

Universidad de Huelva

Departamento de Ciencias Integradas



Factores predictivos de fracaso de la ventilación mecánica no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda en paciente con neumonía por COVID19 ingresado en Unidad de Cuidados Intensivos

**Memoria para optar al grado de doctor
presentada por:**

Alejandro Álvarez Macías

Fecha de lectura: 11 de octubre de 2024

Bajo la dirección de los doctores:

Juan Gómez Salgado

Alejandro Úbeda Iglesias

Huelva, 2024





**Universidad
de Huelva**

Escuela de Doctorado
Doctorado en Ciencias de la Salud

**Factores predictivos de fracaso
de la ventilaciónn mecánica
no invasiva en la insuficiencia
respiratoria aguda en paciente con
neumonía por COVID19 ingresado
en Unidad de
Cuidados Intensivos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

Alejandro Álvarez Macías

DIRECTORES DE TESIS

Dr. Juan Gómez Salgado
Dr. Alejandro Úbeda Iglesias

2024

“HAY UN PRECEPTO BAJO EL CUAL HE VIVIDO:
PREPÁRATE PARA LO PEOR, ESPERA LO MEJOR Y
ACEPTA LO QUE VENGA”. *HANNAH ARENDT*



DEDICATORIA

A TODOS LOS COMPAÑEROS SANITARIOS QUE EN
LOS MOMENTOS MÁS DIFÍCILES DE LA PANDEMIA
MANTUVIERON LA ALEGRÍA Y EL AMOR POR SU
TRABAJO.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mis directores de tesis.

Agradecer a Juan por su enorme implicación, dedicación y paciencia durante todo el proceso, por su capacidad de guiar con gran entrega y sencillez.

Alejandro, porque más allá de su aportación analítica en la tesis, ha sido mi mentor en la medicina intensiva, por todos los años de aprendizaje a su lado.

En segundo lugar, me gustaría agradecer a mi familia.

A mi Madre pilar fundamental, por su entrega, por sus consejos, por sus aportaciones y por ser un ejemplo de perseverancia en la investigación y en el trabajo.

A mi Padre por ser el mayor ejemplo de excelencia y pasión por el trabajo.

A mi mujer e hijos, por ser mi inspiración para convertirme en mi mejor versión cada día.

A mis hermanos por guiarme personal y profesionalmente, por apoyarme incondicionalmente siempre en todas mis decisiones.

Por último, a mis compañeros de trabajo, a toda la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Punta Europa, por ser capaces en los momentos adversos de trabajar siempre con una sonrisa.

RESUMEN

Título

Factores predictivos de fracaso de la ventilación mecánica no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda en paciente COVID-19 con neumonía que requiere ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.

Introducción

La enfermedad por COVID-19 ha supuesto un reto multidisciplinar y en especial para los profesionales de las unidades de cuidados intensivos. A la hora de realizar el abordaje de estos enfermos en situación crítica la elección del tipo de soporte ventilatorio juega un papel fundamental. El uso de la terapia con ventilación mecánica no invasiva aporta ventajas respecto a la invasiva a la hora de manejar a estos pacientes, principalmente secundarias a no ser necesaria la inducción anestésica y la sedación continua de la modalidad invasiva.

Por tanto, aunque las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) se han enfrentado a importantes desafíos, también se han logrado avances significativos gracias a la rápida generación de evidencias científicas y su consecuente divulgación. Esta colaboración ha facilitado la identificación de tratamientos y terapias efectivas, el desarrollo de mejores prácticas para el manejo de pacientes crítico. Mas aún, a medida que la pandemia ha evolucionado, ha ido mejorando el control sobre ella y las UCI han seguido y siguen adaptándose a los distintos cambios causados por esta crisis mundial.

En este desafío de la medicina intensiva por tratar eficientemente a los pacientes con síndrome respiratorio agudo severo por COVID-19 que necesitan soporte ventilatorio, uno de los aspectos primordiales es conocer el pronóstico asociado al cuadro clínico para así poder identificar qué factores influyen en el éxito o fracaso de dicha terapia. La hipótesis principal es que la presencia de determinados factores de riesgo, así como la respuesta inicial en parámetros respiratorios y clínicos generan un impacto en los pacientes y en su pronóstico. En concreto, los pacientes se han caracterizado por tener factores de riesgo como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas o cáncer.

Con respecto a la obesidad, se ha identificado como factor de gravedad que provoca un curso clínico más severo y mayores complicaciones, en concreto, se asocia con una disfunción ventilatoria). La obesidad a su vez altera el sistema equilibrado de adipocitos y células inmunitarias, con la consiguiente alteración del sistema inmunitario, asociándose también a mayor complicaciones y mayor mortalidad.

En consecuencia, el determinar qué factores se asocian a un peor pronóstico reviste suma importancia en el desempeño clínico de los profesionales de la Medicina Intensiva ya que puede contribuir en la toma de decisiones y la redistribución de recursos más eficientes, de igual manera el determinar qué factores se asocian a un fracaso de la ventilación mecánica nos puede permitir anticiparnos en la elección de soporte ventilatorio más idóneo para cada paciente.

Objetivos

Por ello, en esta cohorte retrospectiva el objetivo principal ha sido identificar qué factores predictivos están asociados al fracaso de la terapia con ventilación mecánica no invasiva. De manera específica ha interesado analizar qué factores, comorbilidades y sobreinfecciones se asociaron a una mayor mortalidad, también se ha investigado, el impacto de la obesidad, medida como $IMC \geq 30$, en el pronóstico y mortalidad de estos pacientes, así como la utilidad de la escala HACOR para predecir la mortalidad y el fracaso de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) durante la estancia en UCI y con ello, poder establecer un modelo predictivo de éxito o fracaso de la VMNI.

Material y Método

Para ello se ha realizado un estudio observacional de cohorte retrospectivo multicéntrico, incluyendo a 482 pacientes >18 años ingresados por fracaso respiratorio agudo secundario a neumonía grave por SARS-CoV-2 en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de tres hospitales nacionales.

Resultados/Discusión

Se ha identificado que en la situación inicial al ingreso en UCI de los pacientes en los que fracasó la VMNI, existía una mayor $PaCO_2$ (46.3 vs. 35.9 mmHg, $p < .001$), FiO_2 (100% vs. 65%, $p < .001$), frecuencia cardíaca (95 vs. 76 latidos/minuto, $p < .001$) y frecuencia respiratoria (32 vs. 28 respiraciones/minuto, $p = .065$), así como un menor pH (7.39 vs. 7.45, $p < .001$), presión arterial diastólica (64.5 vs. 71.1 mmHg, $p = .018$) y presión arterial media (87 vs. 93.9 mmHg, $p = .048$). Igualmente, la puntuación en la escala SOFA fue mayor en los pacientes en los que fracasó la VMNI (7 vs. 4, $p < .001$), así como algunos reactantes de fase aguda como los leucocitos (10.69 vs. 8.19 $\times 10^3/\mu L$, $p = .001$) y los neutrófilos (8.77 vs. 6.59 $10^3/\mu L$, $p < .001$). La puntuación

en la escala HACOR fue mayor en los pacientes en los que fracasó la VMNI (8 vs. 6, $p<.001$). Otras variables analíticas, como la creatinina (0.70 vs. 0.84 mg/dL, $p=.034$), el lactato (1.5 vs. 1.9 mmol/L, $p=.057$) y la albúmina (3.17 vs. 3.57 g/dL, $p=.026$) fueron menores en los pacientes con fracaso de la VMNI.

Posteriormente se relacionaron directamente con el fracaso de la VMNI con un valor de $p<0.1$; la PaCO_2 (OR 1.10), el bicarbonato (OR 1.14), la FiO_2 (OR 1.05), la frecuencia cardíaca (OR 1.04), la frecuencia respiratoria (OR 1.04), los leucocitos (OR 1.14), los neutrófilos (OR 1.16), la LDH (OR 1.002) y la puntuación en la escala SOFA (OR 2.09). No obstante, el antecedente de enfermedad renal crónica (OR 0.14), la PAM (OR 0.98), la PAD (0.97), la creatinina (OR 0.40) y la albúmina (OR 0.05) se relacionaron inversamente (de manera negativa) con el fracaso de la VMNI.

