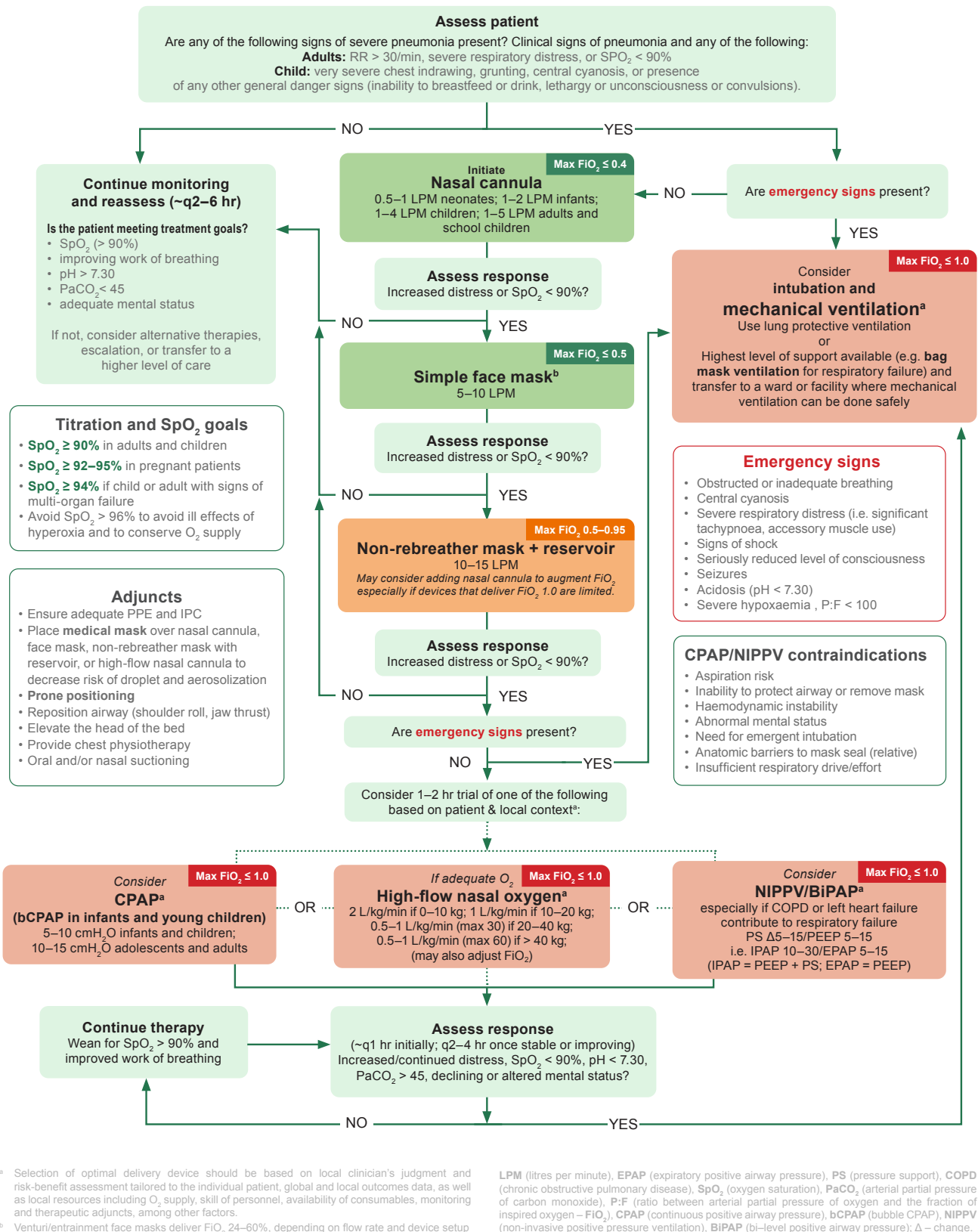
- Absència de millora o empitjorament de símptomes o signes en l'ingrés, incloent dades d'oxigenació i augment de la taxa respiratòria
- Aparició de signes de fatiga muscular respiratòria o ús de músculs accessoris
- Presència de l'acidosi, tant respiratòria com metabòlica
- Incapacitat de netejar adequadament les secrecions respiratòries
- Senyals d'instabilitat hemodinàmica, inclosa la hiperlactacidèmia

- Deteriorament del nivell de consciència o presència de convulsions
- Intolerància al dispositiu, especialment als portadors de mascareta.

Els estudis estan d'acord que la decisió final d'intubar per la fallada del SRNI ha de ser a discreció del metge i que els criteris objectius han de guiar la decisió.

La realització d'estudis ben dissenyats és primordial per determinar els criteris òptims de selecció de pacients, identificar la tècnica SRNI més adequada per a diferents situacions i establir la durada ideal del tractament.

1.6.4. Algorisme d'actuació sobre suport respiratori



Source: USAID-STAR-UCSF OpenCriticalCare.org Project and WFSA Intensive & Critical Care Committee (🇺🇸)

Figura 9. Algorisme d'actuació sobre suport respiratori segons la OMS

Hipòtesis

2. HIPÒTESIS

La hipòtesis de l'estudi és que existeixen factors predictors tals com biomarcadors en sèrum o l'índex ROX que permeten conèixer de forma molt precoç la probabilitat de fracàs dels SRNI en el SDRA per COVID-19.

2.1. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

La pneumònia COVID-19 és una malaltia infecciosa causada pel virus SARS-CoV-2 que ha afectat milions de persones a tot el món. L'aparició de la COVID-19 ha marcat un punt d'inflexió en la recerca sobre malalties infeccioses. Cal seguir investigant per trobar tractaments per afrontar la malaltia aguda, prevenir-ne la progressió i disminuir la mortalitat. Al nostre centre hem realitzat més de 20 assajos clínics amb institucions internacionals per fer avançar el coneixement sobre el virus. I hem posat en funcionament la primera Unitat de COVID Persistent d'Espanya.

Tanmateix tot i aquest esforç, el nombre d'estudis prospectius sobre SRNI és molt baix, i l'evidència encara no és robusta a dia d'avui. Molts factors que entren en joc en l'eficàcia del tractament estan encara per descobrir. Si bé, el tractament d'elecció de la SDRA és la VMI a UCI, l'elevat nombre de pacients en un període curt de temps va desbordar la capacitat de proporcionar assistència amb VMI, tot i que, es va aconseguir doblar o triplicar la disponibilitat dels llits de crítics amb una gran rapidesa. En situació de desbordament sanitari les tècniques de SRNI aplicades han esdevingut una possibilitat terapèutica per evitar la VMI. A més, cal tenir en compte els efectes adversos de la intubació: augment de la miopatia, les infeccions, weanings complicats; i cal tenir molt clar el moment de realitzar-se, ni molt tard, ni molt d'hora. En aquests sentit calen més estudis per determinar quin és el millor moment. La VMI pot arribar a ser fútil segons el grau de comorbiditat i per tant els SRNI són una alternativa per als pacients amb ordres de "no intubar".

Els SRNI són generalment ben tolerats, però existeix un risc més elevat de mortalitat quan la intubació es retarda. Per tant era necessari a

finals del 2020 augmentar la nostra capacitat per detectar precoçment els pacients que requerien una VMI després de l'inici del SRNI

L'índex ROX és el predictor de fracàs més utilitzat d'aquesta teràpia en totes les causes d'insuficiència respiratòria aguda i també a causa de la COVID-19. No obstant això, hi ha escassos estudis prospectius que comparin biomarcadors per predir el resultat de TAF.

Objectius

3. OBJECTIUS

3.1. OBJECTIU PRINCIPAL

- Validar variables clíniques com a factors predictors de fracàs terapèutic en pacients que requereixen suport respiratori no invasiu TAF, CPAP o BPAP per pneumònia COVID-19 amb SDRA.

3.2. OBJECTIUS SECUNDARIS

- Valorar l'efectivitat de la teràpia de suport respiratori no invasiu a llarg termini mitjançant la necessitat de IOT (intubació orotraqueal) o mortalitat i la recuperació funcional als 90 dies de l'inici de la TAF com a primera elecció.
- Valorar l'efectivitat de la CPAP o VMNI després del fracàs de la TAF mitjançant la necessitat de IOT o mortalitat i la recuperació funcional als 90 dies.
- Valoració de l'índex ROX en SRNI en pacient amb SDRA per pneumònia COVID-19.
- Comparar el cost-efectivitat del suport respiratori no invasiu amb CNAF, CPAP, BPAP en el tractament de la SDRA associada a COVID-19.

Metodologia

4. METODOLOGIA

Aquest estudi es va dur a terme durant els mesos de febrer i octubre de 2021. El Comitè d'Ètica de Recerca de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol va aprovar l'estudi amb REF PI-20-372. L'estudi es va registrar a ClinicalTrials.org amb NCT05094661. Es pot consultar a: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05094661> Es va dur a terme d'acord amb la Declaració esmenada d'Hèlsinki. I seguint les guies STROBE per als estudis de cohorts observacionals i CONSORT per assaigs clínics d'intervenció. Es poden consultar en el model de consentiment informat al web *Clinical Trials*.



DICTAMEN DEL COMITÈ D'ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ

El Dr. Magí Farré Albaladejo, President del Comitè d'Ètica de la Investigació de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,

CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta de realització del projecte d'investigació:

CODI	RUTIROX	REF.CEI	PI-20-372
TÍTOL	Factors predictors del fracàs dels suports respiratoris no invasius en la pneumònia COVID. Versió: que incorpora els suggeriments del CEI HUGTIP		
PROMOTOR	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol		
Full d'Informació al Pacient i Consentiment Informat versió 2 (14/01/2021)			

i considera que:

- Es compleixen els requisits necessaris d'idoneïtat del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i que l'estudi compleix amb els aspectes que es recullen a la Llei d'Investigació Biomèdica 14/2007.
- El procediment per obtenir el consentiment informat, incloent el full d'informació per als subjectes i el pla de reclutament de subjectes previstos són adequats.
- El procediment previst per al maneig de dades personals és adequat.
- La capacitat de l'investigador i els seus col·laboradors, així com els mitjans disponibles són apropiats per realitzar el projecte.
- En cas d'obtenció i processament de mostres biològiques, aquesta s'adequarà al que preveu el Reial Decret 1716/2011.

Que aquest Comitè ha decidit emetre DICTAMEN FAVORABLE en la reunió celebrada el dia 18/01/2021 acceptant que l'esmentat estudi sigui realitzat a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol per **Irene Aldas Criado** i **Antonio Marín Muñiz** del servei de Pneumologia com investigadors principals.

Que a l'esmentada reunió es van complir els requisits que estableix la legislació vigent perquè la decisió de l'esmentat CEI sigui vàlida.

Que el CEI de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol tant en la seva composició com en els seus procediments, compleix amb les normes de BPC (CHMP/ICH/135/95) i amb la legislació vigent que regula el seu funcionament, i que la **composició del CEI** és la indicada en l'**annex I**.

Que en el supòsit que algun membre del CEI sigui investigador principal o col·laborador de l'estudi avaluat, aquest s'absentarà de la reunió durant la deliberació i presa de decisió.

Signat a Badalona, a 18 de gener de 2021

MAGI FARRE
ALBALADEJO /
num:08129981

Firmado digitalmente por
MAGI FARRE
ALBALADEJO /
num:08129981
Fecha: 2021.01.22
22:59:32 +01'00'

Dr. Magí Farré Albaladejo

Figura 10. Document aprovació CEIC

4.1. ESTIMACIÓ DE LA GRANDÀRIA DE LA MOSTRA

Per l'objectiu principal de l'estudi, assumint una freqüència de fracàs (mort o necessitat de ventilació mecànica invasiva) de les tècniques de suport ventilatori no invasiu en pacients amb insuficiència respiratòria aguda hipoxèmica i manca de resposta a l'oxigenoteràpia convencional del 60%, (10,11) es calcula una mostra de 351 pacients tractats amb per detectar una diferència del 20% entre les tècniques utilitzades en el present estudi, amb un error alfa de 0.05 i una potència del 80%. Assumint pèrdues de dades, heterogeneïtat i anàlisis multivariats. Es faria anàlisi intermedi per valorar si en funció de la proporció de cadascun dels tractaments instaurats cal modificar la grandària de la mostra.

4.2. SELECCIÓ PACIENTS

Criteris d'inclusió Adults (≥ 18 anys) amb SDRA secundària a la pneumònia COVID-19 adquirida a la comunitat. Diagnòstic de pneumònia com a única causa de SDRA i una pressió arterial parcial d'oxigen a fracció d'oxigen inspirat $PaF_i < 250$ avaluada durant la teràpia d'oxigen subministrada durant almenys 30 minuts mitjançant una màscara Venturi (F_{iO_2} d'almenys 0,40) o màscara amb reservori. La presència d'altres causes de insuficiència respiratòria *de novo* cal excloure-les per avaluació clínica.

Criteris d'exclusió Pacients amb almenys un dels criteris següents: necessitat d'intubació immediata, pacients provinents de UCI post extubació, escala de coma de Glasgow < 15 , acidosi respiratòria, hipercàpnia, pressió arterial sistòlica < 90 mmHg malgrat la reanimació de fluids i / o l'ús de vasopressors, alteració de la deglució amb risc de pneumònia per aspiració i incapacitat per protegir les vies respiratòries. Portador de traqueotomia. Estar en tractament amb teràpies respiratòries domiciliàries tals com oxigenoteràpia, CPAP o VMNI.

4.3. PROTOCOL ESTUDI

Estudi prospectiu en pacients hospitalitzats en la Unitat de Cures Respiratòries Intermèdies del Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

4.3.1. Inici de l'estudi

Dia 0

Als pacient que compleixen els criteris d'inclusió, es proposa, mitjançant consentiment informat, entrada a l'estudi. S'exclouran els que rebutgin entrada a l'estudi. Es realitza analítica i s'inicia monitorització continua ECG, FR, SpO₂, tensió arterial no invasiva mitjançant telemetria de la casa MINDRAY. S'interroga l'índex Barthel. En el cas que s'hagin iniciat SRNI i s'hagin realitzat les exploracions requerides per entrar a l'estudi i el participant no pugui atorgar-lo per sí mateix, i mentre duri la situació d'aïllament per motiu de la pandèmia que impedeixi la presència del familiar o representant al centre, només s'accepta el consentiment telefònic pel representant o familiar. Cal deixar constància a la història clínica i sempre esta subjecte a la ratificació per escrit tant aviat com sigui possible.

4.3.2. Esquema A

Dia 0

- S'inclouen a tots els pacients a l'esquema A
- S'inicia TAF (model AIRVO 2 o V60 plus) T31-37°C amb una FiO₂ 100% de cabal FiO₂ 30 l / min i es va augmentant el cabal per aconseguir una freqüència respiratòria inferior a 30. Disminució de FiO₂ al mínim necessari per mantenir una SpO₂ superior al 96%. Objectiu de flux màxim: 60l/min
- Registre de variables a les 1h amb gasometria i configuració FiO₂, Flux

- Registre de variables a les 4h, 6h, 12h després de l'inici del tractament i configuració FiO₂, Flux

Dia 1 (24h post tractament)

- Registre de variables clíniques ECG, FR, SpO₂, Temp i configuració FiO₂, Flux,

Dia 2 (48h post tractament)

- Registre de variables clíniques i analítiques i configuració FiO₂, Flux

Dia 3

- Registre de variables a l'alta de la unitat amb analítica a l'alta.

Criteris de finalització de l'esquema A:

- Es valora canvi a (esquema B) CPAP o VMNI de forma aleatoritzada (model V60 o V60 plus) si en qualsevol moment post inici de tractament amb TAF apareix treball respiratori persistent (FR >30), SpO₂ <90 % amb utilització de musculatura accessòria o bé respiració abdominal, i/o esgotament subjectiu.
- Si presenta intolerància al SRNI, es valorarà canvi Esquema B.
- Si presenta milloria respiratòria que permet la retirada del SRNI.
- Si presenta mort.

4.3.3. Esquema B

Dia 0

- S'inclouen als pacients seleccionats a l'esquema B, s'aleatoritzaran a grup CPAP o grup VMNI. Ambdós grups realitzaran com a mínim 12 hores al dia de la teràpia assignada. El grup CPAP iniciarà la teràpia a una pressió de 10cmH20. El grup VMNI iniciarà a una pressió d'IPAP 16 EPAP 10 com a mínim i s'ajustarà la pressió i la FiO2 fins a aconseguir una FR <30 i SpO2 >93%.
- Inici de registre de variables novament
- Registre de variables a les 1h càlcul de ROX amb gasometria i configuració FiO2, Pressió, Interfase
- Registre de variables i càlcul de ROX a les 4h, 6h, 12h després de l'inici del tractament i configuració FiO2, Pressió, Interfase

Dia 1 (24h post tractament B)

- Registre de variables clíniques ECG, FR, SpO2, Temperatura, ROX i configuració FiO2, Pressió, Interfase

Dia 2 (48h post tractament B)

- Registre de variables clíniques ECG, FR, SpO2, Temperatura, ROX i analítiques i configuració FiO2, Pressió, Interfase

Dia 4

- Registre de variables a l'alta de la unitat amb analítica a l'alta.

Criteris de finalització de l'esquema B:

- Si presenta milloria respiratòria que permet la retirada del SRNI
Definida com: SaO₂ > 95%, FR < 20, FiO₂ < 50%, Retirada sense aparició de signes de treball de respiratori, sensació dispneica, taquipnea o dessaturació.
- Si no presenta contraindicació de intubació i presenta **DOS** dels següents criteris: PaFI <80, augment del 30% de PaCO₂ si el PaCO₂ basal era ≥40 mmHg, empitjorament de l'alerta, aparició de treball respiratòria persistent, volum minut >12l/min persistent, SpO₂ <90 %, o esgotament; es valorarà canvi d'unitat a crítics per a l'inici de VMI.
- Si presenta mort.

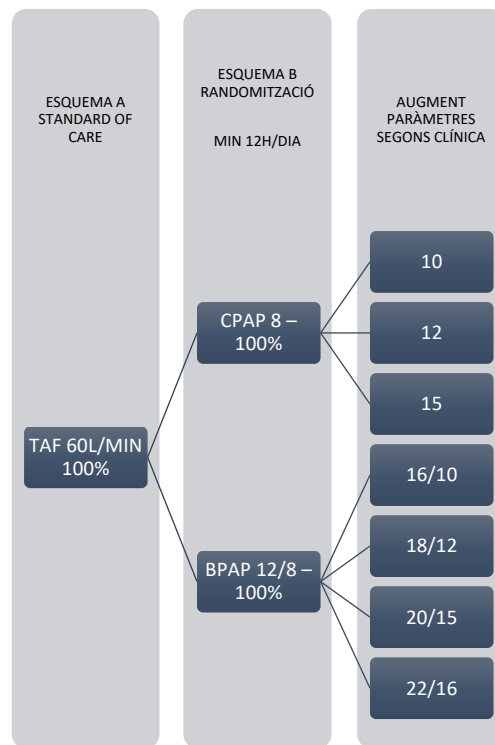
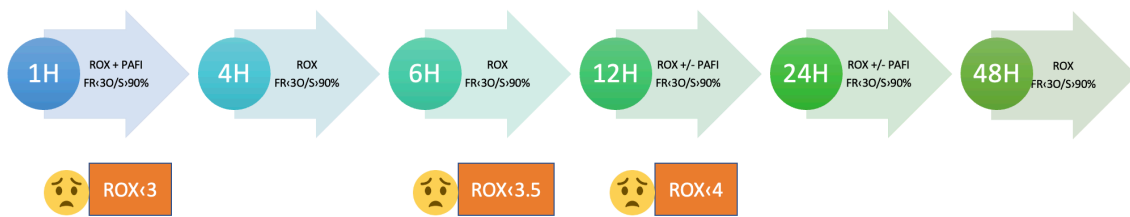


Figura 11. Diagrama de flux del protocol RUTIROX.