Con respecto al modelo de regresión multivariante se identificó una relación directa con la PaCO_2 (OR 1.17), FiO_2 (OR 1.04), FC (ORa 1.04), los leucocitos (OR 1.20) y la puntuación en escala SOFA (OR 2.00), mientras que la PAM (OR 0.95) presentó una relación inversa con el fracaso de la VMNI.

Dentro de las escalas usadas para predecir el fracaso de la VMNI la escala HACOR es la de uso más generalizado. Por tanto, ha sido objeto de esta tesis el evaluar su utilidad en pacientes con enfermedad por COVID19 que ingresaron en UCI. Se utilizó como punto de corte el valor de HACOR >5 para predecir el fracaso de la VMNI, obteniendo una sensibilidad de 84,2% (IC 95% 60-96,6%), una especificidad de 62,1% (IC 95% 49,3-73,8%), así como, un valor predictivo positivo de 67,8% (IC 95% 59,4-75,2%) y un valor predictivo negativo de 80,6% (IC 95% 59,1-92,3%). se aplicó la función coordinada que permite encontrar el valor de la variable que al ser usado como punto de corte para discriminar entre fracaso y no fracaso de la VMNI, maximiza la sensibilidad y especificidad obteniendo un punto de corte en HACOR $>6,5$. Al modificar el punto de corte para la escala HACOR, mejoraron la especificidad y el VPP, éste último hasta el 72.9%.

Otro objetivo secundario de este estudio fue evaluar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con neumonía grave por COVID19 ingresados en UCI. Se incluyeron 480 pacientes; 335 hombres (69.5%) y 145 mujeres con una edad media de 61.94 ± 12.75 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA (51,04%), obesidad (23,44%), diabetes mellitus (23,44%), enfermedad metabólica no diabetes (21,16%), insuficiencia cardíaca crónica (18,05%), EPOC (11,62%) y enfermedad renal crónica (10,16%).

En lo referido a la mortalidad según las características clínico-epidemiológicas, en este estudio, los pacientes con neumonía por COVID-19 ingresados en UCI que

sobreviven, son en mayor porcentaje hombres con edad promedio de 61.94 ± 12.75 años, lo cual es considerado alto. Además, se reporta que las comorbilidades más frecuentes con mayor asociación a la mortalidad son la hipertensión arterial, la obesidad, la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca crónica, la EPOC y la enfermedad renal crónica.

El análisis multivariante ha mostrado que los factores independientes asociados a una mayor mortalidad fueron el uso de VMNI al ingreso en UCI, la presencia de diabetes mellitus como enfermedad previa, así como el tiempo transcurrido desde que el paciente ingresa en el hospital y se inicia la VMNI.

Las sobreinfecciones y otras complicaciones infecciosas en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 con VMNI juegan un papel fundamental a la hora del pronóstico de estos pacientes por lo que se ha considerado oportunos analizarlos identificando los focos infecciosos más frecuentes el pulmonar (16.60%), torrente sanguíneo (7.68%) y genitourinario (7.05%).

La terapia con oxigenoterapia nasal de alto flujo al ser otras de las terapias respiratorias más usadas en estos pacientes sobre todo en el momento inicial, se ha evaluado de igual manera su utilidad. De los 327 pacientes con ONAF al ingreso en UCI, 113 requirieron intubación orotraqueal (IOT) y conexión a VMI. Esto supone una tasa de fracaso de ONAF del 34.5%. se realizó la comparación entre los pacientes con ONAF que fracasan con los que no fracasan, durante el total de su estancia en UCI, es decir, hasta su alta o fallecimiento. En este sentido, destaca una mayor necesidad de FiO_2 (70% vs. 60%, $p<.001$) en los pacientes en los que fracasó la terapia con ONAF, así como una menor PaO_2 (63.1 vs. 73.3 mmHg, $p<.001$), SatO_2 (91% vs. 94%, $p<.001$) y PAFI (99.3 vs. 128.7, $p=.001$); todos ellos compatibles con peor situación respiratoria. Paralelamente, estos pacientes en los cuales fracasó la ONAF presentaron mayor mortalidad hospitalaria (39.8% vs. 8.9%, $p<.001$) y mayor mortalidad a 90 días (40.7% vs. 9.8%, $p<.001$).

Por último, se ha tratado de relacionar la influencia de la obesidad, definida por un $\text{IMC} >30$, pero en nuestra selección de pacientes no presentaron mayor mortalidad hospitalaria ni en el año posterior al alta. Igualmente, la obesidad no se asoció a una mayor tasa de fracaso de la VMNI ni a una mayor estancia.

Conclusiones

El incremento de la presión arterial de CO_2 y la frecuencia cardíaca, la necesidad de FiO_2 altas, el aumento de leucocitos en sangre y la puntuación de la escala SOFA se relacionan directamente con un incremento en la tasa de fracaso de la VMNI, mientras que el incremento de la presión arterial media se comporta como factor protector de dicho fracaso. El fracaso de la VMNI empeora el pronóstico y la mortalidad.

Los factores predictores de mortalidad fueron la presencia previa de diabetes mellitus, el tiempo desde el ingreso en el hospital y el inicio de la VMI, los niveles de PCR al ingreso en UCI, la creatinina el día 3 en UCI y el valor de la PAFI el día 3 en UCI

Prospectiva

Esta tesis doctoral aborda cuestiones esenciales que pueden influir en la selección de la terapia ventilatoria en los pacientes con COVID-19. Proporcionando e identificando factores que se relacionan al fracaso de las terapias ventilatorias no invasivas pudiendo influir en las decisiones clínicas y mejorando el pronóstico de estos pacientes.

La elaboración de dicho modelo predictivo permitiría la detección precoz de pacientes con alta probabilidad de fracaso, de manera que se puedan redirigir los recursos de forma más eficiente, equitativa y sostenible, así como, prevenir las complicaciones y disminuir la mortalidad.

En este sentido, podría ser oportuno desarrollar estudios empíricos depurados que empleen una metodología de muestreo aleatorizado y controlado.

Palabras claves:

COVID-19.

Insuficiencia respiratoria aguda.

Factores predictivos.

Ventilación mecánica no invasiva.

Cuidados críticos.

Mortalidad.

Obesidad.



ABSTRACT

Title

Predictive factors of failure of non-Invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia admitted to the Intensive Care Unit.

Background

The COVID-19 disease has posed a multidisciplinary challenge, especially for professionals in intensive care units. When approaching these critically ill patients, the choice of the type of ventilatory support plays a fundamental role. The use of non-invasive mechanical ventilation therapy offers advantages over invasive methods in managing these patients, mainly because it does not require anesthetic induction and continuous sedation as invasive methods do.

Therefore, although Intensive Care Units (ICUs) have faced significant challenges, they have also achieved substantial progress thanks to the rapid generation of scientific evidence and its subsequent dissemination. This collaboration has facilitated the identification of effective treatments and therapies, the development of better practices for managing critically ill patients. Moreover, as the pandemic has evolved, control over it has improved, and ICUs have continued to adapt to the various changes caused by this global crisis.

In this intensive medicine challenge to efficiently treat patients with severe acute respiratory syndrome due to COVID-19 who need ventilatory support, one of the primary aspects is to know the prognosis associated with the clinical picture to identify which factors influence the success or failure of such therapy. The main hypothesis is that the presence of certain risk factors, as well as the initial response in respiratory and clinical parameters, have an impact on patients and their prognosis. Specifically, patients have been characterized by having risk factors such as hypertension, cardiovascular diseases, diabetes, chronic respiratory diseases, or cancer.

Regarding obesity, it has been identified as a severity factor that causes a more severe clinical course and greater complications. Specifically, it is associated with ventilatory dysfunction. Obesity, in turn, alters the balanced system of adipocytes and

immune cells, consequently disrupting the immune system, which is also associated with greater complications and higher mortality.

Therefore, determining which factors are associated with a worse prognosis is extremely important in the clinical performance of Intensive Care Medicine professionals as it can contribute to decision-making and more efficient resource redistribution. Similarly, determining which factors are associated with mechanical ventilation failure can allow us to anticipate the choice of the most suitable ventilatory support for each patient.

Objectives

Therefore, in this retrospective cohort, the main objective has been to identify which predictive factors are associated with the failure of non-invasive mechanical ventilation therapy. Specifically, it has been of interest to analyze which factors, comorbidities, and superinfections were associated with higher mortality. Additionally, the impact of obesity, measured as $BMI \geq 30$, on the prognosis and mortality of these patients has been investigated, as well as the usefulness of the HACOR scale in predicting mortality and the failure of non-invasive mechanical ventilation (NIMV) during ICU stay. This aims to establish a predictive model of the success or failure of NIMV.

Methodology:

A retrospective multicenter cohort observational study was conducted, including 482 patients admitted for acute respiratory failure secondary to severe SARS-CoV-2 pneumonia in the ICUs of three national hospitals.

Results/Discussion

It has been identified that, at the initial ICU admission of patients in whom NIMV failed, there was a higher PaCO₂ (46.3 vs. 35.9 mmHg, $p < .001$), FiO₂ (100% vs. 65%, $p < .001$), heart rate (95 vs. 76 beats/minute, $p < .001$), and respiratory rate (32 vs. 28 breaths/minute, $p = .065$), as well as a lower pH (7.39 vs. 7.45, $p < .001$), diastolic blood pressure (64.5 vs. 71.1 mmHg, $p = .018$), and mean arterial pressure (87 vs. 93.9 mmHg, $p = .048$). Likewise, the SOFA score was higher in patients in whom NIMV failed (7 vs. 4, $p < .001$), as were some acute-phase reactants such as leukocytes (10.69 vs. $8.19 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = .001$) and neutrophils (8.77 vs. $6.59 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p < .001$). The HACOR score was higher in patients in whom NIMV failed (8 vs. 6, $p < .001$). Other analytical variables, such as creatinine (0.70 vs. 0.84 mg/dL, $p = .034$), lactate (1.5 vs. 1.9 mmol/L, $p = .057$), and albumin (3.17 vs. 3.57 g/dL, $p = .026$), were lower in patients with NIMV failure.

Subsequently, the variables directly related to NIMV failure with a p-value <0.1 were PaCO₂ (OR 1.10), bicarbonate (OR 1.14), FiO₂ (OR 1.05), heart rate (OR 1.04), respiratory rate (OR 1.04), leukocytes (OR 1.14), neutrophils (OR 1.16), LDH (OR 1.002), and SOFA score (OR 2.09). However, a history of chronic kidney disease (OR 0.14), MAP (OR 0.98), DAP (0.97), creatinine (OR 0.40), and albumin (OR 0.05) were inversely related (negatively) to NIMV failure.

In the multivariate regression model, a direct relationship was identified with PaCO₂ (OR 1.17), FiO₂ (OR 1.04), heart rate (adjusted OR 1.04), leukocytes (OR 1.20), and SOFA score (OR 2.00), while MAP (OR 0.95) presented an inverse relationship with NIMV failure.

Among the scales used to predict NIMV failure, the HACOR scale is the most widely used. Therefore, this thesis aimed to evaluate its usefulness in patients with COVID-19 disease admitted to ICU. A HACOR value >5 was used as a cutoff point to predict NIMV failure, obtaining a sensitivity of 84.2% (95% CI 60-96.6%), a specificity of 62.1% (95% CI 49.3-73.8%), a positive predictive value of 67.8% (95% CI 59.4-75.2%), and a negative predictive value of 80.6% (95% CI 59.1-92.3%). The coordinated function was applied to find the value of the variable that, when used as a cutoff point to discriminate between NIMV failure and success, maximizes sensitivity and specificity, obtaining a cutoff point of HACOR > 6.5. By modifying the cutoff point for the HACOR scale, specificity and positive predictive value improved, the latter to 72.9%.

Another secondary objective of this study was to evaluate the clinical-epidemiological characteristics of patients with severe COVID-19 pneumonia admitted to ICU. A total of 480 patients were included; 335 men (69.5%) and 145 women, with a mean age of 61.94 ± 12.75 years. The most frequent comorbidities were hypertension (51.04%), obesity (23.44%), diabetes mellitus (23.44%), non-diabetic metabolic disease (21.16%), chronic heart failure (18.05%), COPD (11.62%), and chronic kidney disease (10.16%).

Regarding mortality based on clinical-epidemiological characteristics, in this study, ICU-admitted COVID-19 pneumonia patients who survive are mostly men with an average age of 61.94 ± 12.75 years, which is considered high. Additionally, the most frequently reported comorbidities with the highest association with mortality are hypertension, obesity, diabetes mellitus, chronic heart failure, COPD, and chronic kidney disease.

Multivariate analysis has shown that independent factors associated with higher mortality were the use of NIMV at ICU admission, the presence of diabetes mellitus as a pre-existing condition, and the time elapsed from hospital admission to NIMV initiation.

Superinfections and other infectious complications in patients with SARS-CoV-2 pneumonia on NIMV play a crucial role in their prognosis, making it pertinent to analyze them by identifying the most frequent infectious foci, such as pulmonary (16.60%), bloodstream (7.68%), and genitourinary (7.05%).

High-flow nasal oxygen therapy, being another widely used respiratory therapy in these patients, especially initially, has also been evaluated for its usefulness. Of the 327 patients with HFNO at ICU admission, 113 required orotracheal intubation (OTI) and connection to IMV. This represents an HFNO failure rate of 34.5%. A comparison was made between patients with HFNO who failed and those who did not fail during their total ICU stay, up to their discharge or death. In this regard, a higher need for FiO₂ (70% vs. 60%, $p < .001$) was noted in patients in whom HFNO therapy failed, as well as lower PaO₂ (63.1 vs. 73.3 mmHg, $p < .001$), SatO₂ (91% vs. 94%, $p < .001$), and PaFi (99.3 vs. 128.7, $p = .001$), all compatible with a worse respiratory situation. Concurrently, these patients in whom HFNO failed had higher hospital mortality (39.8% vs. 8.9%, $p < .001$) and higher 90-day mortality (40.7% vs. 9.8%, $p < .001$).

Finally, the influence of obesity, defined by a BMI > 30 , was examined, but in our patient selection, it was not associated with higher hospital mortality nor with higher mortality in the year following discharge. Similarly, obesity was not associated with a higher rate of NIMV failure or longer stay.

Conclusions

The increase in arterial CO₂ pressure and heart rate, the need for high FiO₂, the increase in blood leukocytes, and the SOFA scale score are directly related to an increase in the rate of NIMV failure, while the increase in mean arterial pressure acts as a protective factor against such failure. NIMV failure worsens prognosis and mortality.

The predictors of mortality were the prior presence of diabetes mellitus, the time from hospital admission to IMV initiation, CRP levels at ICU admission, creatinine levels on day 3 in ICU, and PaFi values on day 3 in ICU.

Prospective

This doctoral thesis addresses essential issues that may influence the selection of ventilatory therapy in patients with COVID-19. By providing and identifying factors related to the failure of non-invasive ventilatory therapies, it may influence clinical decisions and improve the prognosis of these patients.

The development of this predictive model would allow for the early detection of patients with a high probability of failure, enabling the redirection of resources

more efficiently, equitably, and sustainably, as well as preventing complications and reducing mortality.

In this regard, it may be appropriate to develop refined empirical studies that employ a randomized and controlled sampling methodology.

Keywords:

COVID-19

Acute respiratory distress syndrome.