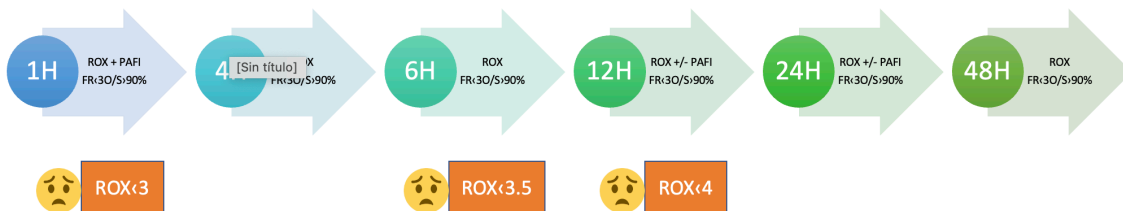
TAF 100% 60L/MIN



FR major a 30rpm, i/o saturació per sota de 90% durant més de 30 minuts tot i 60l/min FIO 100%, es decideix canvi a Ventilació Mecànica No invasiva mínim 12h/dia. Es realitza randomització i entra en el grup: CPAP/VMNI

Figura 12. Esquema de seguiment per infermeria per a pacients en esquema A.

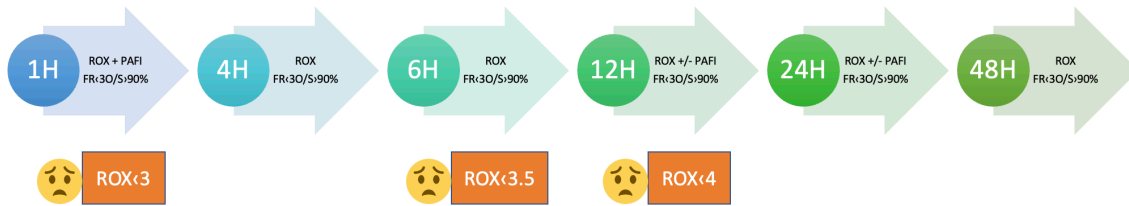
CPAP 10/12/15 CMH20 - 100%



SI A LA REVALORACIÓ EL PACIENT PRESENTA FR >30RPM SAT <90% AMB FIO2 100% s'incrementarà la pressió a 12 i es revalorarà a la hora, si persisteix amb aquestes constants s'augmentarà a 15 i es revalorarà a la hora. (aquestes revaloracions son extres a les del esquema)

Figura 13. Esquema de seguiment per infermeria per a pacients en esquema B (Grip CPAP).

VMNI 16/10 – 18/12 – 20/15



SI A LA REVALORACIÓ EL PACIENT PRESENTA FR >30RPM SAT <90% AMB FIO2 100% s'incrementarà la pressió a 18/12 i **es revalorarà a la hora**, si persisteix amb aquestes constants s'augmentarà a 20/15 i **es revalorarà a la hora**. (aquestes revaloracions son extres a les del esquema).

Figura 14. Esquema de seguiment per infermeria per a pacients en esquema B (Grip VMNI).

4.3.4. Seguiment a l'alta

Als 30 dies es comprova si el pacient ha estat alta a domicili i s'ha mantingut estable clínicament, es realitzarà control telefònic per comprovar estat funcional té el pacient i es comparà amb el valor d'ingrés. També el grau de dispnea funcional residual segons escala mMRC.

Als 90 dies es comprovarà si el pacient ha estat alta a domicili i s'ha mantingut estable clínicament, es realitzarà control telefònic per comprovar quin estat funcional i grau de dispnea segons escala mMRC.

A l'any es controla l'estat funcional revisant la història compartida, finalitzant l'estudi.

4.4. VARIABLES

- Variables epidemiològiques del malalt: característiques antropomètriques, hàbits tòxics, antecedents-comorbiditats (SAHS previ si/no). Barthel previ ingrés, i escala de dispnea mMRC
- Variables clíniques i gasomètriques en el moment d'aplicar el SRNI: - GSA (FiO2): PH, PaO2, PaCO2, Bic - Hipercàpnia (>45mmHg) si/no - PaFi - SpO2, SaFi, Freqüència respiratòria, Índex ROX basal12
- Variables 1h, 4h, 6h 12h, 24h, 48h després d'aplicar el SRNI, SpO2, SaFi, freqüència respiratòria, Índex ROX
- Variables analítiques: paràmetres inflamatoris i d'afectació de diferents òrgans.
- Variables radiològiques, especificar: pneumònia uni/bilateral.
- Tractaments Farmacològics aplicats.
- Variables específiques relacionades amb SRNI:
- VMNI prèvia si/no, CPAP prèvia si/no, oxigenoteràpia crònica prèvia si/no - Dies des d'inici símptomes fins indicació SRNI - Dies des d'ingrés hospital fins indicació SRNI
- Aplicació d'altres tractaments concomitants al SRNI: - Prono si/no
- Tractament amb mòrfic i/o benzodiazepines: si/no - Sonda nasogàstrica/nutrició enteral si/no - Nutrició Parenteral si/no
- Variables relacionades amb la pròpia teràpia:
 - TAF: model, FiO2 màxima, flux màxim (lpm)
 - TAF: model, cm H2O FiO2 compliment: no hores al dia, ≥8hores/dia: si/no
 - Mascareta (en CPAP): Helmet/Facial Full/Nasobucal

- Dies de durada del tractament amb el SRNI
- Intubació orotraqueal/ Ventilació invasiva, si/no dies post inici SRNI
- ECMO SI/NO dies post inici SRNI
- Mort si/no..... dies post inici SRNI Causa

4.5. RECOLLIDA DE DADES

Les característiques dels pacients son recollides de manera prospectiva a partir de les històries clíniques recollides per metges i infermeres formats en cures crítiques segons un protocol de consens prèviament estandarditzat. Es va codificar la informació de les dades personals i s'assigna un codi alfanumèric no consecutiu. La confidencialitat del pacient es va protegir seguint el que disposa la Llei 3/2018 de Protecció de Dades Personals i Garantia dels Drets Digitals i el Reglament (UE) 2016/679 del Parlament Europeu de Protecció de Dades. (veure apartat 4.6.)

Les dades registrades inclouen comorbiditats demogràfiques [edat, gènere], índex de Charlson, cronologia de la malaltia [temps des de l'inici dels símptomes i ingrés hospitalari fins a l'inici del suport respiratori, durada de l'estada a la UCI], signes vitals, índex ROX i puntuacions de gravetat com ara el seqüencial. Es registra l'avaluació de la falla d'òrgans (SOFA). S'obtenen variables a l'inici i 48 hores després d'iniciar la TAF, amb una anàlisi bioquímica completa que inclou hemograma, Dímer-D, PCR, LDH, ferritina, IL-6. Després de l'alta de l'UCI, els pacients es segueixen durant 1 any.

RUTIROX
FITXA PACIENT

- ✓ Més de 18 anys
- ✓ Diagnòstic de PNEUMONIA PER SARS COV 2
- ✓ Insuficiència respiratòria de novo amb pafi menys 200 amb suport mínim de ventimask fio2 50%
- ✓ Glasgow 15
- ✓ Sense hipercàpnia
- ✓ Sense necessitat de drogues vasoactives
- ✓ Sense traqueotomia
- ✓ Sense alteració deglució coneguda
- Barthel: _____
- Escala dispnea mMRC: _____
- Data inici de símptomes: _____
- Data positiu SARSCOV2: _____
- Data ingress a UCRI Inici esquema A: _____
- Hora ingrés: _____

ESQUEMA A – ALT FLUX - 60L 90%

ANALITICA INGRES + RX TORAX <12HORES:

ANALITICA + RX TORAX 48H:

ANALITICA + RX TORAX ALTA UCRI:

TEMPS DESDE EL INICI	INICI	+1H	+4H	+6H	+12H	+24H	+48H
HORA Control							
CNAF (l/min)	MAC/VMK						
FIO2							
TA							
FC							
T							
FR							
SAT							
ROX							
PAFI							
ANALITICA							

SI FR >30 O SAT <90 O CANSAMENT O INTOLERANCIA DURANT 15-30MIN, CANVI A ESQUEMA B (GIRAR FULL)

ESTUDI RUTIROX CODI PI-20-372 / PROMOTOR. HUGTIP CEIC APROVAT EL 01/02/2021

Figura 15. Full de recollida de dades i signes vitals esquema A

ESQUEMA B – BPAP O CPAP

ANALITICA INGRES + RX TORAX <12HORES:

ANALITICA + RX TORAX 48H:

ANALITICA + RX TORAX ALTA UCRI:

Canvi a ESQUEMA B per intolerància a ALT FLUX? Si / No

Motiu Intolerància: SAHS / Respiració Bucal / Molèstia / Epistaxi / Obstrucció nasal.

Pauta CPAP/BPAP: Continua / 2-2-N / Pauses CNAF menjars

Interfase: Facial/Nasobucal Data segon interfase:

Ulcera Si/No Data: Hora:

TEMPS DESDE EL INICI	INICI	+1H	+4H	+6H	+12H	+24H	+48H
HORA Control							
CNAF (l/min)							
CPAP (cmH20)							
BPAP (cmH20)							
FIO2							
TA							
FC							
T							
FR							
SAT							
ROX							
PAFI							
ANALITICA							

SI FR >30 O SAT <90 O CANSAMENT O INTOLERANCIA AMB TRACTAMENT MAXIM QUE CALGUI ANAR A UCI O

INICI DE MORFICS... FI DE L'ESQUEMA

ESTUDI RUTIROX CODI PI-20-372 / PROMOTOR. HUGTIP CEIC APROVAT EL 01/02/2021

Figura 16. Full de recollida de dades i signes vitals esquema B

CODIGO ESTUDIO		ESQUEMA A													
SEXO	H(I)/D(O)	(Abans de CNAF)	+1H <i>després del inici</i>	+4H <i>després del inici</i>	+6H <i>després del inici</i>	+12H <i>després del inici</i>	+24H <i>després del inici</i>	+48H <i>després del inici</i>							
FECHA NACIMIENTO		HORAS DESPUES INICIO CNAF													
QUICK SOFA		HORA CONTROL													
SOFA		CNAF (l/min)													
FECHA INICIO SINTOMAS		FIO2													
FECHA POSITIVO COVID		TA													
FECHA INGRESO UCRI		FC													
HORA INGRESO		T													
CANDIDATO A IOT?		FR													
OBESITAT		SAT													
TABAQUISME		ROX	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!							
HTA		PAFI													
DLP		SAFI	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!							
BARTHEL															
FECHA INICIO VMNI		ESQUEMA B													
HORA INICIO VMNI		(Abans de la VMNI)	+1H <i>després del inici</i>	+4H <i>després del inici</i>	+6H <i>després del inici</i>	+12H <i>després del inici</i>	+24H <i>després del inici</i>	+48H <i>després del inici</i>							
BPAP/CPAP		Hores després INICI VMNI													
ETIAPA EVOL. CON CNAF?		HORA Control													
DESATURAT?		CNAF (l/min)													
FR>30?		CPAP (cmH2O)													
CANSANCIO?		BPAP (cmH2O)													
INTOLERANCIA CNAF?		FIO2													
RESP BUCAL?		TA													
OBSTRUCCION NASAL?		FC													
SAHS?		T													
2-2-n		FR													
CONTINUUA?		SAT													
CAUSA COMIDA		ROX	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!							
INTERFASE MASOBUCAL		PAFI													
INTERFASE FACIAL		SAFI	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!							
UPP															
GRAU UPP															
DATA UPP															
TRACTAMENT UPP															
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO															
Farmaco	REPRESBIA	1	DEXA	1	ENCOXA	1	TOLI	0	ATB	0	HYF	0	TEP	0	
ANALITICAS					GASOMETRIA										
FECHA	Ax INICI A	Ax 48h A	Ax INICI B	Ax 48h B	PRE-UCI	FECHA	PRE-A	A-1h	A-24h	A-48	PRE-B	B-1h	B-24h	B-48h	PRE-UCI
Hematesi0															
Hemoglobina0															
Hematocrit0															
Volum Corpuscular Hg0															
Hemoglobina Corp0															
Cont Hb0 Corpuscular mit0															
Ample Distribució Eritrocit0															

Figura 17. Quadern electrònic de recollida de dades Format Microsoft Excel

4.6. CONFIDENCIALITAT I PROTECCIÓ DE DADES PERSONALS

La informació referent les dades personals (inicials i número d'història clínica) és codificada, se'ls assigna un codi alfa-numèric no consecutiu, a què se li dirà codi de pacient d'estudi. Aquest només és coneguda pels investigadors principals, que guarden aquestes dades mitjançant un fitxer Microsoft Excel protegida amb contrasenya.

Per al la recollida de variables a estudi es va intentar fer servir un formulari REDCap autoritzat per el centre promotor però per falta de pressupost no ha estat possible. Per el que s'ha fet la recollida en Microsoft Excel. Posteriorment a la recollida de dades, la informació clínica recopilada per a l'estudi associada al codi de pacient s'emmagatzema en un arxiu informàtic en el centre d'investigació. Per accedir-hi cal una segona contrasenya diferent de la primera. Aquestes dades només poden tornar a ser identificades pels investigadors principals de l'estudi o per col·laboradors autoritzats per aquests. Es fan servir exclusivament per als fins aquí especificats.

Tota la informació sobre els resultats es tracta de manera estrictament confidencial. L'anàlisi d'aquestes dades es realitza per part de l'equip de Bioestadística de Hospital Germans Trias i Pujol. Aquesta ha signat un contracte de confidencialitat i de tractament de dades personals amb el centre promotor. El servei de Bioestadística en cap cas coneix dades identificatives dels participants de l'estudi. Només pot fer un ús amb finalitat d'investigació per a aquest estudi. No pot ni comercialitzar ni utilitzar les dades amb altres objectius.

L'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol - ICS Metropolitana Nord, com a promotor i centre on es realitza l'estudi assumeix la responsabilitat en la protecció de dades. Les dades personals estaran protegides d'acord amb el que estableix Llei Orgànica 3/2018, de 5 de desembre, de Protecció de Dades Personals i garantia dels drets digitals i el Reglament (UE) 2016/679 de Parlament europeu i de el Consell de 27 abril de 2016 de Protecció de dades (RGPD, tenint dret als participants a accedir, rectificar o cancel·lar les dades, i poden limitar el tractament de dades que siguin incorrectes, sol·licitar una còpia o que es traslladin a un tercer les dades que el participant ha facilitat per a l'estudi. per exercitar els seus drets, els participants s'hauran d'adreçar als investigadors principals de l'estudi o col·laboradors les dades del qual s'especifiquen a el final d'aquest document. També poden contactar amb el Departament de Protecció de dades de TIC Salut DPD @ ticsalutsocial. cat. Així mateix, tenen dret a dirigir-se a l'Agència de Protecció de Dades si no quedessin satisfets.

Si els resultats de l'estudi són susceptibles de publicació en revistes científiques, en cap moment es proporcionaran dades personals dels participants en aquesta investigació.

4.7. NOTIFICACIÓ D'ESDEVENIMENTS ADVERSOS / REACCIONS ADVERSES

Es registren dades sobre intolerància al tractament i nombre de subjectes que necessiten canvi de SRNI per aquest motiu. També es registren lesions ocasionades pels SRNI, prèviament s'han descrit casos d'epistaxi en pacients amb SRNI i úlceres cutànies del pont nasal en pacients amb CPAP contínua que no han tolerat canvis d'interfase i han requerit el suport durant un llarg període de temps.

4.8. ANÀLISI ESTADÍSTIC

El perfil demogràfic i clínic dels subjectes inscrits es va descriure mitjançant estadístiques estàndard segons el tipus de variable. La població subjecta es va definir com a tot tractament; que incloïa tots els subjectes inscrits a l'assaig. Es va utilitzar la prova de chi quadrat de Pearson per comparar els principals resultats de l'estudi. Aquests inclouen la incidència de la intubació, la incidència acumulada de mortalitat als 30 dies, la incidència acumulada de la mortalitat a 1 any i el resultat compost de la intubació o la mort al final de l'assaig.

Taules amb estadístiques descriptives de cada paràmetre per mitjà i rang interquartil en cada moment i tractament. Avaluació de la normalitat mitjançant diagrames de quantils i transformació logarítmica per evitar la manca de normalitat.

El diagrama de Kaplan-Meier es va utilitzar per il·lustrar el temps fins a la fallada d'alt flux. La prova de rang logarítmica es va utilitzar per comparar les corbes de supervivència per part d'un grup d'estudi. El model de regressió de Cox es va utilitzar per estimar la ràtio de risc per fallada del flux alt per sexe, edat, estat de tabaquisme, puntuació de Charlson, diabetis, obesitat, HTA, dislipèmia, índex de Barthel, puntuació SOFA, P/F, ROX, hemoglobina, hematòcrit, ferritina, leucòcits, plaquetes, fibrinogen, dímer, glucosa, creatinina, albúmina, PCR, IL-6, LDH, remdesivir, dexametasona, PH, PCO, PO₂, HCO, EB i saturació. Tots es van mesurar o es van recollir a la línia de base. Totes les anàlisis es van realitzar amb R versió 4.3.0. Els principals paquets utilitzats van ser dplyr, gtsummary, ggplot2, survival, cmprsk, SPSS 25 i sjtPlot.

Resultats

5. RESULTATS

5.1. ESTUDI DESCRIPTIU DE L'ESTUDI

Van ingressar a la pneumologia 394 pacients amb COVID-19 o amb sospita alta de la malaltia afectes d'un SDRA moderat. D'aquests només 255 tenien les condicions per entrar a l'estudi però 116 pacients van ser exclosos per criteris d'exclusió o per negativa a participar en l'estudi. S'ha aturat el reclutament de forma precoç per la reducció de casos per SARS COV 2 durant el període d'inclusió programat. Durant la recollida hem tingut una pèrdua d'alguns valors per dificultats tècniques en l'extracció analítica, concretament hem registrat un 12,5% menys de LDH i un 5% menys de gasos en sang arterial 1 h després d'iniciar el tractament. Van ser interpolats per múltiples imputacions. 11 pacients van ser categoritzats de limitació de l'esforç terapèutic en cas de fracàs dels SRNI al punt d'inici de l'estudi. L'edat mitjana de la població era de 61,7 anys, el 33,8% eren dones. La relació PaFi mitjana anterior a l'inici de TAF inicial era de 159. El nombre de comorbiditats era baix. La major part presentava infiltrats bilaterals a la radiografia de tòrax 93,3%. En la següent figura es mostra de forma gràfica el perfil mitjà dels participants de l'estudi i en la figura 19 es mostra un gràfic amb la distribució de l'afectació radiològica present a l'ingrés a UCRI.

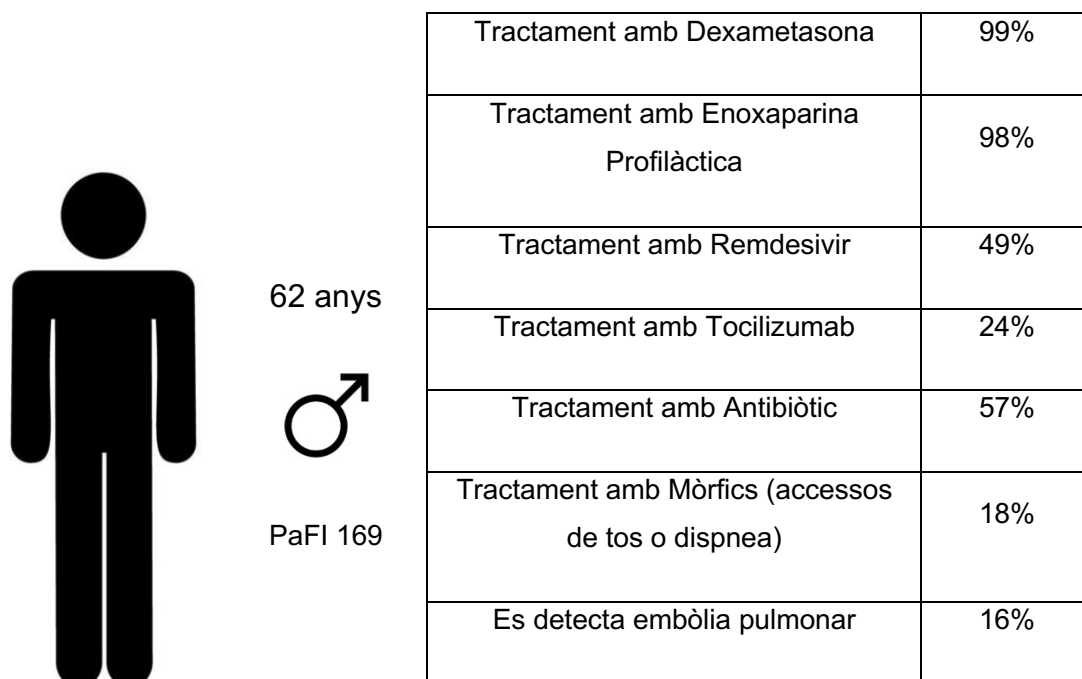


Figura 18. Perfil del pacient més habitual de l'estudi, % de tractaments rebuts, i % d'embòlia pulmonar detectada a la mostra.

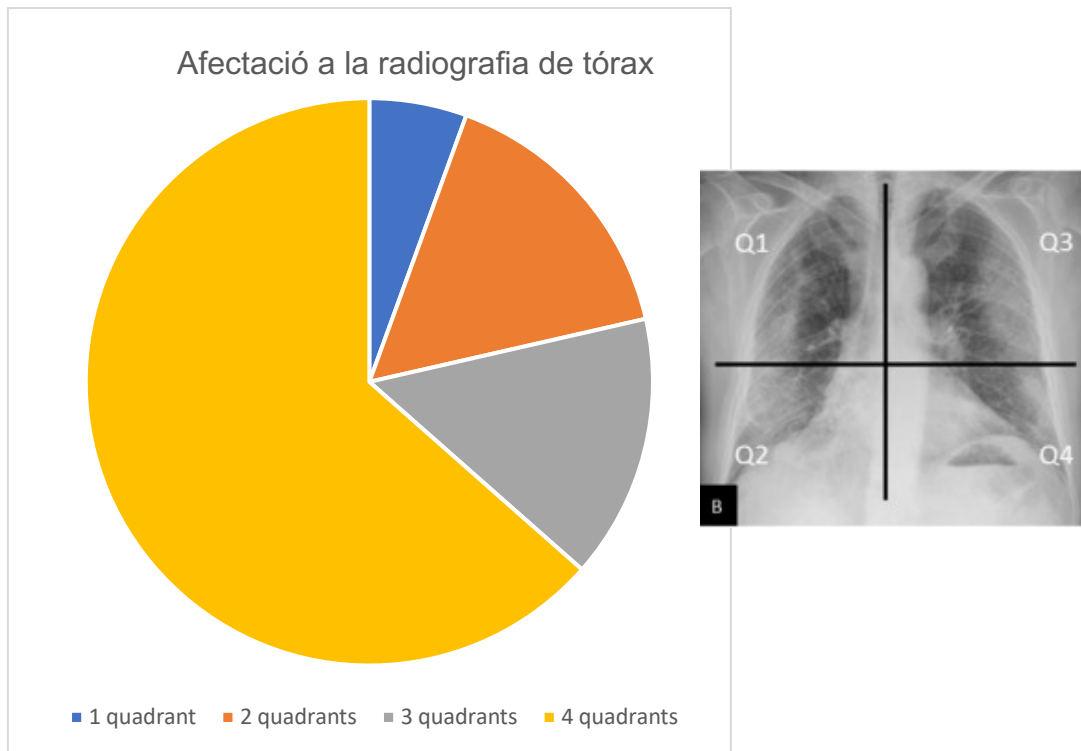


Figura 19. Distribució de la afectació radiològica de la pneumònia COVID-19 (per quadrants)

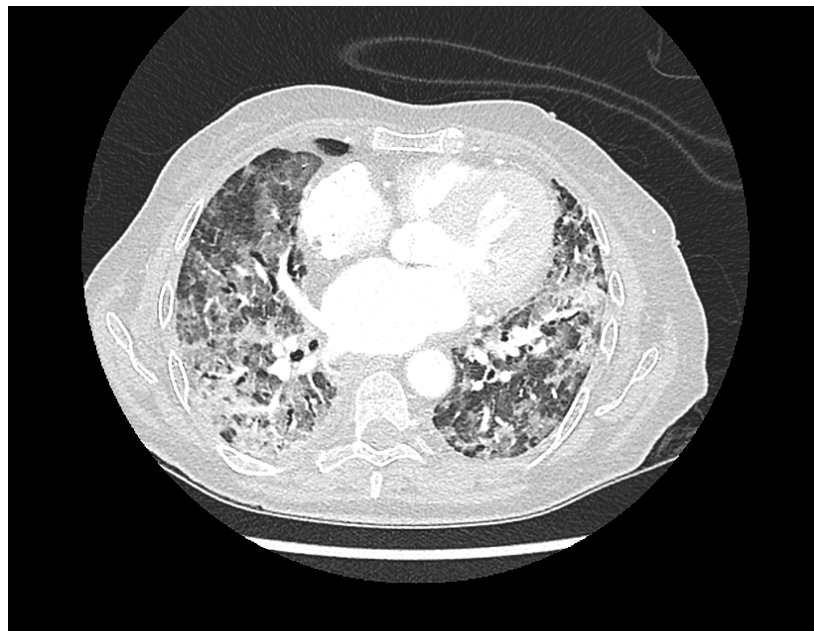


Figura 20. Exemple d'afectació pneumònia COVID-19 amb SDRA i necessitat de SRNI

A la cohort, 67 pacients van millorar amb TAF i es va poder retirar el dispositiu. Els 72 restants van experimentar un fracàs de la TAF i van haver de canviar a VPPNI. En el gràfic (Fig. 21) veiem els pacients al llarg del seguiment que romanen en TAF. La probabilitat d'èxit de la teràpia comença a disminuir des del dia 5 fins al dia 10, quan es produeixen la majoria de fallades de la TAF, sent molt poc freqüent la fallida a partir d'aquest dia. Al gràfic no han estat exclosos els pacients que van poder retirar el tractament abans d'hora a causa de la millora.

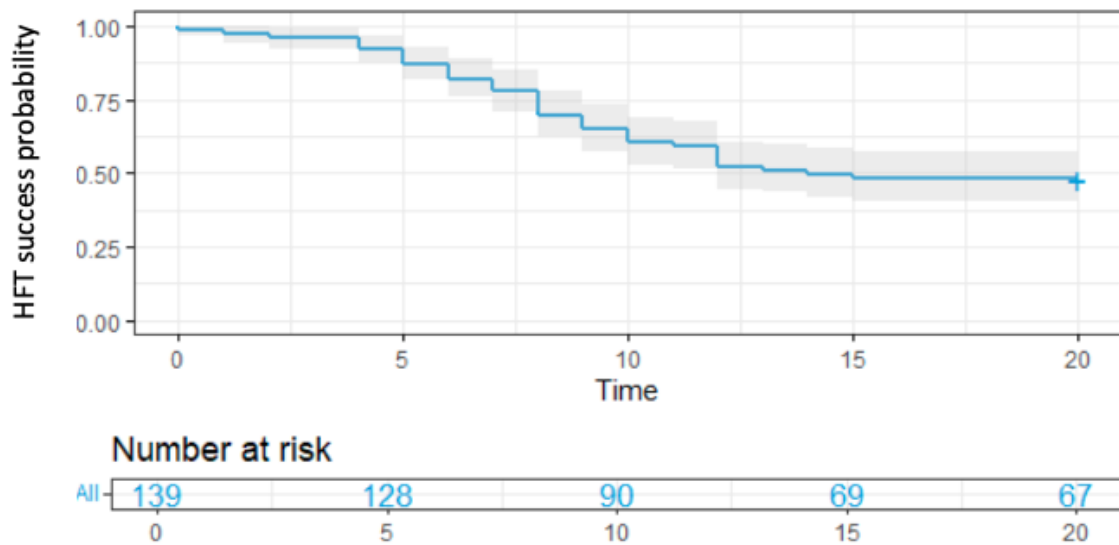


Figura 21. Corba de Kaplan-Meier. Població d'èxit de la teràpia de flux alt que no va necessitar l'escalada a la ventilació a pressió positiva no invasiva a causa del deteriorament respiratori.

Els 72 pacients amb fracàs de la TAF van anar a l'assaig de VPPI i es van aleatoritzar a l'esquema B del tractament (CPAP vs BPAP). 36 pacients van experimentar un fracàs i es van sotmetre a ventilació mecànica. La mortalitat als 30 dies va ser del 8,6%. Dels 12 pacients, 4 tenien ordres de DNI. Dels pacients intubats, 6 pacients van morir 90 dies després de la inclusió. La taxa de mortalitat total el dia 90 va ser del 10%, i el 74% dels supervivents es van recuperar completament després d'un any de seguiment. En la figura 22 podem observar el fluxe de pacients de l'estudi i les dades de recuperació als 30, 90 dies i a l'any d'acabar l'estudi.

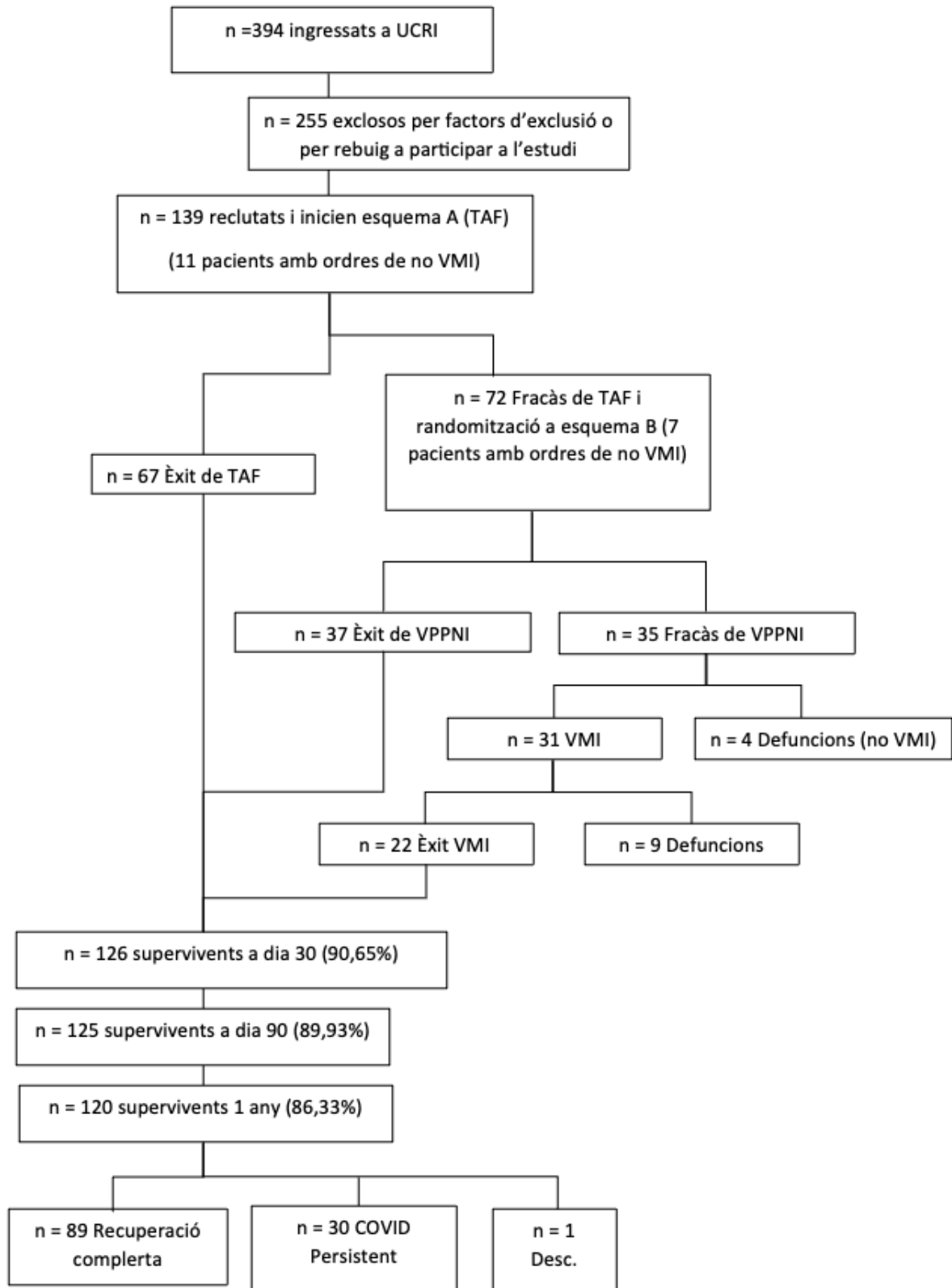


Figura 22. Flux global dels pacients inclosos a l'estudi

5.2 FACTORS ASSOCIATS AL FRACÀS DELS SRNI

S'ha fet un estudi univariant i un estudi multivariant dels factors de risc associats al fracàs de la TAF que alhora mostra la descripció per grups. En segon lloc s'ha fet en el mateix anàlisis dins el grup de pacients que han estat randomitzats a CPAP o VMNI.

5.2.1. Factors associats a fracàs de la TAF

S'ha realitzat en primer lloc un estudi univariat comparatiu. Els factors de risc cardiovascular com el tabaquisme, l'obesitat, la hipertensió i la dislipèmia no van mostrar diferències significatives entre els grups. L'edat, la puntuació de Charlson, la puntuació de SOFA, P/F, tenien diferències significatives entre els grups. L'ús de remdesivir va ser més freqüent en el grup de TAF amb èxit. Hi ha diferències en alguns paràmetres sanguinis com la ferritina, la Il-6 i la glucosa. Vegeu la taula 2.

	Èxit TAF (n=67)	Fracàs TAF (n=72)	p-valor
Característiques			
Dones	27 (40.30%)	20 (27.78%)	0,12
Edat, Mitjana (SD)	58.93 (14.82)	64.21 (11.50)	0,028
Barthel (100p)	60 (89.55%)	63 (87.50%)	0,70
Història de tabaquisme, n (%)	20 (29.85%)	27 (37.50%)	0,30
Obesitat, n (%)	23 (34.33%)	26 (36.11%)	0,80
Hipertensió, n (%)	29 (43.28%)	37 (51.39%)	0,30
Dislipèmia, n (%)	31 (46.27%)	29 (40.28%)	0,50
Charlson, Mitjana (SD)	3.07 (2.51)	4.03 (2.85)	0.029
No candidats a VMI	4 (5.97%)	7 (9.72%)	0.34
Estat clínic inici de l'			
Dies inici símptomes, Mediana (IQR)	10 (7, 12)	8 (5.75, 10)	0.006

SOFA, Mitjana (SD)	2.58 (1.49)	3.32 (1.80)	0.006
PaFI, Mediana (IQR)	166 (140, 200)	140 (118, 171.5)	<0.001
Infiltrats bilaterals (%)	61 (91.04%)	69 (95.83%)	0.123
Tractament previ			
Dexametasona, n (%)	67 (100.00%)	71 (98.61%)	>0.9
Enoxaparina, n (%)	67 (100.00%)	69 (95.83%)	0.17
Remdesivir, n (%)	40 (59.70%)	28 (38.89%)	0.014
Analítica, Mediana (IQR)			
Hemoglobina (g/dL)	13.50 (12.60, 14.65)	13.75 (12.50, 14.73)	>0.9
Hematòcrit (%)	39.50 (37.75, 43.15)	40.05 (36.10, 42.68)	0.70
Leucòcits (x10 ⁹ /L)	6.90 (5.50, 9.45)	7.05 (5.15, 9.45)	0.70
Plaquetes (x10 ⁹ /L)	222.50 (179.00, 293.25)	206.00 (154.00, 247.00)	0.054
Fibrinogen (mg/dL)	700 (634.00, 803.00)	703 (665.00, 836.75)	0.40
D-Dímer (ng/mL)	563 (416.25, 883.75)	598 (441.00, 930.00)	0.40
Glucosa (mg/dL)	123 (110, 156)	147 (117.25, 197.75)	0.022
Creatinina (mg/dL)	0.74 (0.63, 0.93)	0.79 (0.66, 1.10)	0.074
Albumina (g/L)	35 (32.70, 37.60)	34.30 (32.60, 38.30)	0.80
PCR (mg/dL)	73.30 (27.95, 125.05)	96.70 (62.30, 138.20)	0.085
IL-6 (pg/mL)	26.99 (8.68, 89.68)	63.06 (41.65, 121.35)	0.007
LDH (U/L)	322 (266.00, 392.50)	344.50 (298.75, 454.75)	0.055
Ferritina (ng/mL)	822 (521.50, 1,618.50)	1,249.00 (735, 1,906)	0.041

Taula 2. Característiques de la població en subgrups, èxit de la teràpia d'alt flux i fracàs. Les analítiques corresponen a l'extracció basal, a l'inici de la TAF. Abreviatures: PCR: proteïna C-reactiva; IL-6: Inteleucina-6, LDH: Lactat deshidrogenasa.

S'ha realitzat la corba COR pel índex ROX calculada a la hora de començar la TAF, relacionada amb l'aparició del fracàs de la d'aquesta, i obtenint una àrea sota la corba de 0,66 (IC 95% 0,575 -0 ,756)

Per un valor de tall de 6,6 es calcula una sensibilitat del 65.3% i una especificitat del 59,7%. La corba COR per PaFI calculada a la hora de l'inici de TAF, per el mateix esdeveniment, la àrea sota la corba ha estat de 0,737 (IC 95% 0,649 - 0,826). Per un valor de tal 183 s'obté una sensibilitat de 75,8% i una especificitat de 61.8%

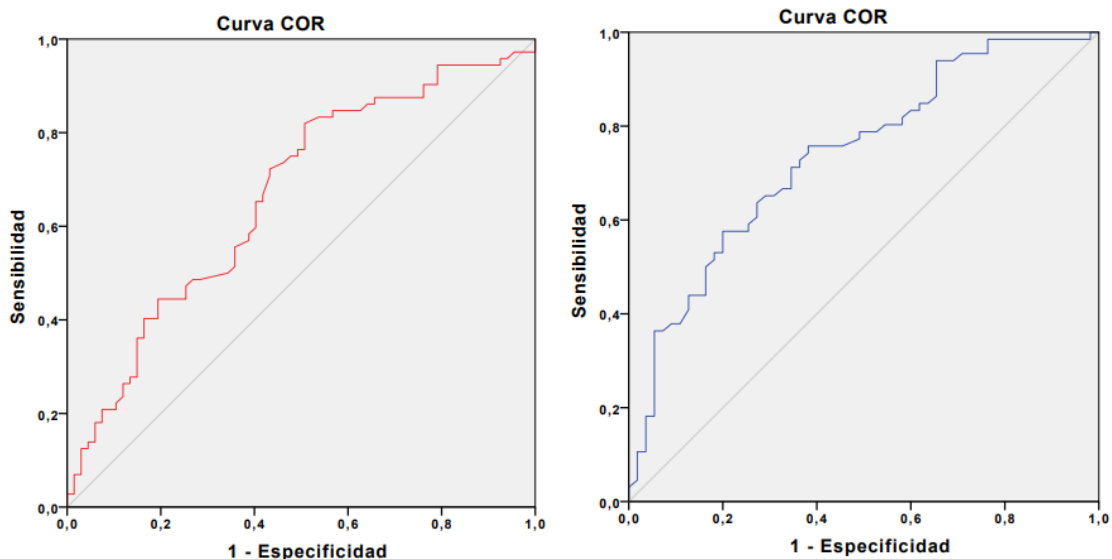


Figura 23. ROX en vermell, àrea sota la corba 0,66 (IC 95% 0,575 -0 ,756) PAFI en blau, àrea sota la corba 0,737 (IC 95% 0,649 - 0,826)

En l'estudi descriptiu evolutiu, s'observa que el grup de fracàs del TAF presenta una pitjor evolució a nivell de gasometria, de índex ROX, de SAFI i de PAFI. Les gasometries han estat extretes a la hora de l'inici del tractament, a les 24 hores i a les 48 hores. Les constants vitals s'han registrat al quadern de recollida de dades a la hora de l'inici de la TAF, a les 4h, a les 6h, a les 12h, a les 24h i a les 48h. Els grups de ROX, PAFI i SAFI s'han analitzat de forma multivariada a la hora de l'inici de la TAF i el seu valor ja és predictor de risc tal i com demostra la figura 24.1.