Ventilation Noninvasive.

Critical Care.

Mortality.

Obesity.

Pronosis Noninvasive Ventilation.

Predictive factors.



GLOSARIO DE SIGLAS, ACRONIMO Y NOMENCLATURAS

ACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2
AINEs	Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroides
ALT	Alanina aminotransferasa
APACHE II	<i>Acute physiology and chronic health evaluation II</i>
ARAI	<i>Antagonistas de los receptores de la angiotensina 2</i>
AST	aspartato aminotransferasa
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AUROC	Area under the receiver operator characteristic curve
AUC	Área bajo la curva
BIPAP	<i>Biphasic positive airway pressure</i>
CEPI	Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias
CFS	Correlation-based feature subset selection
CPK.	Creatinin quinasa
CMBD	Conjunto mínimo base de datos
CM-MB	Fracción MB de la creatinin-quinasa
CO ₂	Dióxido de Carbono
COVAX	Covid-19 Vaccines Global Access
COVID-19	Enfermedad por el coronavirus 2019
CPAP	Presión positiva continua en vía aérea
CURB-65	Herramienta de predicción para evaluar la gravedad de la neumonía
DM	Diabetes Mellitus
DS	Desviación estándar
DT	Desviación típica
EAP	Edema agudo de pulmón
EE. UU	Estados Unidos
EMA	Agencia Europea del medicamento
EPAP	Presión positiva espiratoria en vía aérea
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EPP	Equipos de Protección Personal
ERC	Enfermedad renal crónica
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ETV	Enfermedad tromboembólica venosa
Fc	Fracción constante de las inmunoglobulinas
FEV1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FiO ₂	Fracción de oxígeno inspirado
FVC	Capacidad vital forzada

GOF	<i>Goodness of fit</i>
GCS	Glasgow Coma Scale
HACOR	Escala predictiva de fracaso de la ventilación mecánica no invasiva
HFNC	<i>High Flow Nasal Cannula</i>
H1N1	Infección gripal causada Influenzavirus A.
HCO ₂	Bicarbonato
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	Hipertensión arterial
IA	Inteligencia Artificial
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IECA	Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa
IMC	Índice masa corporal
IOT	Intubación orotraqueal
ISARIC 4C	<i>International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium 4C Mortality Score for COVID-19. Predicts in-hospital mortality in patients admitted with COVID-19.</i>
IPAP	Presión positiva inspiratoria en vía aérea.
Iv	Intravenoso
LDH	Lactato Deshidrogenasa
MERS-Cov	Middle east respiratory syndrome coronavirus
MeSH	Medical subject headings
ml.	Mililitro
mmHg.	Milímetros de mercurio
NAVM	Neumonía asociada a ventilación mecánica
NIPPV	<i>Non-invasive positive pressure ventilation (ventilación no invasiva)</i>
NPPV	<i>Noninvasive positive pressure ventilation</i>
OMS	Organización mundial de la salud
ONAF	Oxigenoterapia nasal de alto flujo
O ₂	Oxígeno.
OR	Odds Ratio
PaCO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono
PAD	Presión arterial diastólica
PAFI	Índices de oxigenación. Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO ₂ / FIO ₂).
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa de ARN

PCT	Procalcitonina
PIB	Producto Interior Bruto
PEEP	Presión espiratoria positiva al final
PS	Presión de soporte
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROX	Frecuencia respiratoria y oxigenación
SAHS	Síndrome de Apnea-Hipo-apnea del Sueño
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SARI	<i>Clinical management of severe acute respiratory infection</i>
SARS-Cov	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SatO ₂	Saturación de oxígeno
SAS	Servicio andaluz de salud
SEMICYUC	Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto
SNC	Sistema nervioso central
SOFA	<i>Sequential organ failure assesment index Score</i>
SSC	<i>Surviving Sepsis Campaign</i>
SpO ₂	Saturación parcial de O ₂
TnI	Troponina I
Trigger	Sensibilidad inspiratoria (esfuerzo del paciente para abrir la válvula inspiratoria del ventilador para que le suministre flujo inspiratorio)
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
V/Q	Ventilación/perfusión
WHO	World Health Organisation
WOS	Web of Science

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fases o periodos de la pandemia por COVID-19

Tabla 2. Fases de la infección por SARS-CoV-2 según Tsang HF

Tabla 3. Contraindicaciones de la ventilación mecánica no invasiva

Tabla 4. Estructura de la búsqueda bibliográfica según formato PICOT

Tabla 5. Estrategias de búsqueda usadas en PubMed

Tabla 6. Descripción de las variables del estudio

Figura 7. Sobreinfecciones: Focos complicaciones y agentes causales

Tabla 8. Fracaso de ONAF vs no fracaso en el día 3 de estancia UCI

Tabla 9. Fracaso ONAF vs. no fracaso de ONAF (final de estancia en UCI)

Tabla 10. Mortalidad según IMC

Tabla 11. Variables Fracaso vs éxito VMNI

Figura 12. Comparación de puntos de corte para la escala HACOR

Figura 13. Factores y comorbilidades relacionados con la mortalidad

Tabla 14. Mortalidad según parámetros clínicos

Tabla 15. Parámetros relacionados con la mortalidad al inicio VMNI

Tabla 16: Parámetros relacionados con la mortalidad al tercer día en UCI

Tabla 17. Factores predictores de mortalidad

Tabla 18. VMNI éxito vs. Fracaso

Tabla 19. Parámetros clínicos pacientes con fracaso de la VMNI

Tabla 20. Parámetros de éxito y fracaso de la VMNI

Tabla 21. Probabilidad de fracaso de la VMNI

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Profesionales de cuidados intensivos pandemia por COVID-19
- Figura 2. Equipo de protección personal pandemia por COVID-19
- Figura 3. Modalidad de soporte de oxigenoterapia
- Figura 4. Efectos de la VMNI en el sistema respiratorio
- Figura 5. Ventilación fisiológica vs. Ventilación Mecánica
- Figura 6. Diferencias y similitudes entre CPAP y BiPAP
- Figura 7. Tipos de interfaz para la VMNI
- Figura 8. VMNI mediante mascarilla oronasal
- Figura 9. VMNI mascarilla oronasal
- Figura 10. VMNI en insuficiencia respiratoria aguda (IRA)
- Figura 11. Entrenamiento para manejo de la VMNI (Dominica 2021)
- Figura 12. Entrenamiento para manejo de la VMNI (Dominica 2021)
- Figura 13. Diagrama de flujo literatura científica
- Figura 14. Comorbilidades más prevalentes pacientes COVID-19
- Figura 15. Tratamientos más frecuentes en pacientes con COVID-19
- Figura 16. Puntuación de la escala HACOR y fracaso de la VMNI
- Figura 17. Curva ROC y AUCROC para HACOR > 5
- Figura 18. Curva ROC. Mortalidad pacientes COVID-19 ingresados en UCI
- Figura 19. Distribución de PaCO₂ en función del fracaso
- Figura 20. PAM en función del fracaso VMNI
- Figura 21 Distribución de leucocitos en función del fracaso
- Figura 22. SOFA en función del fracaso VMNI
- Figura 23 Distribución de FiO₂ en función del fracaso
- Figura 24. Frecuencia cardíaca en función del fracaso VMNI
- Figura 25. Curva ROC del modelo de regresión logística