Evolució per valors de gasos arterials

Variable	Grup Èxit TAF				Grup Fracàs TAF (aleatoritzat)			
	Basal, N = 67 ¹	+ 1 hora, N = 67 ¹	+ 24 hora, N = 67 ¹	+ 48 hora, N = 67 ¹	Basal, N = 72 ¹	+ 1 hora, N = 72 ¹	+ 24 hora, N = 72 ¹	+ 48 hora, N = 72 ¹
pH	7.46 (0.05)	7.48 (0.05)	7.47 (0.04)	7.47 (0.04)	7.45 (0.05)	7.46 (0.05)	7.46 (0.05)	7.45 (0.03)
CO	36.05 (5.11)	34.43 (6.08)	35.33 (5.83)	35.51 (4.23)	35.22 (10.3)	35.68 (5.16)	35.05 (5.02)	37.37 (5.33)
O ₂	107.65 (45.7)	169.60 (69.6)	136.45 (53.0)	117.19 (33.5)	97.35 (45.1)	129.46 (64.5)	102.89 (40.4)	93.46 (36.1)
HCO	25.22 (4.10)	25.39 (3.39)	25.60 (3.69)	25.92 (3.19)	23.99 (3.83)	25.10 (3.54)	24.73 (3.76)	25.85 (3.65)
EB	2.08 (3.17)	2.22 (2.96)	2.17 (3.05)	2.39 (3.06)	0.64 (3.76)	1.38 (3.56)	1.37 (3.68)	2.11 (3.23)

¹ Mitjana (SD)

Evolució de PAFI

Variable	Grup Èxit TAF		Grup Fracàs TAF (aleatoritzat)	
	Basal, N = 67 ¹	+ 1 hora, N = 67 ¹	Basal, N = 72 ¹	+ 1 hora, N = 72 ¹
PAFI	176.05 (50.3)	203.29 (69.5)	145.49 (49.3)	148.62 (59.5)

¹ Mitjana (SD)

Evolució ROX, SAFI

Variable	Grup TAF fluxe				Grup Fracàs TAF (aleatoritzat)			
	+ 1 hora, N = 67 ¹	+ 4 hora, N = 67 ¹	+ 6 hora, N = 67 ¹	+ 12 hora, N = 67 ¹	+ 1 hora, N = 72 ¹	+ 4 hora, N = 72 ¹	+ 6 hora, N = 72 ¹	+ 12 hora, N = 72 ¹
ROX	7.35 (1.96)	7.51 (2.87)	8.15 (3.04)	8.21 (2.44)	6.29 (1.96)	6.01 (1.65)	6.03 (2.04)	6.83 (2.05)
SAFI	123.50 (24.59)	128.70 (27.43)	130.76 (25.54)	133.26 (26.39)	111.94 (16.30)	112.37 (16.27)	113.00 (25.30)	115.93 (20.24)

¹ Mitjana (SD)

Taula 3. Evolució dels paràmetres d'oxigenació durant l'esquema de seguiment amb teràpia d'alt flux

Continuant amb els resultats de l'estudi multivariat, un augment d'una unitat en la puntuació SOFA al ingrés es va associar amb un risc 1,30 vegades més gran de fracàs de la TAF (HR=1,30, IC del 95%: 1,14-1,48). Aquesta troballa és coherent amb l'associació entre la disfunció d'òrgans i la fallada de la TAF.

Es van realitzar analítiques al ingrés i a les 48 hores de l'inici del tractament, analitzades de forma multivariant en la figura 24.2 que en la analítica estreta a l'ingrés s'observa que: nivells més alts de LDH, PCR, creatinina, albúmina, glucosa i nivells més baixos d'excés de bases, bicarbonat, són factors de risc independents associats a la fallada de la TAF.

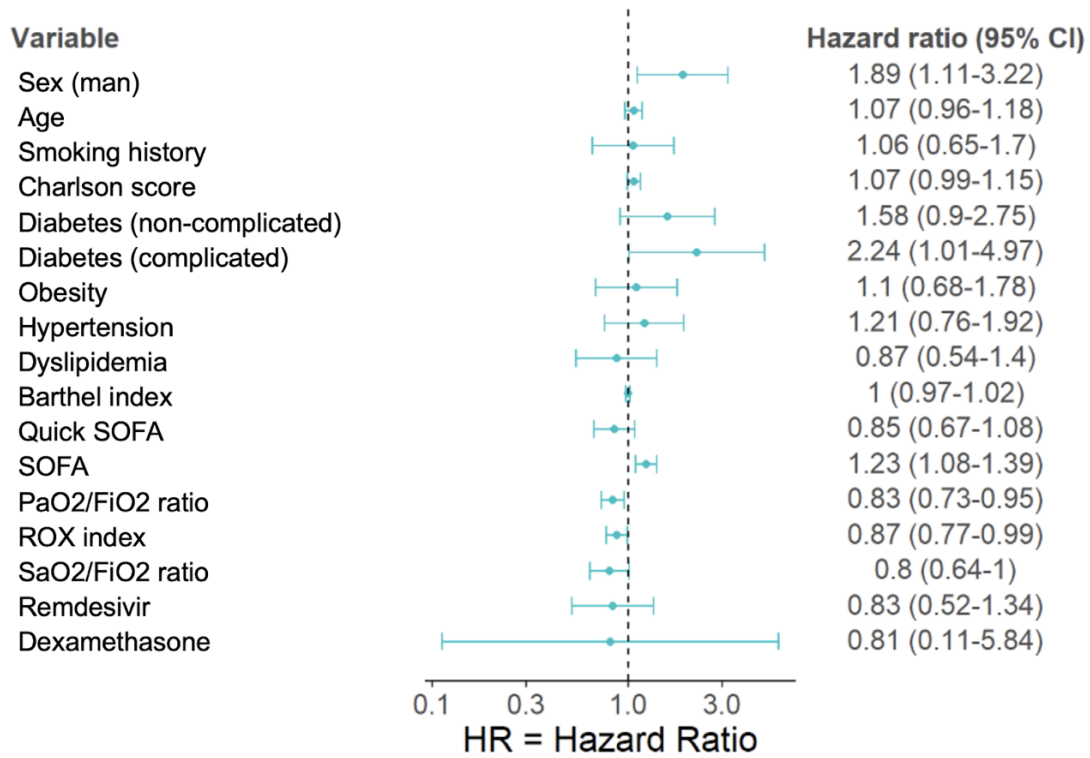


Figura 24 Anàlisi multivariant. Factors de risc associats al fracàs de la teràpia d'alt flux al la hora de l'inici del suport respiratori (esquema A).

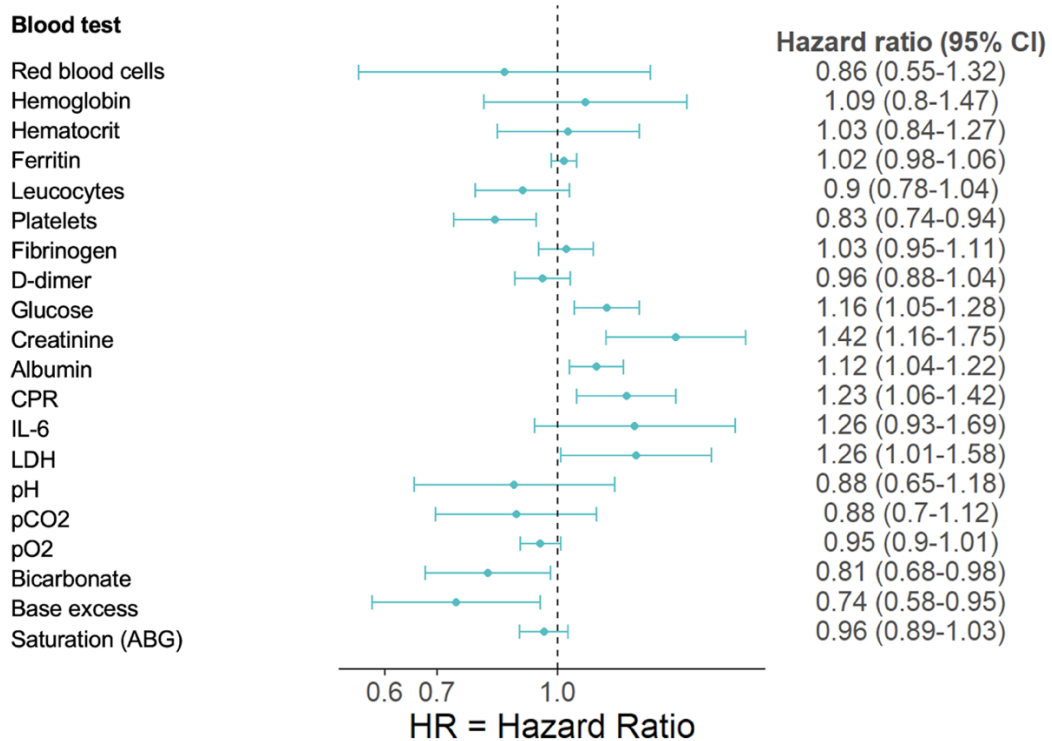


Fig 25. Anàlisi multivariant. Factors de risc associats al fracàs de la teràpia d'alt flux en la pneumònia COVID-19. Hazard Ratio (interval de confiança del 95%). Abreviatures: PCR: Proteïna C-Reactiva; IL-6: Inteleucina-6, LDH: Lactat deshidrogenasa, EB: Excés de bases.

5.2.2. Factors de risc associats al fracàs de VPPNI

Dels 139 participants que s'han reclutat per l'estudi, s'han randomitzat a l'esquema de tractament B a 72 participants, 34 al grup CPAP i 38 al grup VMNI. 22 pacients van canviar de CPAP a BIPAP per empitjorament clínic i decisió de l'equip clínic responsable en el moment de l'esdeveniment. L'anàlisi comparatiu dels grups s'ha fet per intenció de tractar. El diagrama de flux es pot consultar en la figura 24. De 34 pacients del grup CPAP 13 (38.24%) van acabar en VMI i 1 van ser èxits amb CPAP per no tenir indicació de VMI. 22 dels 34 van ser canviats a VMNI. Al any 20 (58.82%) s'han recuperat plenament i s'han incorporat a la seva vida anterior al COVID-19 mentre que 6 (17,56%) li han quedat símptomes de COVID persistent. Dels 38 pacients del grup VMNI, un lleu major percentatge sense diferències estadísticament significatives de 18 (47.37%) van patir fracàs del suport i rebre VMI. I 3 van ser èxits per tenir ordres de no VMI. 23 participants han presentat recuperació completa (60.53%) i 7 (18.42%) té símptomes de COVID persistent a l'any de la malaltia.

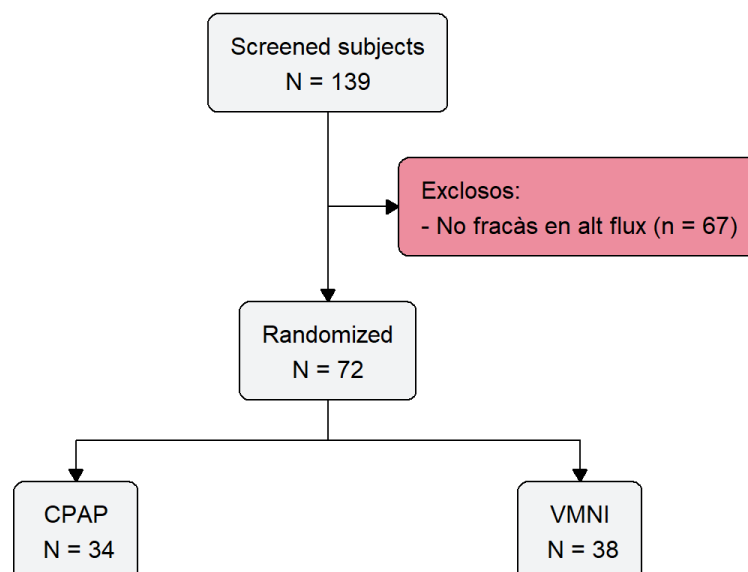


Figura 26. Aleatorització a l'esquema B

En les següents taules les característiques dels grups CPAP i VMNI després de l'aleatorització. Com era esperable ambdós grups no mostren grans diferències, excepte en la distribució de tractaments, antibioteràpia rebuda en major proporció en el grup ventilació i tocilizumab, en menys proporció.

	CPAP, N = 34	VMNI, N = 38
Característiques		
Dones	10 (29.41%)	10 (26.32%)
Edat, Mitjana (SD)	61.52 (12.72)	66.62 (9.84)
Història Tabaquisme, n (%)	13 (38.24%)	14 (36.84%)
Sostre terapèutic, n (%)	3 (8.82%)	4 (10.53%)
Dies des d'inici símptomes, Mediana (IQR)	8.50 (6.25, 10.75)	7.00 (5.00, 10.00)
Charlson, Mitjana (SD)	4.06 (3.53)	4.01 (2.10)
Cardiopatia isquèmica, n (%)	5 (14.71%)	2 (5.26%)
Insuficiència cardíaca, n (%)	2 (5.88%)	5 (13.16%)
Arteriopatia perifèrica, n (%)	1 (2.94%)	1 (2.63%)
Malaltia cerebrovascular, n (%)	1 (2.94%)	2 (5.26%)
Demència, n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Malaltia pulmonar crònica, n (%)	4 (11.76%)	3 (7.89%)
Malaltia connectiva, n (%)	2 (5.88%)	2 (5.26%)
Malaltia ulcerosa, n (%)	0 (0.00%)	2 (5.26%)
Patologia hepàtica, n (%)		
Ileu	3 (8.82%)	2 (5.26%)
moderada o severa	1 (2.94%)	0 (0.00%)
Diabetis mellitus, n (%)		
No complicada	7 (20.59%)	10 (26.32%)
Complicada	4 (11.76%)	3 (7.89%)
Hemiplegia, n (%)	0 (0.00%)	1 (2.63%)
P. renal moderada/greu, n (%)	4 (11.76%)	2 (5.26%)
Càncer, n (%)	2 (5.88%)	4 (10.53%)
Leucèmia, n (%)	2 (5.88%)	1 (2.63%)
Linfoma maligne, n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Metàstasis sòlida, n (%)	2 (5.88%)	0 (0.00%)
Sida, n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Tractaments rebuts		
Dexametasona, n (%)	34 (100.00%)	37 (97.37%)
Enoxparina, n (%)	34 (100.00%)	35 (92.11%)
Tocilizumab, n (%)	12 (35.29%)	8 (21.05%)
Remdesivir, n (%)	13 (38.24%)	15 (39.47%)
Antibiòtics, n (%)	19 (55.88%)	30 (78.95%)
Morfina, n (%)	7 (20.59%)	15 (39.47%)
Anticoagulació, n (%)	5 (14.71%)	10 (26.32%)
Radiografia tòrax ingrés		
Neumonia bilateral	33 (97.06%)	36 (94.74%)
Neumonia unilateral	1 (2.94%)	2 (5.26%)

Taula 4. Descriptiu per grups aleatoritzats, branca CPAP i branca VMNI

Analíticament no hi ha diferències entre grups ni a l'inici de la VPPNI (a la aleatorització) ni a les 48 hores de l'inici del tractament. Un cop es realitza un canvi de tractament de TAF a VPPNI per fracàs respiratori, els pacients amb VMNI tenen una tendència a acabar amb VMI amb més rapidesa que els pacients amb CPAP. En aquesta figura es mostren els 15 dies després de la aleatorització. No s'observen diferències estadísticament significatives entre els dos grups CPAP / VMNI.

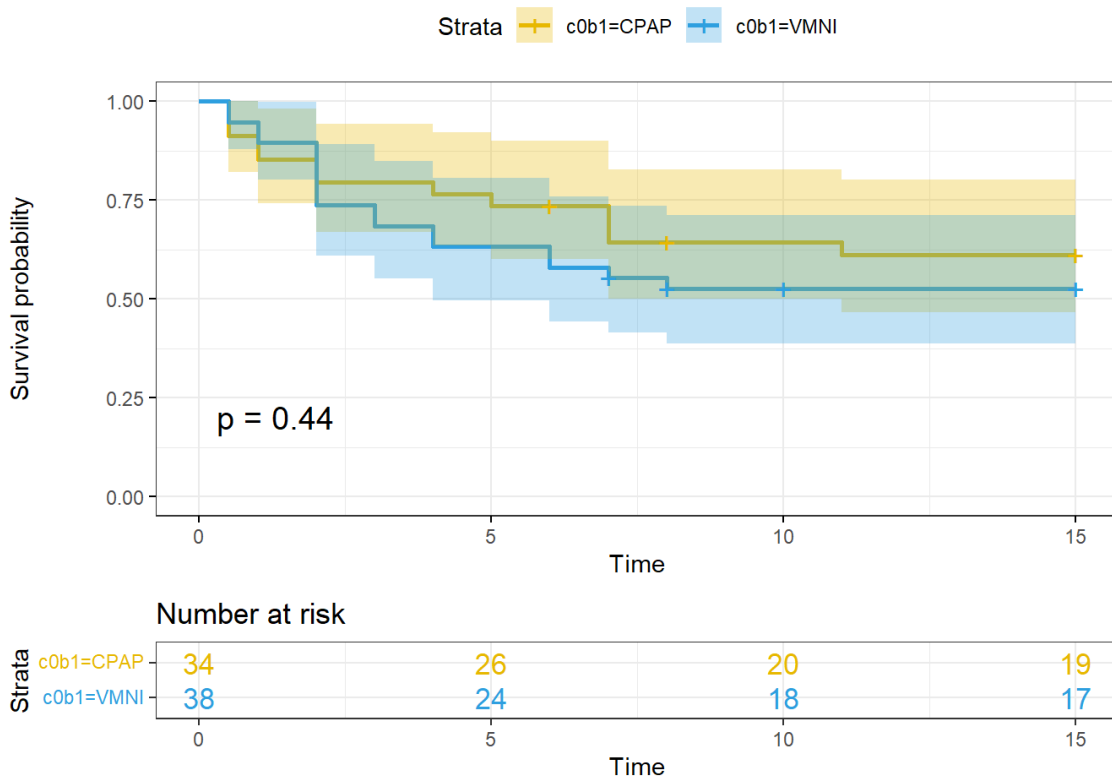


Figura 27. Temps en dies des de l'inici de VPPNI fins a fracàs respiratori i inici de VMI. Primers 15 dies, p valor per long rank calculat per tot el període analitzat

En les properes taules evolutives podem observar que es relaciona l'augment de pressions dels suports respiratoris. Respecte al moment de la randomització ambdós grups mostren una clara milloria dels valors de PAFI. Ara bé el grup VMNI no aconsegueix una PaFI mitjana >150 i el grup CPAP sí. Ambdós presenten una lleu milloria del valor d'índex ROX en l'evolutiu i manteniment de la SAFI. Veure taules 5 i 6.

Taula 5. Es mostren com s'han ajustat les pressions durant l'esquema de tractament.

	+ 1h, N = 34	+ 4h, N = 34	+ 6h, N = 34	+ 12h, N = 34	+ 24h, N = 34	+ 48h, N = 34
CPAP, Mitjana (SD)	8.88 (1.29)	8.70 (1.14)	10.84 (10.29)	11.00 (10.49)	11.50 (10.89)	11.38 (9.01)
Sense dades	2	7	9	10	12	18
	+ 1h, N = 38	+ 4h, N = 38	6h, N = 38	+ 12h, N = 38	+ 24h, N = 38	+ 48h, N = 38
VMNI-IPAP, Mitjana (SD)	13.42 (1.52)	13.50 (1.72)	13.56 (1.92)	13.63 (1.97)	14.36 (2.08)	14.86 (2.78)
Sense dades	2	6	6	8	10	16
	+ 1h, N = 38	+ 4h, N = 38	6h, N = 38	+ 12h, N = 38	+ 24h, N = 38	+ 48h, N = 38
VMNI-EPAP, Mitjana (SD)	8.72 (1.21)	8.75 (1.34)	9.06 (1.56)	9.07 (1.68)	9.29 (1.70)	9.32 (1.64)
Sense dades	2	6	6	8	10	16

Taula 6. Es mostra l'evolució dels valors de PAFI abans i després de la aleatorització i els valors evolutius de ROX i SAFI

	Grup CPAP					Grup VMNI				
	Basal, N = 34 ¹	+ 1h, N = 34 ¹	Rand, N = 34 ¹	R+1h, N = 34 ¹	R+24h, N = 34 ¹	Basal, N = 38 ¹	+ 1h, N = 38 ¹	Rand, N = 38 ¹	R+1h, N = 38 ¹	R+24h, N = 38 ¹
PAFI	144.15 (61.50)	133.42 (44.87)	87.47 (21.18)	169.50 (93.37)	150.80 (70.19)	146.73 (35.37)	162.09 (67.75)	84.15 (21.21)	143.97 (57.90)	133.63 (50.30)
	<u>Rand,N= 34</u>	<u>R+1h,N= 34</u>	<u>R+4h,N= 34</u>	<u>R+6h,N=34</u>	<u>R+12h N= 34</u>	<u>Rand,N=38</u>	<u>R+1hN= 38</u>	<u>R+4h,N=38</u>	<u>R+6h, N=38</u>	<u>R+12h, N=38</u>
ROX	5.38 (1.87)	4.47 (0.96)	5.28 (2.47)	5.33 (1.85)	5.51 (2.38)	4.31 (1.18)	4.43 (1.31)	4.41 (0.94)	5.04 (1.38)	4.95 (1.37)
SAFI	110.80 (26.80)	99.01 (4.91)	110.01 (16.93)	110.04 (19.50)	114.68 (25.29)	100.65 (9.50)	99.07 (6.78)	103.72 (10.60)	108.60 (13.42)	107.03 (12.87)

5.2.3. Factors associats a IOT (de la població total VPPNI)

Cal destacar que 12 de 13 pacients que van acabar en IOT del grup CPAP van fer un canvi de tractament abans de la IOT, a VMNI, que tampoc va ser efectiu. En l'anàlisi s'ha detectat que per motius clínics o a criteri del personal investigador, que 10 pacients més es van canviar de CPAP a VMNI en algun moment de l'esquema B.

En la taula 7 veiem el anàlisi univariant que mostra l'estudi descriptiu variables segons fracàs alt dels VPPNI per IOT, en la que es troben diferències estadísticament significatives en el nombre de plaquetes, que és menor en el grup IOT

	N	No, N = 41	Sí, N = 31	p-value
n (%)	72			0.4
CPAP		21	13	
VMNI		20	18	
Homes		30	22	0.8
Edad, Mitjana (SD)	72	61.87	67.31	0.076
Història Tabaquisme, n (%)	72	13	14	0.2
Dies des d'inici símptomes, Mediana (IQR)	72	8.00 (5.00, 9.00)	8.00 (6.00, 12.00)	0.3
Charlson score, Mediana (IQR)	72	3.10 (1.55, 5.14)	4.20 (2.60, 5.43)	0.2
Diabetis mellitus, n (%)	72	14	10	>0.9

Resultats

	N	No, N = 41	Sí, N = 31	p-value
Obesity, n (%)	72	16	10	0.6
HTA, n (%)	72	18	19	0.14
Dislipemia, n (%)	72	13	16	0.088
Barthel 100, n ()	72	34	29	0.078
SOFA, Mediana (IQR)	72	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (3.00, 4.50)	0.2
PaFI, Mediana (IQR)	63	84.00 (70.00, 96.00)	79.00 (71.50, 97.25)	>0.9
ROX, Mediana (IQR)	69	4.95 (3.74, 5.78)	4.45 (3.29, 5.47)	0.2
SAFI, Mediana (IQR)	69	103.28 (96.50, 109.72)	97.00 (95.50, 103.89)	0.071
Hemoglobina, Mediana (IQR)	70	13.80 (12.33, 14.63)	13.10 (12.23, 13.98)	0.4
Hematòcrit, Mediana (IQR)	70	39.75 (35.50, 42.83)	38.25 (36.00, 41.38)	0.5
Ferritina, Mediana (IQR)	42	1,044.50 (446.75, 2,151.75)	1,214.50 (670.00, 2,097.75)	0.6
Leucòcits, Mediana (IQR)	70	6.95 (5.15, 9.40)	7.90 (5.65, 11.80)	0.2
Plaquetes, Mediana (IQR)	70	263.00 (205.25, 327.00)	207.50 (144.50, 239.25)	0.007
Fibrinogen, Mediana (IQR)	62	699.50 (552.50, 814.25)	733.50 (658.25, 851.50)	0.14
Dimer-D, Mediana (IQR)	62	632.00 (434.50, 987.50)	686.00 (523.00, 1,077.00)	0.5

Resultats

	N	No, N = 41	Sí, N = 31	p-value
Glucosa, Mediana (IQR)	65	141.50 (115.25, 190.25)	145.00 (120.50, 169.00)	>0.9
Creatinina, Mediana (IQR)	69	0.71 (0.61, 0.93)	0.70 (0.56, 0.94)	0.6
Albúmina, Mediana (IQR)	45	33.90 (31.90, 36.60)	32.25 (30.75, 34.70)	0.15
PCR, Mediana (IQR)	67	64.40 (37.85, 110.05)	81.60 (57.30, 110.45)	0.2
IL-6, Mediana (IQR)	32	43.31 (10.95, 92.90)	74.36 (33.57, 161.25)	0.2
LDH, Mediana (IQR)	55	357.50 (299.75, 458.75)	355.00 (297.00, 477.00)	0.7
Remdesivir, n (%)	72	15 (53.57%)	13 (46.43%)	0.6
Dexametasona, n (%)	72	41 (57.75%)	30 (42.25%)	0.4
pH Mediana (IQR)	61	7.46 (7.44, 7.49)	7.46 (7.44, 7.47)	0.5
PaCO ₂ , Mediana (IQR)	61	36.00 (31.75, 39.25)	35.00 (31.00, 39.00)	0.7
PaO ₂ , Mediana (IQR)	63	75.00 (69.00, 92.00)	73.00 (66.00, 85.25)	0.6
HCO ₃ , Mediana (IQR)	61	25.65 (23.75, 28.03)	25.50 (21.70, 26.60)	0.3
EB, Mediana (IQR)	53	2.00 (0.10, 3.50)	2.00 (-1.33, 3.13)	0.6
Sat, Mediana (IQR)	42	94.70 (0.97, 97.35)	96.10 (93.00, 99.55)	0.12

¹ Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum exact test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

Taula 7. Estudi univariant comparatiu entre els grups que requereixen IOT i els que no

Estudi multivariant. La plaquetopènia és un factor independent de risc per fracàs de VPPNI i per tant per IOT. Baixos valors de ROX i SAFI mesurats a la hora de l'inici del tractament tenen una tendència a la significació per ser factor de risc independent per IOT. Veure Figura 28

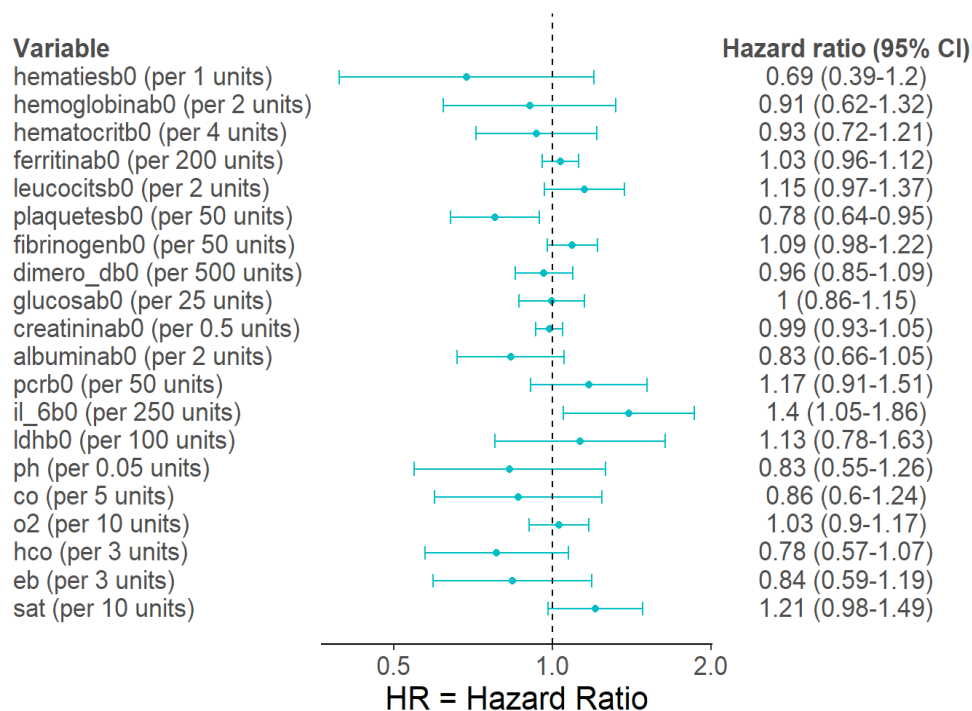
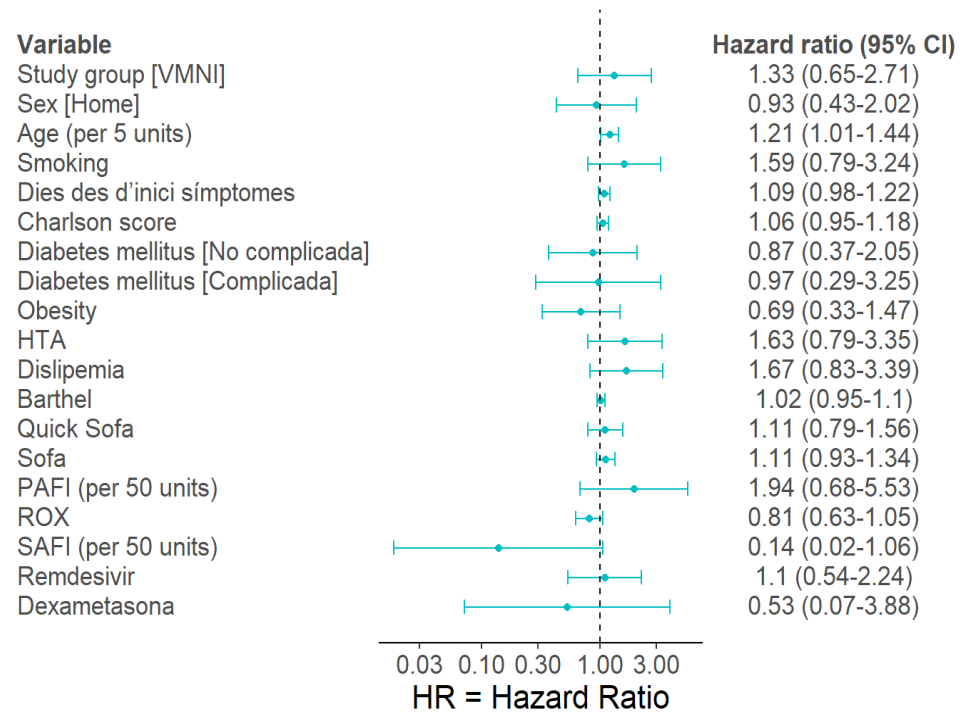


Figura 28. Anàlisi multivariant, factors de risc independents associats al fracàs d VPPNI

Els nivells més elevats de IL-6 a l'inici de la teràpia amb VPPNI presenta significació estadística però hi ha molts valors perduts en l'anàlisi i per tant el resultat estadístic és poc robust.

En quant a la incidència acumulada de IOT, no es van observar diferències significatives entre els grups d'estudi, s'observa que la probabilitat de mortalitat apareix a partir del 5é dia després de l'inici se la VPPNI. Posteriorment a la setmana de la aleatorització a VPPNI hi ha una incidència més baixa de IOT i s'estabilitza la corba.

Cumulative incidence functions

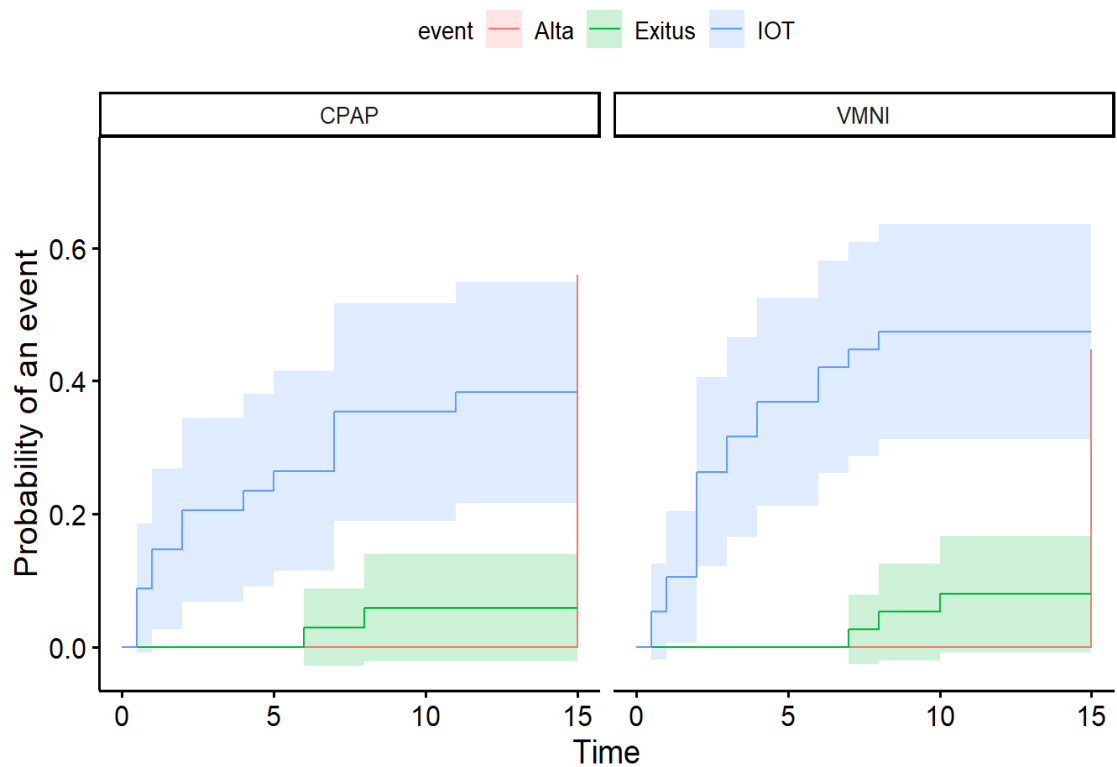


Figura 29. Incidència acumulada d'esdeveniments VMI i èxitus en pacients en esquema B de tractament (versió 1)

Cumulative incidence functions

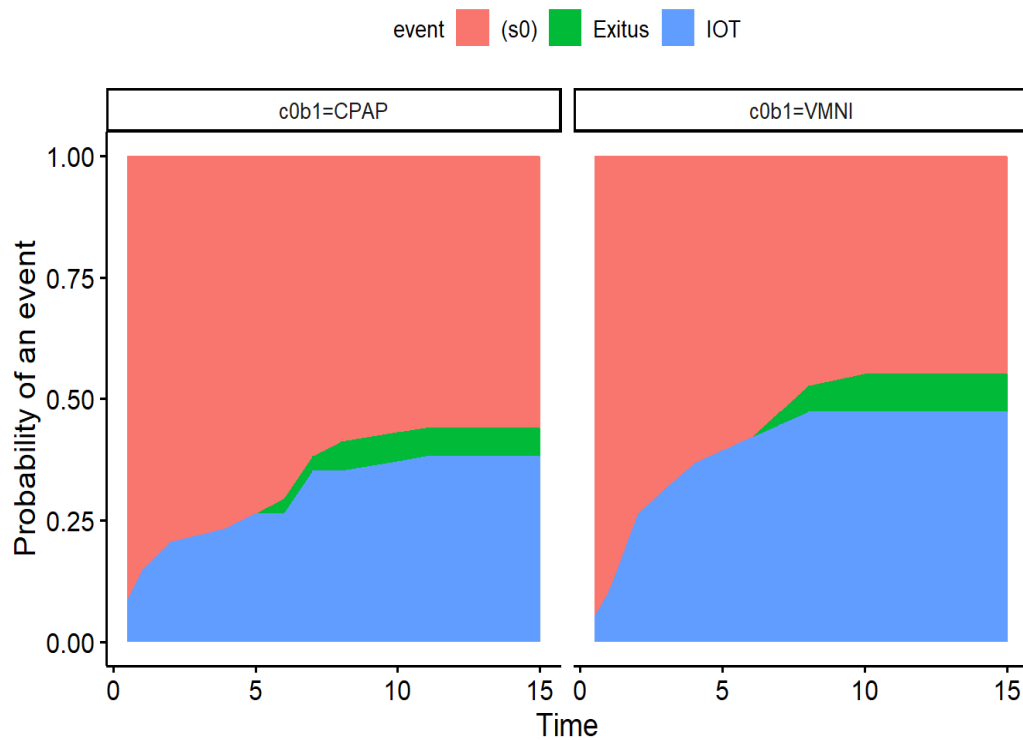


Figura 30. Incidència acumulada d'esdeveniments VMI i èxitus en pacients en esquema B de tractament (versió 2)

5.2.4. Cost-evitat de UCRI respecte UCI

Un 74,8% de la mostra no ha requerit ingrés a UCI. L'estada diària acumulada en l'esquema A ha estat de 321 dies i de 121 dies en l'esquema B. S'han comptabilitzat per tant, 442 estades d'UCRI. Donat que el cost de UCRI és de 164€ per pacient i dia, la despesa total ha estat de 72.488€. La mateixa mostra una despesa teòrica de UCI de 697 euros/dia, hauria suposat un cost de 308.148€. Per tant, amb el paper desenvolupat a la UCRI només durant el període del estudi, es va aconseguir estalviar un 23,52% de la despesa esperada en UCI .

Discussió

6. DISCUSSIÓ

6.1. ASPECTES MÉS RELLEVANTS

El resultat més notable del nostre estudi és que s'han trobat diferències estadísticament significatives en els valors dels biomarcadors analítics per predir precoçment el fracàs de TAF i VPPMI en el tractament del SDRA moderat secundari a la COVID-19.

Nivells sèrics alts de PCR i LDH mesurats a l'inici de la TAF, en la nostra cohort prospectiva s'han mostrat com a factors independents de risc per al fracàs de la TAF. Aquests valors analítics són molt estables a nivell sèric, a diferència d'altres factors poden ésser més variables tals com la freqüència respiratòria. També es rellevant, que al tractar-se de biomarcadors d'ús habitual i disponibles als hospitals es possible la seva aplicabilitat immediata en la pràctica clínica habitual.