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	22
1.1.	Generalidades sobre el COVID-19	22
1.1.1.	Contexto general de la pandemia de Covid	22
1.1.2.	Impacto en los sistemas de salud.....	23
1.1.3.	Repercusiones en las Unidades de Cuidados Intensivos.....	25
1.1.4.	Fisiopatología del COVID-19.....	27
1.1.5.	Necesidad de tratamiento de soporte ventilatorio	29
1.2.	Antecedentes y estado actual de la ventilación mecánica no invasiva	29
1.2.1.	Definición de ventilación mecánica no invasiva	29
1.2.2.	Tipos de ventilación mecánica no invasiva.....	32
1.2.3.	Interfaces para la ventilación mecánica no invasiva	34
1.2.4.	Indicaciones de la ventilación mecánica no invasiva	37
1.2.5.	Ventilación mecánica no invasiva en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda	38
1.2.6.	Ventilación mecánica no invasiva en pandemias previas	40
1.2.7.	Estudios y ensayos clínicos que evalúan el uso de VMNI en con COVID-19: una revisión de los estudios más relevantes	41
1.2.8.	Pautas internacionales para el uso de la VMNI en pacientes COVID-19.....	47
1.3.	Factores predictores de éxito en el uso de VMNI en pacientes con COVID-19	49
1.3.1.	Factores pronósticos a nivel técnicos y asistencial.....	49
1.3.2.	Factores pronósticos relacionados con la evolución clínica.....	50
1.3.3.	Influencia de la obesidad en el pronóstico y mortalidad por COVID-19.....	51

1.3.4.	Influencia del perfil clínico y epidemiológico en el pronóstico y mortalidad por COVID-19.....	52
1.3.5.	Herramientas de predicción y escalas de gravedad en pacientes COVID-19	54
1.3.6.	Modelos predictivos para la efectividad de la VMNI	56
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	58
2.1.	Hipótesis.....	58
2.2.	Objetivos	59
2.2.1.	Objetivo general.....	59
2.2.2.	Objetivos específicos	59
3.	MATERIAL Y MÉTODO	59
3.1.	Fundamentación científica.....	59
3.2.	Diseño del estudio	62
3.3.	Población en estudio	62
3.4.	Procedimiento	63
3.5.	Variables registradas.....	64
3.6.	Análisis estadístico.....	66
3.7.	Criterios éticos	66
4.	RESULTADOS.....	67
4.1.	Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 ingresados en UCI	67
4.2.	Sobreinfecciones y otras complicaciones infecciosas en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 con VMNI.....	69
4.3.	Utilidad de la ONAF en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 ingresados en UCI.....	71
4.4.	Impacto de la Obesidad en el pronóstico de los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 ingresados en UCI.....	73

4.5.	Utilidad de la escala HACOR en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ingresados en UCI	74
4.6.	Factores asociados con la mortalidad de los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 ingresados en UCI	76
4.7.	Modelo predictivo de fracaso de la VMNI pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 ingresados en UCI	81
5.	DISCUSIÓN	89
5.1.	Modelo predictivo de fracaso de la VMNI	89
5.2.	Perfil socio demográfico, clínico y factores de riesgo	89
5.3.	Sobreinfecciones y otras complicaciones infecciosas	90
5.4.	Utilidad de la oxigenoterapia de alto flujo nasal	91
5.5.	Impacto del IMC en el pronóstico	92
5.6.	Utilidad de la escala HACOR	93
5.7.	Mortalidad y factores asociados.....	95
5.8.	Limitaciones y prospectiva.....	96
6.	CONCLUSIONES.....	97
7.	BIBLIOGRAFÍA	98
8.	ANEXOS.....	122
8.1.	Anexo I. Certificado comité ética para la investigación.....	122
8.2.	Anexo II. Producción científica de la investigación	124
8.3.	Anexo III. Escala SOFA.....	131
8.4.	Anexo IV. Escala APACHEII.....	131
8.5.	Anexo V. Escala HACOR.....	132
8.6.	Anexo VI. Escala ROC.....	132
8.7.	Anexo VII. Escala CURB-65	133
8.8.	Anexo VIII. Tabla descriptiva variables incluidas en el estudio	133
8.9.	Anexo IX. Tabla características de los estudios incluidos.....	140

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades sobre el COVID-19

1.1.1. Contexto general de la pandemia de COVID-19

La pandemia por COVID-19 ha transformado al mundo de una manera sin precedentes en la historia moderna. Desde su aparición en diciembre de 2019 en Wuhan, China (1), el virus SARS-CoV-2 se ha propagado rápidamente (Tabla 1), afectando a casi todos los países y territorios. Hasta septiembre de 2023, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado a nivel mundial más 770.437.327 casos confirmados de COVID-19, incluyendo 6.956.900 fallecidos. De ellos, 13.980.340 afectados y 121.852 fallecidos corresponden a España (2).

Tabla 1. Fases o periodos de la pandemia por COVID-19

Periodo	Duración (desde-hasta)	Acontecimiento finalización
Primero	Inicio pandemia al 21/junio/2020	Finalización estado de alarma
Segundo	22 de junio al 6 diciembre 2020	Inflexión de la incidencia acumulada
Tercero	7 diciembre 2020 al 14 marzo 2021	Inflexión de la incidencia acumulada
Cuarto	15 de marzo al 19 de junio 2021	Inflexión de la incidencia acumulada
Quinto	20 de junio al 13 de octubre de 2021	Inflexión de la incidencia acumulada
Sexto	14 de octubre 2021 al 27 de marzo de 2022	Entrada en vigor de la nueva estrategia de Vigilancia
Séptimo	28 de marzo de 2022 hasta la actualidad	

Fuente: Elaboración propia

En esta Tesis se emplea el género masculino como género neutro para referirse a ambos géneros. Se ha tomado esta decisión frente a otras alternativas de redacción integradoras con el fin de evitar la reiteración y facilitar la comunicación. De este modo, entendemos que se cumple con la Ley 3/2007, de 22 de marzo, de igualdad efectiva de mujeres y hombres, así como de la Ley 12/2007, de 26 de noviembre, para la promoción de igualdad de género en Andalucía favoreciendo la lectura a la vez que se garantiza la no discriminación.

La pandemia también tuvo efectos económicos devastadores a nivel global. Las medidas de confinamiento implementadas para frenar la propagación del virus provocaron un declive económico sin precedentes en muchos países (3). Se estima que el producto interno bruto (PIB) mundial disminuyó un 4,4% en 2020 (4), lo que provocó

un aumento en el desempleo y la pobreza en todo el mundo.

Las poblaciones más vulnerables, como son las personas mayores, aquellas con afecciones de salud subyacentes y los grupos socioeconómicos más deprimidos sufrieron de manera desproporcionada los efectos de la pandemia. Además, la distribución desigual de las vacunas entre países de ingresos altos y bajos perpetuó estas desigualdades, lo que ha llevado a una recuperación desigual a nivel global (5, 6). De forma que esta catástrofe bifásica dejó al descubierto y exacerbado las desigualdades sociales y de salud existentes.

La OMS desempeñó un papel central en la coordinación de la respuesta sanitaria global, incluida la investigación y desarrollo de vacunas (7). Aunque a pesar de los esfuerzos de la OMS, algunos países adoptaron un enfoque extremadamente nacionalista, lo que dificultó en el momento más álgido de la pandemia la cooperación y la distribución equitativa de recursos médicos (8).

Por otro lado, la pandemia por COVID-19 llevó a una rápida innovación en diversos campos. Uno de ellos fue el desarrollo de vacunas en tiempo récord, siendo ejemplo destacado de cómo la ciencia y la tecnología pueden enfrentar desafíos globales (9). Además, esta catástrofe virológica impulsó la implementación de la telemedicina y la teleasistencia en salud, lo que permitió a los proveedores de atención médica atender a pacientes de manera no presencial, mejorando el acceso a la atención médica en áreas rurales y remotas (10). Por tanto, esta crisis sanitaria fue transformando la forma de trabajar y comunicarse, con un aumento en el desempeño laboral en formato remoto y el uso de plataformas de comunicación en línea (11). En consecuencia, aunque la transición del modelo presencial a telemático ha sido desafiante para los profesionales sanitarios también ha permitido un enriquecimiento y la creación de nuevas oportunidades de asistencia clínica (12).