Hem obtingut també resultats esperats pel que fa als factors pronòstics coneguts que donen suport a l'evidència anterior; publicats en estudis retrospectius, tals com la puntuació SOFA no respiratòria i l'índex ROX. Aquests també són bons indicadors de fracàs de TAF per COVID-19. (96,97)

La plaquetopènia ($<150 \times 10^9$) és un clar marcador de fracàs dels SRNI, i és un dels únics factors predictors de fracàs de VPPNI juntament amb l'edat i la IL-6. La IL-6, descrita anteriorment com un marcador de lesió pulmonar induïda per la ventilació mecànica també ho podria ser per la VPPNI, en base als resultats obtinguts com factor predictor independent del fracàs de la VPPNI aplicada posteriorment al fracàs de la TAF. A destacar, que baixos valors de ROX i SAFI la hora del tractament, menors a 6 i 110 respectivament, també tenen una tendència a la significació com a predictors del fracàs de VPPNI.

L'estratègia de SRNI utilitzada en el protocol de l'estudi mostra dades de percentatges de intubació i de mortalitat més baixos als esperats respecte les dades publicades i reforça la necessitat d'individualitzar cada cas. (98)

La teràpia evita costos de UCI innecessaris sense posar en risc la seguretat del pacient. Caldria augmentar el nombre de participants de l'estudi per trobar diferències significatives entre CPAP i VMNI.

6.2. EFECTIVITAT I COST EVITAT DE L'ESQUEMA DE SRNI UTILITZAT

Les guies de pràctica clínica de l'ERS de 2022 per la TAF en insuficiència respiratòria aguda reconeixen la incertesa sobre quins pacients tenen més probabilitats de beneficiar-se de la VPPNI. (99,100) Actualment el consens de les societats científiques d'Espanya està d'acord en l'inici de CPAP per el SDRA moderat en pacients amb pneumònia COVID-19, però amb recomanacions condicionades tant per TAF com per VMNI. (85)

Els sistemes de VPPNI poden reduir la necessitat de ventilació mecànica i les complicacions associades. Un equip clínic experimentat pot oferir una prova de VPPNI, però la selecció adequada dels pacients, l'aplicació d'una configuració adequada amb l'ajustament de la màscara o el casc en un entorn adequat, un seguiment estret dels elements d'empitjorament de l'estat respiratori i la preparació per a l'escalada de l'atenció són essencials en la gestió d'aquests pacients. (77,85,98,100)

En el cas de la mostra estudiada s'ha obtingut un percentatge de intubació del 22,3%, que s'incrementa a un 24,2% si exclouem els pacients que presentaven limitació de l'esforç terapèutic. Aquest nombre és relativament més baix als relatats a la bibliografia, on es descriu que en teràpia no combinada, és a dir només TAF fins la VMI o només VPPNI fins la VMI, el percentatge de pacients que acaben intubats són el 46% i 37.8% respectivament. (82,101) A destacar que el nombre de fracàs de TAF de la nostra mostra i per tant s'hagués considerat VMI en altres esquemes de tractament si que és similar (51,8%). (97)

El criteri d'inclusió de PaFl <250 podria haver influenciat en aquests resultats, ara bé l'anàlisi descriptiu mostra una PaFl mitjana de la mostra de 169, i per tant el grau de severitat del SDRA de l'estudi és considerable. Deduïm que la diferència en la taxa d'intubació no es atribuïble a una menor gravetat inicial, donat que la taxa de fracàs del TAF és similar, sinó que, el canvi de suport respiratori a sistemes de VPPNI ha suposat una reducció en la indicació de VMI.

Aquesta dada, considerem de elevada rellevància clínica, perquè dona suport a la utilització de la ventilació no invasiva en el SDRA moderat prèviament a la intubació. I a més, obre la porta a plantejar combinació del TAF i VPPNI, com a suport respiratori a l'ingrés en la UCRI. Publicacions posteriors al disseny del nostre estudi, proposen l'estratègia de combinació de TAF i CPAP des de l'inici del tractament que també comporta una reducció del percentatge d'intubació (38%). (95)

Un 74,8% de la mostra ha resolt el quadre de SDRA mitjançant l'esquema de tractament proposat. D'altra banda la mostra acumula una estada diària en esquema A de 321 dies i 121 en esquema B. Un total de 139 pacients de l'estudi han acumulat 442 estades d'UCRI. Segons les dades publicades per la Dra. Galdeano, (102) membre de l'equip investigador, una estada a UCRI COVID té un cost de 164€ per pacient i dia. Per tant la mostra de l'estudi comporta una despesa total de 72.488€ que comparat amb la despesa teòrica de UCI, 308.148€, suposa un 23,52% de la despesa esperada a crítics. Pràcticament cada pacient i dia a UCI, equival a 4 de UCRI. (102,103) Els índex d'intubació i de mortalitat obtinguts, mostren que es tracta de una estratègia segura que no posa en risc el pronòstic del pacient. Cal remarcar que és necessari disposar d'un equip clínic entrenat i expert a més de tenir assegurat l'accés a una VMI i ingrés a UCI de forma ràpida en cas de fracàs de la VPPNI. Això és rellevant si es considera l'economia de països d'ingressos baixos i mitjans en situacions de falta d'aparells de VMI. (103,104)

Aquest enfocament estructurat de la utilització de VPPNI en pacients amb SDRA per COVID-19 emfatitza la importància de la selecció del pacient, l'elecció adequada de la modalitat de SRNI, la configuració optimitzada, el seguiment estret i la gestió de possibles complicacions. Cal seguir realitzar estudis més robustos, ja que la investigació és necessària per establir definitivament el paper del SRNI en la gestió de la SDRA per altres causes. Aquestes recomanacions ofereixen un marc valuós per guiar la pràctica clínica i millorar els resultats dels pacients. (77,93,100)

6.3. FACTORS PREDICTORS DE LA TAF

Hem de fer un seguiment estret durant els primers 5 dies després de l'inici de la TAF perquè la majoria dels fracassos de la teràpia es produeixen a partir d'aquest dia. Aquest aspecte és molt rellevant reforça que la idea de que la monitorització continua és necessària i ha de mantenir-se més enllà de les primeres 48h de l'inici de la TAF. L'evolució de la malaltia és un punt crucial ja que ja s'ha demostrat que hi ha un augment de la mortalitat quan hi ha un retard en l'escalada del suport respiratori.

Pel que fa a les comorbiditats, el millor estat funcional és un protector contra la fallada de la TAF. Un augment d'una unitat de PaFI s'associa amb una disminució de 0,97 vegades del risc de fracàs de la TAF (HR = 0,97, IC del 95%: 0,95-0,99). Un augment d'una unitat de ROX es va associar amb una disminució de 0,98 vegades del risc de fracàs de la TAF (HR = 0,98, IC del 95%: 0,97-0,99). Això suggereix que una millor mecànica respiratòria i eficiència d'oxigenació s'associen amb un menor risc de fracàs de la TAF.

En el anàlisi de les corbes ROC, el millor punt de tall per ROX al cap de l'hora de l'inici del tractament és de 6.6, un valor més alt que en el publicat a la bibliografia (4.88) això podria ser degut a que: el càlcul de ROX s'ha realitzat al cap de la primera hora (enlloc de les 2 hores); en la infraestimació de la freqüència respiratòria en pacients amb respiració superficial per part de l'equip de monitoratge; o en que la definició del fracàs de la TAF establerta en el nostre estudi conté criteris menys estrictes respecte els estudis que comparen diferents SRNI de forma paral·lela. Per tant no seria recomanable només fiar-nos de el valor de l'índex ROX per si sol. En quant al valor de PaFI calculat al cap de 1 hora de l'inici de la TAF podríem suggerir un punt de tall en PaFi de 183 per preveure l'èxit o el fracàs de la TAF. Per sota de valors de 150, el fracàs de la TAF és ja probable i segurament caldria plantejar tractament combinat de CPAP i TAF d'entrada; d'acord amb la evidència científica recollida a dia d'avui.

Quan avaluem l'anàlisi de sang a l'inici de la TAF i després de 48 hores, trobem una disminució significativa dels nivells de dímer D en el grup que té èxit. En el grup de fallada de la TAF es va observar un augment significatiu

d'IL-6, ferritina i PCR, cosa que indica una resposta inflamatòria més pronunciada. Un lleuger augment de LDH podria reflectir un dany tissular. Es va observar un augment de la glucosa en ambdós grups, amb un augment més pronunciat en el grup de fallada TAF, això podria reflectir la hiperglucèmia d'estrès. L'augment de la urea i la creatinina indica una possible disfunció renal, factor de mal pronòstic en les pneumònies de qualsevol etiologia. Un augment significatiu de la troponina que suggereix una possible lesió del miocardi, complicació cardiològica freqüent descrita en la pneumònia adquirida en la comunitat, i especialment en les pneumocòcciques. (106,107)

La troballa més rellevant del nostre estudi és la correlació de forma independent entre nivells elevats de LDH (>320 U/L) i de PCR (>75 mg/dL) mesurats a l'inici de la TAF, amb el fracàs d'aquesta (LDH HR 1.26 (1.01-1.58 | PCR HR 1.23 (1.06-1.42)). Els valors sèrics obtinguts a l'inici del tractament son variables més estables a nivell clínic que els índex ROX o SAFI, ja que aquests darrers mostren més variabilitat en funció de les constants vitals. Una freqüència elevada per angoixa o el valor de FiO₂ pot influenciar en aquests índex. S'observa en el anàlisi al les 48 hores que la persistència de valors elevats, es correlaciona amb el risc de fracàs de la teràpia. Aquest fet ja hem tingut l'oportunitat de presentar-ho a varis congressos. (108) [Veure a l'annex 1 la comunicació oral], Per tant, tot indica, que independentment de l'estat respiratori que presenta el pacient, una escalada precoç de tractament estaria recomanada. Aquests resultats no s'han obtingut prèviament en anàlisis prospectius dissenyats per a l'avaluació específicament de la TAF en el maneig de la SDRA per COVID-19. Actualment estan pendents de publicació. (105)

A l'abril de 2020, es van publicar les primeres revisions sistemàtiques que demostren que, juntament amb l'edat i les comorbiditats, els alts valors de PCR i LDH són predictors de qualsevol resultat de la pneumònia COVID-19. (109) A mesura que la malaltia avança, també hi ha una tendència a la baixa per als limfòcits, la prealbúmina i l'albumina, mentre que s'observa el contrari per al recompte de glòbuls blancs, neutròfils, PCR i LDH. (110) Altres biomarcadors significatius de la bibliografia publicada anteriorment inclouen l'augment de l'amiloide sèric A, la proporció de neutròfils a limfòcits citocines inflamatòries IL-

2R, factor de necrosi tumoral- α o TNF- α i IL-10. (111) Una limitació del nostre estudi és que aquests marcadors, al estar econòmicament restringits, no s'han estudiat. L'associació entre la càrrega viral sèrica, la gravetat de la malaltia i el resultat també s'ha analitzat en diversos estudis, aquesta tampoc s'ha mesurat en el nostre estudi. La selecció de pacients pot provocar biaixos en aquest tipus d'estudi. Donat que la població presenta un alt grau de gravetat, les diferències de biomarcadors poden ser més escasses en comparació amb la població general. Per tant, són necessaris més estudis de en grups de població amb distrés respiratori.

6.3.1. Proteïna C Reactiva

La PCR és un marcador inflamatori sensible que augmenta en resposta a la IL-6 durant els processos infecciosos. La desregulació del sistema immunològic i inflamatori s'associa amb la gravetat de la malaltia. IL-6 indueix l'expressió del gen PCR i la tempesta de citocines en COVID-19 justifica el seu ús com a predictor de la síndrome d'alliberament de citocines. (112,113)

Es descriu que un nivell de PCR ≥ 75 mg/dL a la població caucàsica s'associa amb un deteriorament clínic. L'estudi de Nazemi estableix un punt de tall per iniciar la teràpia antiinflamatòria. (114) La seva metaanàlisi va demostrar que aquest augment es va associar significativament amb resultats clínics adversos, inclòs l'ingrés i la mort a la UCI. Els nivells de PCR van ser 0,87 vegades més alts en pacients amb COVID-19 greu que en pacients sense COVID-19 greu i 1,32 vegades més alts en no supervivents que en supervivents. Més precisament, com més alt sigui el nivell de PCR, pitjor és el pronòstic. En els darrers anys, s'han trobat un gran nombre de dipòsits de PCR en lesions inflamatòries de l'endoteli vascular infectat amb patògens. La Guia de pràctica clínica 2021 del SDRA suggereix utilitzar nivells sèrics de PCR i PCT per identificar la pneumònia bacteriana com a malaltia subjacent. (115) Per tant, també podríem inferir que es pot afegir un component de superinfecció bacteriana en pacients que estan més greument malalts. Només 2 estudis anteriors han correlacionat la TAF i PCR en COVID19. Un petit estudi va demostrar que la reducció de la PCR sèrica el dia 4 prediu significativament l'eficàcia de la TAF. (116) El segon, en un estudi de cohort retrospectiu japonès

publicat l'agost de 2023, va concloure que el nivell més alt de PCR eren factors significatius per al fracàs de TAF i la mortalitat de 28 dies. El nivell de PCR establert per a la fallada de la TAF va ser $> 10,0$ mg/dL (valor de tall, 9,7-11 mg/dL. (117–119)

6.3.2. Lactat deshidrogenasa

L'anterior estudi també mostra que el nivell de lactat deshidrogenasa (LDH) > 450 UI/L (valor de tall, 245-450 U/L) com a factors de risc d'insuficiència respiratòria o mort. (42,117,118)

LDH és un enzim intracel·lular present en humans en cinc isoenzims separats (LDH-1 en cardiomiòcits, LDH-2 en sistema reticuloendotelial, LDH-3 en pneumòcits, LDH-4 en ronyons i pàncrees i LDH-5 en fetge i múscul estriat). (120) Els valors anormals de LDH poden resultar d'una lesió múltiple d'òrgans i una disminució de l'oxigenació amb la regulació de la via glicolítica. El pH extracel·lular àcid a causa de l'augment del lactat per infecció i lesions tissulars desencadena l'activació de metal·loproteases i millora l'angiogènesi mediada per macròfags. (121) Les infeccions greus poden causar danys als teixits mediat per citocines i l'alliberament de LDH (121). Atès que la LDH està present al teixit pulmonar (isozima 3), es pot esperar que els pacients amb infeccions greus per COVID-19 alliberin quantitats més grans de LDH a la circulació, ja que una forma greu de pneumònia intersticial, que sovint evoluciona cap a la síndrome de dificultat respiratòria aguda, és la segell distintiu de la malaltia. A més, els nivells de LDH estan elevats en la microangiopatia trombòtica, que s'associa amb insuficiència renal i lesió miocàrdica (122,123) En comparació amb altres biomarcadors (recompte baix de limfòcits i PCR), l'alt nivell de LDH va ser el factor predictiu més valuós de la mortalitat. (124)

La LDH es considera com un paràmetre de laboratori predictius independents per avaluar la gravetat de la COVID-19, i que una disminució primerenca pot estar relacionada amb millors resultats. (125) En particular, la disminució gradual de LDH es va produir dins dels 10 dies posteriors a l'ingrés en casos no crítics, però no en casos crítics o morts durant el curs de la malaltia, ja que s'havien observat nivells més alts de LDH en els no supervivents en l'etapa

inicial de la malaltia. (126) Mesurar-la a l'ingrés tindrà un major valor predictiu del risc dels pacients que no pas durant la UCI.

L'alta LDH també s'ha associat amb pitjors resultats en diversos estudis, (44,90,91) Segons una primera metaanàlisi (127) el valor mitjà de LDH en pacients greus era 1,54 vegades més gran que en casos no greus (344,48). U/L vs 224,20U/L 95%CI: 307,08–381,88U/L i 205,33–243,07U/L, respectivament). A més, els nivells basals elevats de LDH es van associar significativament amb el risc de SDRA (HR: 1,61; IC 95%: 1,44-1,79) i mortalitat (HR: 1,30; IC 95%: 1,11-1,52). (24,128) La segona metaanàlisi va confirmar que el nivell de lactat deshidrogenasa es pot utilitzar com a marcador de gravetat de la COVID-19 i és un predictor de supervivència. També entre l'admissió a urgències pel que fa a la necessitat de VMI, TAF o VMNI (73,129)

Pel que fa al seguiment, l'evolució dels paràmetres analítics en pacients sotmesos a teràpia TAF proporciona informació valuosa per a l'estratificació del risc i el pronòstic potencial de fracàs de la TAF. Les dades es limiten a dos punts de temps (de referència i 48 hores) i no ofereixen una imatge completa dels canvis longitudinals en aquests paràmetres. És possible que la mida de la mostra no sigui prou gran per treure conclusions definitives sobre l'associació d'aquests canvis amb els resultats de la TAF. Altres factors, com ara la demografia del pacient, les comorbiditats i els medicaments, també podrien influir en els canvis observats en aquests paràmetres.

6.4. FACTORS PREDICTORS DE FRACÀS DEL VPPNI I COMPARACIÓ ENTRE MODES CPAP I VMNI

No s'han trobat diferències estadísticament significatives en la comparació entre les intervencions CPAP i VMNI. En quant a la incidència acumulada de IOT i èxits, la corba de l'IOT augmenta fortament d'hora i la corba de la mort augmenta després del dia 5, cosa que indica un major risc d'IOT els primers dies després de l'inici del VPPNI. Tanmateix, la funció d'incidència acumulada de VMNI de l'IOT sembla ser més pronunciada i més alta que en el grup CPAP. Tot i així no hi ha diferències estadísticament significatives. Calen

més dades per confirmar aquesta hipòtesi però es correlaciona amb la bibliografia publicada prèviament. Aquesta tendència aniria alineada amb la recomanada a la evidència d'inici amb CPAP. (72,74)

Els únics factors de risc independents que mostren diferències estadísticament significatives en l'estudi comparatiu entre èxit de qualsevol VPPNI o fracàs, obtenim que la plaquetopènia ($<150 \times 10^9$) i nivells sèrics elevats de IL-6 (>60 pg/mL) mesurats a l'inici del de l'inici de VPPNI i una major edat són marcadors de mal pronòstic. La plaquetopènia i l'edat avançada son coneguts factors de severitat en pacient crític.

Relatiu a IL-6, la quantitat de dades perdudes és considerable (66% en l'inici de l'esquema B), tot i així el resultat és coherent amb la bibliografia. La IL-6 s'ha descrit en els darrers anys en models animal de ratolí com un marcador de lesió pulmonar induïda per la ventilació mecànica. (130) així com en les oscil·lacions de pO_2 (131) que podrien ocórrer entre els descansos de la VPPNI. En estudis amb humans això també s'ha demostrat de forma recent (132) i ja s'estan explorant estratègies terapèutiques tant com els inhibidors de IL-6, (133) o la dexmedetomidina. (134)

Actualment la dexmedetomidina s'està utilitzant en pacients portadors de SRNI i sembla que té millors resultats que d'altres fàrmacs en quan a evitar el fracàs del suport. (135–137) Sembla que actua inhibint de la via de senyalització del receptor Toll-like 4 (TLR4)/factor nuclear (NF)- κ B. (134) L'evidència continua sent limitada per el que calen més estudis per confirmar aquestes troballes.