A medida que el mundo avanzó hacia la recuperación de la pandemia, se tomó conciencia de la importancia de aprender de las experiencias y de los desafíos enfrentados durante ese tiempo. Asimismo, se sintió la importancia de la cooperación internacional, la inversión en sistemas de salud pública y la necesidad de abordar las desigualdades sociales y de salud. Además, la respuesta global a la crisis sanitaria demostró la capacidad de la comunidad científica para innovar y adaptarse rápidamente en tiempos de alta demanda asistencial (13). A su vez, esta catástrofe dejó de manifiesto la necesidad de invertir presupuesto en la preparación y prevención de futuras pandemias y así, minimizar su impacto en la salud, la economía y la sociedad (14).

1.1.2. Impacto en los sistemas de salud

Con respecto a su impacto en los sistemas de salud, en su punto más álgido, la pandemia ejerció una presión sin precedentes sobre los sistemas sanitarios en todo el

mundo, llevando al colapso de la capacidad hospitalaria a muchos países y poniendo en riesgo la atención médica a pacientes con otras enfermedades (15). Además, la demanda de insumos médicos, como equipos de protección personal (EPP) y ventiladores mecánicos superó la oferta disponible, lo que llevó a la adopción de medidas de racionamiento y a la competencia entre países por los recursos limitados (16).

El personal sanitario también enfrentó desafíos significativos durante la pandemia, entre ellos; la exposición constante al virus y la escasez de EPP, lo que incrementó el riesgo de infección entre los trabajadores de la salud, derivando en una alta tasa de morbilidad y mortalidad en este grupo (17, 18). Además, el agotamiento físico y emocional debido a la sobrecarga laboral y el estrés sufrido llevó a un aumento en los problemas de salud mental entre los profesionales sanitarios (19) (Figura 1).

Figura 1. Profesionales de uci durante la pandemia por COVID-19



Fuente: Banco de imagen propiedad del investigador de esta tesis

La pandemia de COVID-19 también afectó la prestación de servicios de atención médica no relacionados con el virus. Numerosos hospitales y centros clínicos pospusieron o cancelaron procedimientos y tratamientos no urgentes para liberar recursos y reducir el riesgo de transmisión del virus (20). Estas interrupciones o limitaciones en la atención clínica pudieron tener consecuencias o desencadenar complicaciones o agravamiento de la evolución de las personas con otras patologías o incluso haber impedido la detección adecuada de enfermedades en tiempo y forma (21).

No obstante, esta catástrofe sanitaria impulsó la adopción de diversas medidas

aun poco exploradas, como la telemedicina y la teleasistencia, lo que permitió a los proveedores de salud atender a pacientes de manera remota, mejorando el acceso a la atención médica en áreas rurales o remotas (22). Sin embargo, las desigualdades en el acceso a la tecnología y la falta de capacitación en la prestación de atención médica virtual han podido limitar el alcance y la calidad de estos servicios. En resumen, la crisis sanitaria provocada por COVID-19 tuvo un impacto significativo en los sistemas de salud, incluida la capacidad hospitalaria, la disponibilidad de recursos médicos y la salud del personal sanitario.

Asimismo, la colaboración internacional y la cooperación en la investigación y el desarrollo de vacunas y tratamientos (23) fueron fundamentales en la lucha contra la pandemia por COVID-19. La iniciativa Covid-19 Vaccines Global Access (COVAX) (24), liderada OMS, la Alianza de Vacunas y la Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI), es un ejemplo de un esfuerzo global para garantizar el acceso equitativo a las vacunas contra el COVID-19 para todos los países, independientemente de su nivel de ingresos.

Esta crisis virológica mundial también ha demostrado la importancia de la comunicación y la educación en salud pública. En sí, ha puesto de manifiesto la necesidad de establecer estrategias de comunicación efectivas basadas en la evidencia científica ya que son esenciales para informar al público sobre medidas preventivas y de control, así como para combatir la desinformación y el miedo relacionados con la enfermedad (25).

En última instancia, esta pandemia ha dejado claro que la salud es un bien público global universal y que la seguridad sanitaria es fundamental para la estabilidad económica y social en todo el mundo (26). La inversión continua en sistemas de salud resilientes y equitativos se considera un punto esencial para abordar futuras crisis sanitarias y garantizar el bienestar de las poblaciones a nivel mundial (27).

1.1.3. Repercusiones del COVID-19 en las Unidades de Cuidados Intensivos

En el ámbito de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) esta pandemia tuvo un impacto significativo en todo el mundo. El aumento repentino de pacientes críticamente enfermos por COVID-19 ejerció una presión sin precedentes sobre los recursos de estos servicios, incluyendo la disponibilidad de camas, ventiladores y personal médico especializado (28). Esta sobrecarga generó la creación de protocolos de triaje para asignar recursos de forma ética y eficiente (29). Estos protocolos incluyeron criterios clínicos objetivos y factores como la probabilidad de supervivencia, la duración prevista de la necesidad de recursos y la gravedad de la enfermedad. Además, se establecieron comités de asignación de recursos para garantizar que las decisiones

sobre la distribución de recursos médicos escasos se aplicaran de manera justa y transparente (30).

La catástrofe sanitaria también conllevó una mayor demanda de personal sanitario especializado en Medicina Intensiva. Para dar respuesta a esta necesidad, se implementaron estrategias como la redistribución de personal clínico no especializado en Medicina Intensiva, la contratación de profesionales retirados y la capacitación acelerada de profesionales de la salud en el manejo de pacientes críticos. Asimismo, se utilizaron enfoques de telemedicina para permitir que los especialistas en Medicina Intensiva brindaran asesoramiento y supervisión remota al personal en UCI menos experimentado (11). Además, para adaptarse a los desafíos de la prevención y propagación intrahospitalaria de la infección se instauró el uso obligatorio y adecuado de equipos de protección personal y además se activaron protocolos de aislamiento (31) (Figura 2).

Figura 2. Equipo de protección personal en la pandemia por COVID-19



Fuente: Banco de imagen propiedad del investigador de esta tesis.

A todo lo anterior cabe añadir que la crisis sanitaria por COVID-19 impulsó el desarrollo de nuevas terapias y enfoques de tratamiento para los pacientes críticamente enfermos. La investigación clínica y la colaboración entre los profesionales de la salud fueron fundamentales para identificar tratamientos efectivos, como la administración de corticosteroides en pacientes con enfermedad grave y la implementación de estrategias de ventilación protectora (32).

En resumen, la pandemia de COVID-19 tuvo repercusiones significativas en los servicios de cuidados críticos, entre ellas; la presión sobre los recursos, la necesidad de personal adicional capacitado y la adaptación a los desafíos de prevención y control de infecciones. Es decir, aunque las UCI tuvieron que hacer frente a importantes desafíos (33), también lograron avances significativos en la comprensión y tratamiento de los pacientes críticamente enfermos por COVID-19 gracias a una mayor colaboración entre los profesionales de la salud y la comunidad científica. Esta colaboración facilitó la identificación de tratamientos y terapias efectivas, así como el desarrollo de mejores prácticas para el manejo de pacientes críticos con COVID-19 (34). Por ello, la investigación clínica y la colaboración entre los profesionales de la salud seguirán siendo cruciales para evidenciar las prácticas más exitosas en la atención en UCI en el futuro. No obstante, a medida que la pandemia evolucionó y se fue controlando, también, se planteó la necesidad de seguir adaptándose a las necesidades cambiantes de las UCI, continuar investigando y compartiendo conocimientos sobre el manejo óptimo de pacientes críticamente enfermos con COVID-19. La colaboración entre los profesionales de la salud, la comunidad científica y las autoridades sanitarias resultó ser crucial para garantizar la mejor atención posible y minimizar la carga de la enfermedad en las UCI y en los sistemas de atención médica en general.

1.1.4. Fisiopatología del COVID-19

El COVID-19 es una infección respiratoria producida por el virus SARS-CoV-2, que se disemina a través del tracto respiratorio, bien sea mediante gotas, secreciones respiratorias o a través del contacto directo. Inicialmente se incubaba durante un periodo asintomático, que puede durar, según la variabilidad interindividual, entre 1 y 14 días, aunque lo más frecuente es que sea de 3 a 7 días. Este es el periodo de mayor riesgo para la transmisión, ya que el paciente está asintomático. Afecta mayoritariamente a hombres de mediana edad (entre 47 y 59 años) y carece de síntomas específicos.