Es per tant important remarcar que els sistemes de VPPNI, tot i que poden reduir el percentatge de fracàs dels SRNI en SDRA per COVID-19, requereixen de una monitorització continua, i cal que esdevinguin en UCRI's especialitzades i dirigides per equips clínics experts en aquest camp. (77,100)

D'altra banda la milloria de PaFI respecte al moment de la randomització amb ambdós modes es evident amb valors mitjos de millora de 87 a 169 en el grup CPAP i de 84 a 162 en grup VMNI. Els valors de ROX son més baixos que els obtinguts en la fase de TAF, possiblement per la major exactitud

que presenta el monitoratge de la freqüència respiratòria amb aquests suports. Sense mostrar diferències estadísticament significatives, el ROX de la població de fracàs és de 4.45, menor al valor descrit per Roca a partir del qual hi ha menys fracàs de la TAF (4.88). En canvi el grup d'èxit mostra un valor mig de 4.95, per sobre del mateix punt de tall. (92) Això obre el marge de debat sobre si aquest mateix índex serveix també per a la predicció de la VPPNI. Aquest fet seria rellevant en la pràctica clínica a les UCRI ja que facilitaria encara més la monitorització de la SDRA. Les pressions mitges utilitzades en l'estudi han sigut coherents amb les recomanacions actuals. S'han utilitzat uns valors de CPAP entre 9-10cmH20, uns valors de EPAP similars i uns valors de IPAP que han anat al voltant de 14-15cmH20. Això, acord amb el protocol utilitzat reflexa que hi ha hagut relatius pocs canvis en la titulació dels paràmetres. No s'han recollit dades sobre el volum minut exhalat durant l'esquema de tractament.

6.5 INTERPRETACIÓ DE LA CORBA DE FLUX DE L'ALT FLUX

Una troballa curiosa que hem publicat durant la realització de la tesis, que també podria predir el fracàs de la TAF és la "interpretació" de la corba de flux que ens mostren alguns respiradors ja que a través d'ella podríem especular la detecció de l'esforç respiratori. (138).

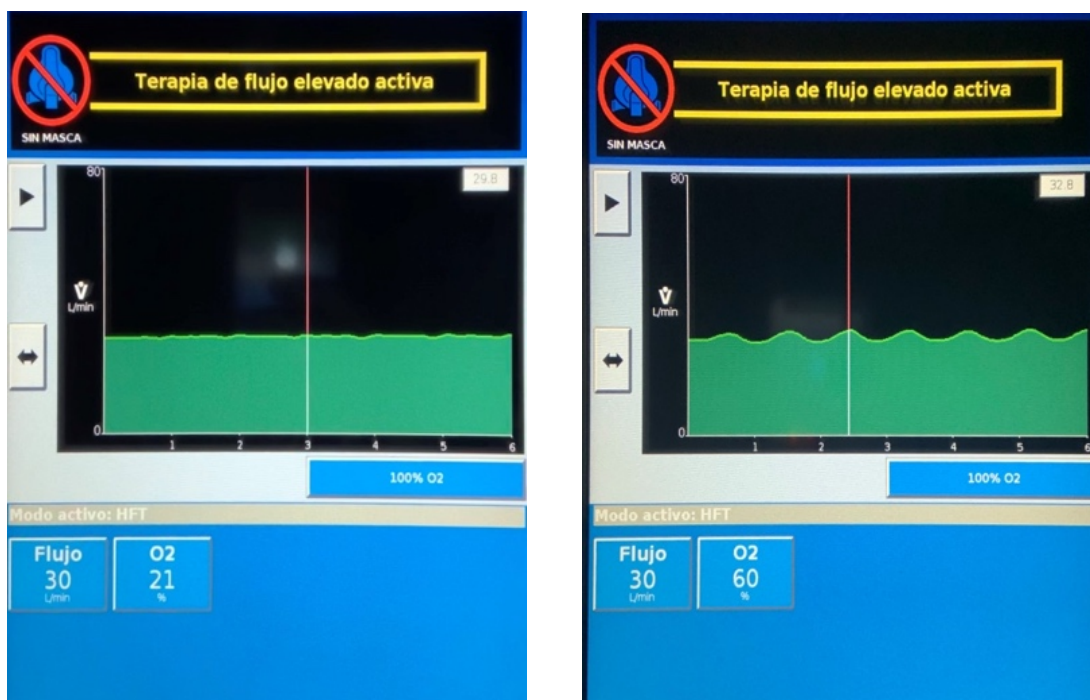


Figura 31. Interpretacions de l'ona de flux de la cànula nasal d'alt flux. Model 1. Cabal constant a 30l/min. Model 2. Augments de flux intermitents sobre la línia horitzontal per maniobra de treball respiratori. Nota: És important la el càlcul del nivell de flux. Donat que si es realitza espiració nasal podem invertir l'ona

Els dispositius de TAF no disposen d'alarmes per freqüència respiratòria. Si que alguns dispositius adverteixen que s'arriba al flux objectiu O que el circuit del pacient està ocluit. Amb l'aparició del ventilador Phillips Respironics V60+®, se'ns va mostrar l'onada de flux en temps real en aquesta teràpia per primer cop. Pel que fa a les interpretacions d'aquesta corba, cal de considerar que el circuit és obert, i per tant no podem tenir càlculs reals del cabal ni del volum total espirat.

Durant la realització de l'estudi vam observar el gràfic de flux registrat a la pantalla del dispositiu durant el seu ús en pacients. Hem fet els càlculs del cabal total administrat a través del propi programari amb l'eina "play". Posteriorment, s'han verificat les maniobres en voluntaris sans, membres del grup de recerca. La major part d'ells s'han representat i mesurat mitjançant la insufllació manual d'un model de via respiratòria artificial.

Hem utilitzat el pulmó artificial connectant un sistema de tubuladura d'una sola branca amb port espiratori i una bossa reservori de 3l. El cabal màxim suportat per aquest sistema sense detectar cap obstrucció al flux és de 35 l/min. Com que no tenim un simulador de volum de flux, la pressió muscular necessària per a la inspiració forçada no es pot programar ni mesurar.

El flux inspiratori nasal màxim en una situació de respiració tranquil·la és d'uns 30 l/min. Per aquest motiu, es recomana administrar aquest flux inicialment. Si la demanda inspiratòria no supera el flux inspiratori configurat, observem una línia plana. Podríem interpretar que el pacient no fa esforços inspiratoris i per tant inferir una bona resposta al flux administrat. Els pacients amb un flux màxim inspiratori més baix poden tenir un factor predisposant a una resposta deficient al suport, les causes poden ser la desviació del septe nasal, pòlips nasals, malalties neuromusculars o miopaties.

Amb la realització d'una inspiració forçada, simulant una situació de treball elevat de respiració; observem un augment intermitent del cabal sobre la

línia de flux. Clínicament, sembla raonable que la morfologia d'augment de flux intermitent ens permeti calcular la freqüència respiratòria i podem interpretar una falta d'alè, que pot requerir un augment del flux total administrat. La nostra hipòtesi és que aquesta corba es produeix perquè, malgrat que no és possible aconseguir un flux inspiratori superior al que administra l'aparell. El diferencial de pressió realitzat per l'extrem distal de la cànula nasal genera un augment del flux administrat pel dispositiu. Cal tenir en compte que de l'expiració nasal forçada pot revertir el flux mínim prescrit. El diferencial de pressió positiva es genera a l'extrem distal de la cànula genera aquesta disminució del cabal administrat pel dispositiu.

Aquestes troballes podrien ser útils en la valoració de la TAF. Les corbes de flux ens han fet plantejar l'obertura d'una línia de recerca en aquest camp centrada en el desenvolupament i millora d'aquesta teràpia. Ens agradaria comprovar aquestes troballes en diferents situacions fisiopatològiques, i per això caldria fer servir un simulador, del qual no disposem en aquest moment.

Es necessiten estudis prospectius més grans amb períodes de seguiment més llargs per confirmar aquestes troballes i identificar els paràmetres més predictius per a la fallada de la TAF. Investigar els mecanismes subjacents als canvis observats en aquests paràmetres podria proporcionar informació sobre la fisiopatologia del fracàs de la TAF i els possibles objectius terapèutics. L'estratificació de l'anàlisi segons les característiques del pacient i la configuració de la TAF podria revelar associacions més específiques entre els canvis de paràmetres i els resultats.

6.6. LIMITACIONS DE L'ESTUDI

Aquest estudi, tot i tractar-se d'un estudi prospectiu, de cohorts en primera instància i d'intervenció en segona, tot i la aleatorització, per la seva naturalesa de realitzar-se durant la pandèmia, presenta varies limitacions importants que cal tenir en compte,

En primer lloc es tracta d'un estudi uni-cèntric amb una N de població relativament petita per trobar majors diferències significatives entre esquemes de tractament. Tot i objectivar-se'n diferències, no s'ha arribat a la grandària de

la mostra calculada per l'objectiu primari ni per els secundaris. Caldria fer un estudi multicèntric per incrementar el nombre de participants.

En segon lloc es tracta d'un estudi que no compta d' un procés de validació externa en altres cohorts. Aquesta part estaria pendent de completar en fases posteriors.

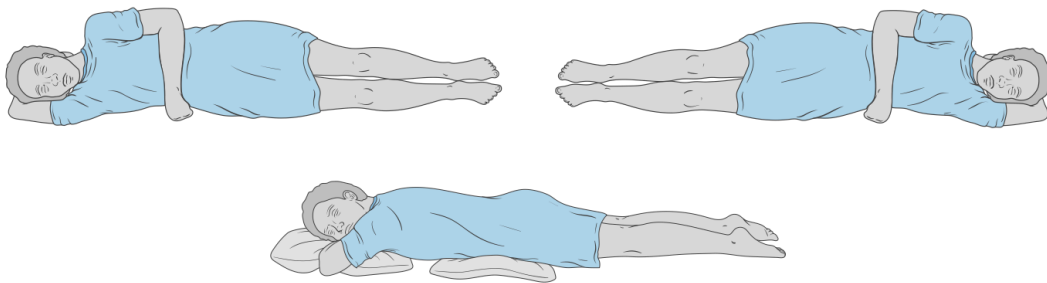
En tercer lloc, donada les diferents variants del virus SARS-Cov 2 que esdevenen cada any, i el canvi produït en el perfil de pacients que ingressen amb SDRA, conseqüència de la vacunació d'un ample percentatge poblacional, es difícil reproduir amb exactitud l'estudi en la actualitat. Tot i així, si que es pot reproduir el mateix esquema d'estudi obrint els criteris d'inclusió a SDRA secundari a altres etiologies infeccioses, facilitant la inclusió d'un major nombre de pacients

En quart lloc, el finançament per dur a terme aquest estudi ha condicionat un retràs en la publicació de les dades i per tant una pèrdua d'oportunitat científica rellevant en la línia d'investigació. Tampoc s'han pogut emmagatzemar les mostres en un biobanc, i per tant no és podran analitzar les mostres biològiques novament ni fer-ne sub anàlisis posteriors.

Per últim, tot i que inicialment es van recollir dades com les interfases utilitzades i les úlceres per pressió provocades per aquestes, no s'han recollit en detall totes les complicacions. El motiu principal és que es van aplicar mesures precoces de protecció de la pell arran de les primeres lesions. Aquestes consisteixen en revisar la pell cada 4 hores per mantenir-la neta i seca i per mantenir la mascareta en una posició normal, evitant un ajustament excessiu. En cas de VPPNI prolongada, ja sigui amb CPAP o VMNI, es considerava mascareta total. Ajuda també l'aplicació repetida d'àcids grassos hiperoxigenats. No es va considerar l'ús de interfase tipus casc ja que no havia disponibilitat ni experiència per part de l'equip clínic. La formació doctoral de recerca necessària per cobrir aquest aspecte, inclosa en l'esquema formatiu de la tesis doctoral, es va haver d'aplaçar a l'any 2022 per la pandèmia.

Tampoc s'han recollit dades de forma detallada de complicacions de la TAF tals com son epistaxis o hipoacúsia secundària al soroll excessiu de la teràpia.

Una altre limitació és que durant l'estudi no s'ha realitzat decúbit pro. El decúbit pro en pacients amb SDRA afavoreix el reclutament pulmonar, millorant l'homogeneïtat, i reduint l'estrès pulmonar. L'OMS recomana condicionalment que es realitzi posicionament despert de pacients greument malalts i hospitalitzats amb COVID-19 que requereixen oxigen suplementari, inclosos TAF o VPPNI.



Source: USAID-STAR-UCSF OpenCriticalCare.org Project (illustrations Holly Sullivan) (16).

Figura 32. Postures de decúbit lateral i decúbit pro

En quan a la nutrició, no s'ha recollit de forma detallada, tot i que s'han seguit els protocols habituals del centre. S'ha realitzat una detecció precoç de la desnutrició en pacients d'alt risc: pacients grans i/o pacients amb 2 o més malalties cròniques. En els pacients amb VPPNI amb poca tolerància a les interrupcions, hem considerat la nutrició parenteral. Si s'utilitza la via enteral, és preferible la interfase tipus facial ja que permet la col·locació de la sonda nasogàstrica. . En el pacient amb TAF i durant les fases de pausa de la VPPNI s'ha de prioritzat la nutrició enteral oral, inclosa la suplementació.

Conclusions

7. CONCLUSIONS

- Els nivells més baixos de PCR i LDH, i els valors de PaFi fins 185 són bons predictors primerencs de la resposta correcta a la teràpia d'alt flux. Uns nivells alts de IL-6 poden ser marcadors de fracàs del tractament amb VPPNI.
- En unitats de cures respiratòries d'alta complexitat, fer un canvi de tractament a VPPNI després d'un fracàs de la TAF, en pauta mínima de 12 hores al dia pot ser una bona estratègia per evitar la ventilació mecànica invasiva.
- Hi ha troballes que suggereixen que començar la teràpia amb CPAP després d'un fracàs de la TAF podria ser superior a la VMNI.
- El tractament del SDRA moderat per COVID19 a UCRI és una opció segura i rentable aconseguint reduir els costos en un 23% respecte a l'ingrés a UCI.
- L'índex ROX es manté com a bon predictor del fracàs d'alt flux en pneumònia COVID19 però amb valors més elevats que els publicats. Sembla que podria ser també un bon predictor per VPPNI però caldria ampliar la mostra de l'estudi.
- Es necessiten validacions externes i estudis prospectius multicèntrics amb per confirmar aquestes troballes.

Línies de futur

8. LINIES DE FUTUR

La medicina de precisió és el cim de l'èxit en el maneig del pacient amb SDRA. Els biomarcadors tenen vital importància en predir quin serà el futur immediat dels pacients i alhora ens mostren senyals per possibles tractaments futurs. Per això, arran d'aquest estudi es proposa per una part:

- Validació d'aquestes dades en una cohort externa.
- Reproducció d'aquest estudi en pacients amb SDRA per altres etiologies infeccioses.
- Creació d'un biobanc de mostres de sèrum de pacients amb SDRA.
- Anàlisi de subunitats de LDH per aïllar les més específiques en dany pulmonar.
- Caracterització de l'elevació de IL-6 en pacients amb SDRA.
- Estudis en model animal sobre tractament amb anti-IL-6 en SDRA.
- Estudis en model animal sobre sobre l'efecte de la dexmedetomidina en SDRA

D'altra banda, la monitorització és una tecnologia que avança dia a dia, i per tant una línia de recerca de futur és troballa de nous mètodes de monitorització. Per exemple, els nous SRNI ja inclouen el càlcul integrat de l'índex ROX a través de modificacions de la línia de flux. Altres línies de recerca de futur que es proposen en aquest àmbit serien:

- Validació de l'índex ROX en pacients amb VPPNI per SDRA
- Trobar mètodes objectius per mesurar el grau de treball respiratori. Arran de les darreres investigacions aquests podrien ser:
 - Mesura de oscil·lacions de pressió esofàgica i transdiafragmàtica com a índexs de l'esforç inspiratori a través de sondes nutricionals amb baló esofàgic.
 - Estudi a través d'ecografia de l'excursió i contracció diafragmàtica, esforç inspiratori, relació Ti/Te com a índex del patró inspiratori.
 - Estudi a través de sistemes de vídeo del patró respiratori.

Bibliografia

9. BIBILOGRAFIA

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):265–9.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):270–3.
3. Who. Coronavirus [Internet]. [cited 2024 Jul 22]. Available from: <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus>
4. INE-Instituto Nacional de Estadística. Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 22]. Available from: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/pEDCM2023.htm>Burrell
5. Méndez R, González-Jiménez P, Latorre A, Mengot N, Zalacain R, Ruiz LA, et al. Is the long-term mortality similar in COVID-19 and community-acquired pneumonia? *Front Med (Lausanne)*. 2023 Oct 10;10.
6. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Coronaviruses. In: Fenner and White's *Medical Virology*. Elsevier; 2017. p. 437–46.
7. Morens DM, Breman JG, Calisher CH, Doherty PC, Hahn BH, Keusch GT, et al. The Origin of COVID-19 and Why It Matters. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Sep 2;103(3):955–9.
8. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *Journal of Biological Chemistry*. 2020 Sep;295(37):12910–34.
9. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020 Dec;41(12):1100–15.

10. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep 20;17(9):543–58.
11. Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *The Lancet*. 2021 May;397(10285):1603–5.
12. Mason RJ. Thoughts on the alveolar phase of COVID-19. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2020 Jul 1;319(1):L115–20.
13. Alon R, Sportiello M, Kozlovski S, Kumar A, Reilly EC, Zarbock A, et al. Leukocyte trafficking to the lungs and beyond: lessons from influenza for COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021 Jan 19;21(1):49–64.
14. Delorey TM, Ziegler CGK, Heimberg G, Normand R, Yang Y, Segerstolpe Å, et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature*. 2021 Jul 1;595(7865):107–13.
15. Ferreira AC, Soares VC, de Azevedo-Quintanilha IG, Dias S da SG, Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, et al. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell Death Discov*. 2021 Mar 1;7(1):43.
16. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stöhr K. The Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2003 Dec 18;349(25):2431–41.
17. Erdinc B, Sahni S, Gottlieb V. Hematological manifestations and complications of COVID-19. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2021 Feb 2;30(1):101–7.
18. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Jul 23;95(7):834–47.
19. Saberian L, Sharif M, Aarabi M, Broumand B, Shafiee MA. Arterial Versus Venous Blood Gas Analysis Comparisons, Appropriateness, and Alternatives in Different Acid/Base Clinical Settings: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Jul 11;

20. Menéndez R, Méndez R, González-Jiménez P, Latorre A, Reyes S, Zalacain R, et al. Basic host response parameters to classify mortality risk in COVID-19 and community-acquired pneumonia. *Sci Rep.* 2024 Jun 3;14(1):12726.
21. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021 Jun;26(3):107–8.
22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020 Feb;395(10223):497–506.
23. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation.* 2020 Apr 13;130(5):2620–9.
24. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):934.
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020 Mar;395(10229):1054–62.
26. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight.* 2020 May 21;5(10).
27. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020 Dec 24;8(1):36.
28. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020 Jul;96:131–5.

29. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020 Dec 24;12(1):8.
30. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect.* 2020 Jun;50(4):382–3.
31. Wang H, Luo S, Shen Y, Li M, Zhang Z, Dong Y, et al. Multiple Enzyme Release, Inflammation Storm and Hypercoagulability Are Prominent Indicators For Disease Progression In COVID-19: A Multi-Centered, Correlation Study with CT Imaging Score. *SSRN Electronic Journal.* 2020;
32. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 5;71(8):1937–42.
33. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 Induces Production of IL-6 and TNF- α and Results in Cell Apoptosis Through TNF- α . *The Journal of Immunology.* 2002 Oct 15;169(8):4288–97.
34. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology.* 2020 Jun;127:104370.
35. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011 Dec 22;9(1):107.
36. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta.* 2020 Jun;505:190–1.
37. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases.* 2020 Jul 28;71(15):762–8.

38. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020 Jun;50(4):332–4.
39. Garcia-Olivé I, Sintes H, Radua J, Abad Capa J, Rosell A. D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism. *Respir Med.* 2020 Aug;169:106023.
40. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020 Jun;18(6):1324–9.
41. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, Zhang H, Zhao X, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Oct 10;50(3):548–57.
42. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med.* 2020 Sep;38(9):1722–6.
43. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging.* 2020 Jun 24;12(12):11245–58.
44. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging.* 2020 Jun 24;12(12):11245–58.
45. Yang L, Wang W, Wang X, Zhao J, Xiao L, Gui W, et al. Creg in Hepatocytes Ameliorates Liver Ischemia/Reperfusion Injury in a TAK1-Dependent Manner in Mice. *Hepatology.* 2019 Jan 7;69(1):294–313.
46. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol.* 2020 Mar 28;8(1):1–7.

47. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):829–38.
48. Méndez R, González-Jiménez P, Latorre A, Piqueras M, Bouzas L, Yépez K, et al. Acute and sustained increase in endothelial biomarkers in COVID-19. *Thorax.* 2022 Apr;77(4):400–3.
49. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet.* 2020 May;395(10236):1569–78.
50. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine.* 2020 Nov 5;383(19):1813–26.
51. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020 Nov 5;383(19):1827–37.
52. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19. *JAMA.* 2020 Sep 15;324(11):1048.
53. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine.* 2021 Feb 11;384(6):497–511.
54. Pan H, Peto R, Henao Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Karim QA, et al. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *The Lancet.* 2022 May;399(10339):1941–53.
55. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase

- 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2022 Feb;22(2):209–21.
56. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *New England Journal of Medicine.* 2022 Jan 27;386(4):305–15.
57. Amstutz A, Speich B, Mentré F, Rueegg CS, Belhadi D, Assoumou L, et al. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2023 May;11(5):453–64.
58. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2021 Feb 25;384(8):693–704.
59. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1330.
60. Russell L, Uhre KR, Lindgaard ALS, Degn JF, Wetterslev M, Sivapalan P, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia. *JAMA.* 2021 Nov 9;326(18):1807.
61. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, Merdji H, Poissy J, Dupuis C, et al. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Intern Med.* 2022 Sep 1;182(9):906.
62. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine.* 2021 Apr 22;384(16):1503–16.
63. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):24.

64. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):32.
65. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020 Dec 10;383(24):2333–44.
66. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine.* 2021 Apr 22;384(16):1503–16.
67. Drago F, Gozzo L, Li L, Stella A, Cosmi B. Use of Enoxaparin to Counteract COVID-19 Infection and Reduce Thromboembolic Venous Complications: A Review of the Current Evidence. *Front Pharmacol.* 2020 Sep 16;11.
68. Morici N, Podda G, Birocchi S, Bonacchini L, Merli M, Trezzi M, et al. Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *Eur J Clin Invest.* 2022 May 26;52(5).
69. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Arch Bronconeumol.* 2020 Jul;56:11–8.
70. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine.* 2015 Jun 4;372(23):2185–96.
71. Munshi L, Mancebo J, Brochard LJ. Noninvasive Respiratory Support for Adults with Acute Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine.* 2022 Nov 3;387(18):1688–98.
72. Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, Sotgiu G, Costanzo M, Pilocane T, et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *European Respiratory Journal.* 2020 Oct;56(4):2001935.

73. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2020 Nov;56(5):2002130.
74. Marti S, Carsin AE, Sampol J, Pallero M, Aldas I, Marin T, et al. Higher mortality and intubation rate in COVID-19 patients treated with noninvasive ventilation compared with high-flow oxygen or CPAP. *Sci Rep*. 2022 Apr 20;12(1):6527.
75. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation during Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Nov 1;172(9):1112–8.
76. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 Jun 14;46(6):1099–102.
77. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *European Respiratory Journal*. 2017 Aug 31;50(2):1602426.
78. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun 1;199(11):1368–76.
79. Beng Leong L, Wei Ming N, Wei Feng L. High flow nasal cannula oxygen versus noninvasive ventilation in adult acute respiratory failure: a systematic review of randomized-controlled trials. *European Journal of Emergency Medicine*. 2019 Feb;26(1):9–18.
80. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):282–90.

81. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jan 1;195(1):67–77.
82. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):546.
83. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA*. 2021 May 4;325(17):1731.
84. Weerakkody S, Arina P, Glenister J, Cottrell S, Boscaini-Gilroy G, Singer M, et al. Non-invasive respiratory support in the management of acute COVID-19 pneumonia: considerations for clinical practice and priorities for research. *Lancet Respir Med*. 2022 Feb;10(2):199–213.
85. Luján M, Cinesi Gómez C, Peñuelas O, Ferrando C, Heili-Frades SB, Carratalá Perales JM, et al. Multidisciplinary Consensus on the Management of Non-Invasive Respiratory Support in the COVID-19 Patient. *Arch Bronconeumol*. 2024 May;60(5):285–95.
86. Nevola R, Russo A, Scuotto S, Imbriani S, Aprea C, Abitabile M, et al. Non-invasive respiratory support in SARS-CoV-2 related acute respiratory distress syndrome: when is it most appropriate to start treatment? *Respir Res*. 2022 Dec 3;23(1):327.
87. Guan L, Zhou L, Le Grange JM, Zheng Z, Chen R. Non-invasive ventilation in the treatment of early hypoxemic respiratory failure caused by COVID-19: considering nasal CPAP as the first choice. *Crit Care*. 2020 Dec 11;24(1):333.
88. Wendel-Garcia PD, Mas A, González-Isern C, Ferrer R, Máñez R, Masclans JR, et al. Non-invasive oxygenation support in acutely hypoxemic COVID-19 patients admitted to the ICU: a multicenter observational retrospective study. *Crit Care*. 2022 Feb 8;26(1):37.

89. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, Spinelli E, Patel BK, Thille AW, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med.* 2021 Aug 7;47(8):851–66.
90. Prakash J, Bhattacharya PK, Yadav AK, Kumar A, Tudu LC, Prasad K. ROX index as a good predictor of high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2021 Dec;66:102–8.
91. Yau CE, Lee DYX, Vasudevan A, Goh KJ, Wong E, Ho AFW, et al. Performance of the ROX index in predicting high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2023 Aug 21;27(1):320.
92. Vega ML, Dongilli R, Olaizola G, Colaianni N, Sayat MC, Pisani L, et al. COVID-19 Pneumonia and ROX index: Time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU. *Pulmonology.* 2022 Jan;28(1):13–7.
93. Luján M, Gómez CC, Peñuelas O, Ferrando C, Heili-Frades SB, Perales JMC, et al. Multidisciplinary Consensus on the Management of Non-Invasive Respiratory Support in the COVID-19 Patient. *Arch Bronconeumol.* 2024 Mar;
94. Nava S, Schreiber A, Domenighetti G. Noninvasive ventilation for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2011;56(10):1583–8.
95. Teran-Tinedo JR, Gonzalez-Rubio J, Najera A, Lorente-Gonzalez M, Cano-Sanz E, De La Calle-Gil I, et al. Effect of the Early Combination of Continuous Positive Airway Pressure and High-Flow Nasal Cannula on Mortality and Intubation Rates in Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. The DUOCOVID Study. *Arch Bronconeumol.* 2023 May;59(5):288–94.
96. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Arruti E, Torres A, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care.* 2021 Dec 11;25(1):58.

97. Mellado-Artigas R, Mujica LE, Ruiz ML, Ferreyro BL, Angriman F, Arruti E, et al. Predictors of failure with high-flow nasal oxygen therapy in COVID-19 patients with acute respiratory failure: a multicenter observational study. *J Intensive Care*. 2021 Dec 5;9(1):23.
98. Riera J, Barbeta E, Tormos A, Mellado-Artigas R, Ceccato A, Motos A, et al. Effects of intubation timing in patients with COVID-19 throughout the four waves of the pandemic: a matched analysis. *European Respiratory Journal*. 2023 Mar;61(3):2201426.
99. Coudroy R, Frat JP, Ehrmann S, Pène F, Decavèle M, Terzi N, et al. High-flow nasal oxygen alone or alternating with non-invasive ventilation in critically ill immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Jul;10(7):641–9.
100. Oczkowski S, Ergan B, Bos L, Chatwin M, Ferrer M, Gregoretti C, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *European Respiratory Journal*. 2022 Apr;59(4):2101574.
101. Beran A, Srour O, Malhas SE, Mhanna M, Ayesh H, Sajdeya O, et al. High-Flow Nasal Cannula Versus Noninvasive Ventilation in Patients With COVID-19. *Respir Care*. 2022 Sep;67(9):1177–89.
102. Galdeano Lozano M, Alfaro Álvarez JC, Parra Macías N, Salas Campos R, Heili Frades S, Montserrat JM, et al. Effectiveness of Intermediate Respiratory Care Units as an Alternative to Intensive Care Units during the COVID-19 Pandemic in Catalonia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 16;19(10):6034.
103. Heili-Frades S, Carballosa de Miguel M del P, Naya Prieto A, Galdeano Lozano M, Mate García X, Mahillo Fernández I, et al. Análisis de costes y mortalidad de una unidad de cuidados intermedios respiratorios. ¿Es realmente eficiente y segura? *Arch Bronconeumol*. 2019 Dec;55(12):634–41.
104. Thomas R, Abdulateef MM, Godard A. A review of the role of non-invasive ventilation in critical care responses to COVID-19 in low- and middle-income

- countries: lessons learnt from Baghdad. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022 May 2;116(5):386–9.
105. Marín Toni, Aldás I, Galdeano M, Hernández A, Mendiluce L, Chirinos R, et al. Biomarkers of High Flow Therapy Outcome in COVID-19 pneumonia: a single-center prospective study. *medRxiv* [Internet]. 2024 Jan 1;2024.07.13.24310359. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2024/07/14/2024.07.13.24310359.abstract>
106. Menéndez R, Méndez R, Aldás I, Reyes S, Gonzalez-Jimenez P, España PP, et al. Community-Acquired Pneumonia Patients at Risk for Early and Long-term Cardiovascular Events Are Identified by Cardiac Biomarkers. *Chest.* 2019 Dec;156(6):1080–91.
107. Aldás I, Menéndez R, Méndez R, España PP, Almirall J, Boderías L, et al. Eventos cardiovasculares tempranos y tardíos en pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol.* 2020 Sep;56(9):551–8.
108. Marín T, Aldás I, Galdeano M, Mendiluce L, Solis AJ, Alfaya I, et al. Predictors of Non-invasive Respiratory Support Failure in COVID-19 Pneumonia (RUTIROX). Preliminary Results. In: 0202 - Noninvasive ventilatory support. *European Respiratory Society*; 2022. p. 1497.
109. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020 Apr 7;m1328.
110. Topp G, Bouyeya M, Cochran-Caggiano N, Ata A, Torres P, Jacob J, et al. Biomarkers Predictive of Extubation and Survival of COVID-19 Patients. *Cureus.* 2021 Jun 5;
111. Long MB, Howden AJM, Keir HR, Rollings CM, Giam YH, Pembridge T, et al. Extensive acute and sustained changes to neutrophil proteomes post-SARS-CoV-2 infection. *European Respiratory Journal.* 2024 Mar;63(3):2300787.

112. Chi L, Wang S, Wang X, Yang C, Luo J. Predictive value of C-reactive protein for disease severity and survival in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2022 Nov 23;23(6):2001–8.
113. Rathore SS, Oberoi S, Iqbal K, Bhattar K, Benítez-López GA, Nieto-Salazar MA, et al. Prognostic value of novel serum biomarkers, including C-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio, in COVID-19 disease: A meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022 Nov 27;32(6).
114. Nazemi P, SeyedAlinaghi S, Azarnoush A, Mabadi A, Khaneshan AS, Salehi M. Serum C-reactive protein greater than 75 mg/dL as an early available laboratory predictor of severe COVID-19: A systematic review. *Immun Inflamm Dis*. 2023 Dec 28;11(12).
115. Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. *J Intensive Care*. 2022 Jul 8;10(1):32.
116. Schmidt F, Nowak L, Obereisenbuchler F, Hetrodt J, Heiß-Neumann M, Schönlebe A, et al. Predicting the effectiveness of high-flow oxygen therapy in COVID-19 patients: a single-centre observational study. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2022;54(1):12–7.
117. Hirabayashi R, Nagata K, Sato Y, Nakagawa A, Tachikawa R, Kuroda H, et al. Reliability of the respiratory rate and oxygenation index for successful high-flow nasal cannula support in coronavirus disease pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2023 Aug 10;23(1):294.
118. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clin Chim Acta*. 2020 Oct;509:135–8.
119. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):128-136.e4.
120. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer Cell Metabolism: Warburg and Beyond. *Cell*. 2008 Sep;134(5):703–7.

121. Martinez-Outschoorn UE, Prisco M, Ertel A, Tsirigos A, Lin Z, Pavlides S, et al. Ketones and lactate increase cancer cell “stemness,” driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer. *Cell Cycle*. 2011 Apr 15;10(8):1271–86.
122. Zhang T, Chen H, Liang S, Chen D, Zheng C, Zeng C, et al. A Non-Invasive Laboratory Panel as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Thrombotic Microangiopathy: Development and Application in a Chinese Cohort Study. *PLoS One*. 2014 Nov 5;9(11):e111992.
123. Patschan D, Witzke O, Dührsen U, Erbel R, Philipp T, Herget-Rosenthal S. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies—clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006 Jun 1;21(6):1549–54.
124. Yan L, Zhang HT, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell*. 2020 May 14;2(5):283–8.
125. Zeng Z, Yu H, Chen H, Qi W, Chen L, Chen G, et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit Care*. 2020 Dec 27;24(1):525.
126. Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care*. 2020 Dec 30;24(1):188.
127. Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clinica Chimica Acta*. 2020 Oct;509:180–94.
128. Szarpak L, Ruetzler K, Safiejko K, Hampel M, Pruc M, Kanczuga - Koda L, et al. Lactate dehydrogenase level as a COVID-19 severity marker. *Am J Emerg Med*. 2021 Jul;45:638–9.

129. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Géri G, Voiriot G, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Oct 1;202(7):1039–42.
130. Huang J, Wu B, Song J, Wu J. Mechanisms of hyperventilation-induced lung injuries in neonatal rats. *Minerva Pediatrics*. 2021 Mar;73(1).
131. Boehme S, Hartmann EK, Tripp T, Thal SC, David M, Abraham D, et al. PO2 oscillations induce lung injury and inflammation. *Crit Care*. 2019 Dec 27;23(1):102.
132. Bruinooge AJG, Mao R, Gottschalk TH, Srinathan SK, Buduhan G, Tan L, et al. Identifying biomarkers of ventilator induced lung injury during one-lung ventilation surgery: a scoping review. *J Thorac Dis*. 2022 Nov;14(11):4506–20.
133. Sparrow NA, Anwar F, Covarrubias AE, Rajput PS, Rashid MH, Nisson PL, et al. IL-6 Inhibition Reduces Neuronal Injury in a Murine Model of Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021 Oct;65(4):403–12.
134. Chen H, Sun X, Yang X, Hou Y, Yu X, Wang Y, et al. Dexmedetomidine reduces ventilator-induced lung injury (VILI) by inhibiting Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor (NF)- κ B signaling pathway. *Bosn J Basic Med Sci*. 2018 May 20;18(2):162–9.
135. Piastra M, Pizza A, Gaddi S, Luca E, Genovese O, Picconi E, et al. Dexmedetomidine is effective and safe during NIV in infants and young children with acute respiratory failure. *BMC Pediatr*. 2018 Dec 25;18(1):282.
136. Akhtar MH, Haleem S, Tauheed N, Khan D. Dexmedetomidine as Conduit for Non-Invasive Ventilation (NIV) Compliance in COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients in Intensive Care Unit (ICU) Setting: Case Series. *Cureus*. 2023 Jan 19;
137. Altinkaya Çavuş M, Gökbulut Bektaş S, Turan S. Comparison of clinical safety and efficacy of dexmedetomidine, remifentanyl, and propofol in patients who cannot tolerate non-invasive mechanical ventilation: A prospective, randomized, cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 30;9.


138. Marín T, Galdeano M, Díaz López JM. Flow Wave Interpretation of High-Flow Nasal Cannula. *Open Respiratory Archives*. 2022 Jan;4(1):100147.

Annex

10. ANNEX

10.1. COMUNICACIÓ ORAL PUBLICADA A REVISTA INDEXADA JCR


Marín T, Aldás I, Galdeano M, Mendiluce L, Solís AJ, Alfaya I, et al. Predictors of Non-invasive Respiratory Support Failure in COVID-19 Pneumonia (RUTIROX). Preliminary Results. In: 0202 - Noninvasive ventilatory support. European Respiratory Society; 2022. 60: Suppl. 66 .p. 1497.



EUROPEAN RESPIRATORY journal
FLAGSHIP SCIENTIFIC JOURNAL OF ERS

[Advanced Search](#)

Home
Current issue
ERJ Early View
Past issues
ERS Guidelines
Authors/reviewers
Alerts
Subscriptions



Predictors of Non-invasive Respiratory Support Failure in COVID-19 Pneumonia (RUTIROX). Preliminary Results

T Marín, I Aldás, M Galdeano, L Mendiluce, A J Solís, I Alfaya, A Martín, M Perpiñan, J Abad, A Rosell
European Respiratory Journal 2022 60: 1497; DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.1497

Article
Figures & Data
Info & Metrics

Abstract

The RUTIROX clinical trial aims to determine clinical predictors of respiratory failure using high-flow nasal cannula (HFNC) for acute respiratory failure (ARF) P/F ratio <200 due to COVID-19 pneumonia. Study protocol includes a change to NIV after HFNC failure, prior to endotracheal intubation (ETI). Local ethics committee approval NCT05094661.

Methods: Interventional randomized study in PICU during Mar-Nov 21. In supine position HFNC was started at 60l/min FiO₂ 0.9, ABG and analysis were controlled. If respiratory failure (defined as RR>30 or Sat<92% or P/F<80) occurred, participants were randomized to CPAP/BPAP. At day 28 ETI and death were evaluated. Statistical analysis SPSS. Chi-square tests, U-Mann Whitney and ROC analysis.

Results: n=128 63% Men. Mean age 62. Mean P/F 164. 49% required NIV (28 CPAP/35 BIPAP). 21.9% required ETI. Mortality 9.3%. Advanced age, diabetes, neoplasia, low P/F ratio, low pO₂ and high initial LDH value, were significantly more frequent in HFNC failure group (p-value <0.05). Area Under the ROC curve (AUC) of initial LDH is 0,65 (level of 300 U/L) and LDH at 48h 0,67. AUC of P/F is 0,69 for survival. No differences were found between NIV groups.

Vol 60 Issue suppl 66 Table of Contents

[Table of Contents](#)
[Index by author](#)

[Email](#) [Request Permissions](#)
[Citation Tools](#) [Share](#)

Jump To

- [Article](#)
- [Figures & Data](#)
- [Info & Metrics](#)

[Post](#) [Me gusta 0](#)

More in this TOC Section

Related Articles

No related articles found.

[Google Scholar](#)

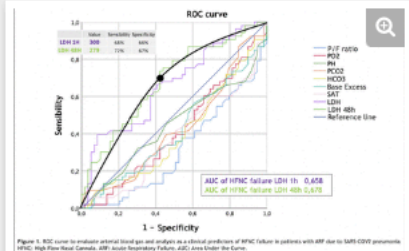


Figure 1. ROC curve to evaluate potential blood gas and analysis as clinical predictors of HFNC failure in patients with ARF due to SARS-CoV-2 pneumonia. HFNC: High Flow Nasal Cannula; ARF: Acute Respiratory Failure; AUC: Area Under the Curve.

[Download figure](#) | [Open in new tab](#) | [Download powerpoint](#)

Conclusions: Older age, higher degree of ARF and high LDH value are factors associated with HFNC failure.

Despite presenting high intragroup failure frequency values, ETI rate and mortality rate were lower than those reported in other series.

Acute respiratory failure
ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)
Covid-19

Footnotes

Cite this article as *Eur Respir J* 2022; 60: Suppl. 66, 1497.

This article was presented at the 2022 ERS International Congress, in session "-".

This is an ERS International Congress abstract. No full-text version is available. Further material to accompany this abstract may be available at www.ers-education.org (ERS member access only).

Copyright ©the authors 2022