Cuando el SARS-CoV-2 penetra en el organismo, interacciona con los receptores ACE2 y libera su ARN dentro de las células epiteliales, donde se replica, liberando y expandiendo la infección hacia las células vecinas. Se disemina desde las fosas nasales hasta el área alveolar del pulmón (35). A partir de ahí, se produce un defecto de la

integridad vascular que ocasiona un aumento de la permeabilidad, provocando edema, activación de la coagulación, con efecto protrombótico (microangiopatía trombótica); isquemia pulmonar, insuficiencia respiratoria hipoxémica y daño pulmonar progresivo.

La vulnerabilidad y la severidad individual de la enfermedad se encuentra determinada en gran medida por las comorbilidades que presente el paciente, como pueda ser; la hipertensión arterial, la diabetes y la enfermedad pulmonar previa, también la edad y la alteración de la respuesta inmunitaria innata.

Por otro lado, el SARS-CoV-2 se une a la ACE2 y activa la inflamación, la activación endotelial, el daño tisular y la liberación de citoquinas. contribuyendo a la alteración de la permeabilidad vascular y la creación de fugas, dando lugar a hipotensión y daño pulmonar, lo cual puede evolucionar hasta un SDRA.

La mayoría de los pacientes fallecidos a causa de COVID-19 muestran un SDRA, una condición procoagulante, una inducción de la inflamación vascular y una infiltración de las células inflamatorias. Además, los altos niveles de citoquinas intensifican la destrucción y disfunción de las células endoteliales, la progresión hacia la CID, así como la inflamación y la vasodilatación de la red capilar pulmonar. Estas alteraciones de manera conjunta ocasionan en el paciente un fracaso multiorgánico que puede culminar con su fallecimiento (36) (Tabla 2).

Tabla 2. Fases de la infección por SARS-CoV-2 según Tsang HF

	AFECTACIÓN	CLINICA
Primera fase:	Infiltración del parénquima pulmonar	Síntomas de baja gravedad:
Fase temprana	Unión con la ACE2	Malestar general
	Afectación de células epiteliales	Cansancio
	Tormenta de citoquinas	Mialgias
Segunda fase:	Respuesta inflamatoria	Hipoxia
Fase pulmonar.	Daño tisular	Fallo respiratorio
	Fracaso respiratorio hipoxémico	
	Estrés oxidativo	
	Daño en células alveolares con necrosis	
	Aumento de la permeabilidad epitelial y endotelial	
	Acúmulo de líquidos alveolar (edema)	
	Alteración del intercambio gaseoso	

Tercera fase:	Inflamación sistémica	Fracaso multiorgánico
Fase hiperinflamatoria	Hipercoagulabilidad	Muerte

Fuente: Elaboración propia adaptación del modelo de Tsang HF (36)

1.1.5. Necesidad de tratamiento de soporte ventilatorio, como la VMNI

La pandemia causada por SARS-CoV-2, llevó a un aumento significativo en la demanda de tratamiento de soporte ventilatorio, dado que la enfermedad puede provocar neumonía, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) y fallo respiratorio en casos graves (37). Existe consenso científico en considerar que el tratamiento de soporte ventilatorio es esencial para mejorar la supervivencia y la recuperación de los pacientes con COVID-19 grave y crítico (38, 39).

El abordaje terapéutico de los enfermos con SDRA severa provocó en el momento más álgido de la pandemia una demanda sin precedentes de ventiladores mecánicos y otros dispositivos de soporte respiratorio desafiando la capacidad de los sistemas de salud. La gestión de esta escasez llevó a la implementación de estrategias de distribución de recursos y al desarrollo de nuevos dispositivos de ventilación de emergencia (38).

Ante esta demanda de recursos, el soporte ventilatorio no invasivo fue de gran utilidad en la asistencia a pacientes con neumonía grave en las UCI, por ello analizaron y se siguen investigando los factores que pueden influir en el fracaso de esta terapia, entre los que se han identificado; la presencia de alteraciones en los diferentes parámetros fisiológicos respiratorios y no respiratorios, así como la presencia de comorbilidades previas o la aparición de complicaciones relacionadas con la técnica.

1.2. Antecedentes y estado actual de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI)

1.2.1. Definición de ventilación mecánica no invasiva

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) es una modalidad de soporte ventilatorio no invasivo que proporciona asistencia ventilatoria sin la necesidad de una vía aérea invasiva, como la intubación traqueal (40). La VMNI aporta presión positiva al paciente a través de una interfaz, como una mascarilla nasal, una mascarilla oronasal o un casco que se coloca sobre la nariz y/o la boca del paciente sin comprometer las vías respiratorias naturales (Figura 3). Este tipo de ventilación ayuda a mejorar la

oxigenación y eliminación de dióxido de carbono en pacientes con dificultades respiratorias, como en casos de insuficiencia respiratoria aguda o crónica.

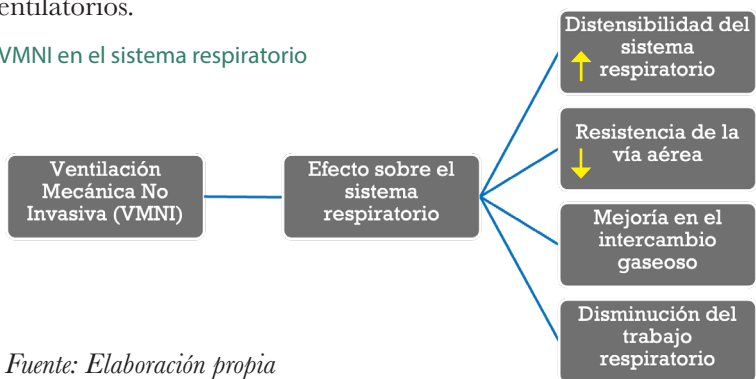
Figura 3. Modalidad de soporte de oxigenoterapia



Fuente: *Elaboración propia*

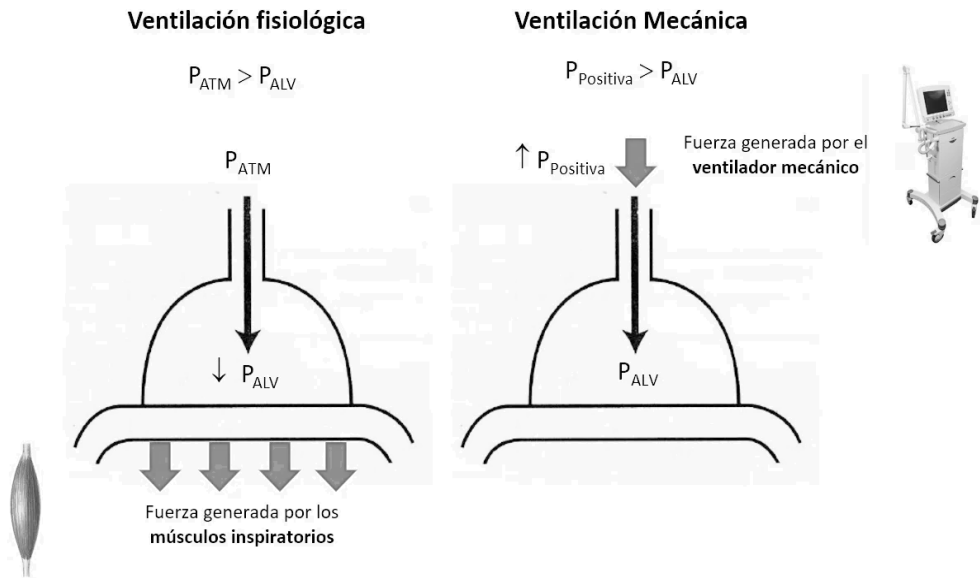
En cuanto a la anatomía y fisiología involucradas en la VMNI, es importante considerar la estructura anatómica del sistema respiratorio y su funcionamiento. Básicamente, el aire entra por la nariz o la boca, pasa por la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios y finalmente llega a los alvéolos pulmonares, donde se produce el intercambio gaseoso. Este funcionamiento se consigue mediante la VMNI con la aplicación de presiones positivas que ayudan a expandir los pulmones, mejorando con ello la ventilación alveolar (Figura 4 y 5). En consecuencia, se reduce la carga de trabajo de los músculos respiratorios y se mejora la oxigenación del paciente. Sin embargo, su óptima eficacia y seguridad se consigue cuando se ajustan adecuadamente los parámetros ventilatorios.

Figura 4. Efectos de la VMNI en el sistema respiratorio



Fuente: *Elaboración propia*

Figura 5. Ventilación fisiológica vs. Ventilación Mecánica



Fuente: [Respiratory support for adult patients with COVID-19. JACEP Open. 2020;1-7](#)

Con respecto a la utilización del soporte ventilatorio no invasivo cabe señalar que ha ido incrementando su utilidad en los últimos años, aunque su primer uso para tratar pacientes con fallo respiratorio fue en la década de los 40 del siglo pasado. Sin embargo, en la actualidad, cuenta cada vez con un mayor número de indicaciones, siendo una de ellas la IRA hipoxémica. Su mayor beneficio se logra con una correcta indicación clínica en relación con la enfermedad que origina la insuficiencia respiratoria aguda, además de la adecuada elección de la interfase y, fundamentalmente, la formación, dedicación y disponibilidad del personal que aplica el soporte ventilatorio.

Así pues, la VMNI se aplica en una variedad de situaciones clínicas, como el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA), en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (40), en el edema pulmonar cardiogénico y en la apnea obstructiva del sueño, entre otras (41). La VMNI también se emplea en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica por COVID-19, particularmente en aquellos que no requieren intubación inmediata (42-47).

A su vez, la VMNI ofrece varias ventajas sobre la ventilación mecánica invasiva (VMI), como un menor riesgo de infecciones respiratorias, una reducción en la necesidad de sedación y la preservación de la capacidad del paciente para toser y eliminar secreciones (48). Además, permite una interacción más fácil entre el paciente y el equi-

po de atención clínica, lo que puede facilitar la comunicación y mejorar la comodidad del paciente (49). Sin embargo, puede estar contraindicada en casos de insuficiencia respiratoria severa, alteraciones del nivel de conciencia, inestabilidad hemodinámica o riesgo de aspiración (50). En estos casos, la VMI puede ser necesaria para garantizar un soporte respiratorio adecuado y seguro (51).

1.2.2. Tipos de ventilación mecánica no invasiva

Existen varios tipos de VMNI disponibles en la práctica clínica, cada uno con sus propias indicaciones y ventajas que se diferencian principalmente por las modalidades de ventilación empleadas y por las interfases utilizadas para conectar al paciente al ventilador. Entre ellas; la VMNI con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) y la ventilación con dos niveles de presión en las vías respiratorias (BiPAP o NIV-PSV) y otras modalidades menos utilizadas (52, 53).

- Presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)

La CPAP es una de las formas más comunes de VMNI, proporciona presión constante en las vías respiratorias en todo el ciclo respiratorio, o sea, se produce tanto en la inspiración como en la espiración ocasionando que el paciente esté respirando en niveles supra atmosféricos de presión (54). La presión que genera permite la apertura de los alveolos colapsados, consiguiendo un efecto de reclutamiento que mejora la oxigenación al aumentar las unidades alveolares ventiladas y, por tanto, la capacidad residual funcional. Además, previene el colapso de la vía aérea durante la espiración, lo que disminuye el shunt intrapulmonar. Los efectos cardiovasculares se producen por el aumento de la presión intratorácica, que disminuye el retorno venoso, lo que aplicado a pacientes en insuficiencia cardíaca hace que mejore el gasto cardíaco. Así pues, esta presión ayuda a mantener abiertas las vías respiratorias, mejorar la oxigenación y reducir el trabajo respiratorio (55). Se utiliza comúnmente en el tratamiento del Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) y, además, sigue siendo una modalidad ideal para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva con edema pulmonar agudo y en casos de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica en pacientes con COVID-19 (56, 60).

En este sentido, existen diferentes mecanismos para administrar la CPAP entre ellos:

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

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

Cabe mencionar la incorporación de software específico para el soporte de VMNI, que permiten en la actualidad utilizar ventiladores convencionales para aplicar esta terapia ventilatoria no invasiva. Con ello, se consigue aplicar niveles de presión positiva adecuada y variable en función de las necesidades del paciente, evaluar de forma continua la interacción paciente-respirador o sincronización y así programar diferentes factores como trigger inspiratorio y/o espiratorio. A su vez, permite administrar una FiO_2 elevada y precisa, realizar la evaluación continua de la situación clínico-respiratoria del paciente, compensar las fugas y programar alarmas (56).

- Ventilación con dos niveles de presión en las vías respiratorias (BiPAP)

La BiPAP (bilevel positive airway pressure) es otra modalidad de VMNI que proporciona dos niveles de presión en las vías respiratorias: una mayor presión durante la inspiración (IPAP, presión inspiratoria) y una menor presión durante la espiración (EPAP, presión espiratoria positiva) al final. Esto permite una mayor asistencia ventilatoria y ayuda a descargar los músculos respiratorios en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica.

Por tanto, se trata de un tipo de soporte ventilatorio parcial en el que el paciente tiene cierto control sobre la respiración. Está controlado por presión, es decir, cada ciclo respiratorio es iniciado por el paciente y asistido por el ventilador. Cuando el paciente comienza a inhalar, el ventilador suministra un volumen de gas hasta alcanzar una presión establecida por el operador que a su vez debe controlar en todo momento la frecuencia respiratoria y la duración de la inspiración del paciente. El suministro de gas se realiza de forma gradual para evitar aumentar la presión por encima del valor establecido, y se detiene cuando el flujo inspiratorio disminuye alrededor de un 25% del pico, momento en el que se inicia la espiración. Esta terapia ventilatoria respiratoria no invasiva tiene efectos similares a la CPAP pues permite reclutar alvéolos y mejorar la oxigenación, siempre y cuando el paciente presente una adecuada situación neurológica y no reciba medicación sedante (Figura 6). Se utiliza a menudo en el tratamiento de exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (40, 58), la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica y la insuficiencia respiratoria hipercápnica en pacientes con enfermedades neuromusculares.

Figura 6. Diferencias y similitudes entre CPAP y BiPAP

CAPAP	BIPAP
Presión positiva continua durante todo el ciclo Ej: 5 cmH20	Presión positiva inspiratoria (IPAP)
No ofrece soporte ambulatorio	Ofrece soporte ventilatorio (PS=IPAP-EPAP) Ej: 12-5=7 cm H20
Aumentar la oxigenación arterial Evitar colapso de la vía aérea superior	Aumentar la ventilación alveolar Reestablecer la capacidad residual funcional Disminuir la hipercapnia Disminuir el trabajo respiratorio
Uso en insuficiencia respiratoria hipoxémica EDEMA AGUDO DE PULMÓN/SAOS	Uso en insuficiencia respiratoria hipercápnica EXARCEBACIÓN EPOC

Fuente: [Respiratory support for adult patients with COVID-19. JACEP Open. 2020;1-7](#)

1.2.3. Interfases para la VMNI

La selección adecuada de la interfase es fundamental para el éxito de la VMNI (46, 61-67). La interfase es el elemento que conecta al paciente con el ventilador facilitando la entrada, más o menos uniforme, de gas presurizado; debe proporcionar una presión y flujo de aire eficiente, minimizar las fugas y garantizar el confort del paciente.

Existen distintos tipos de interfase, sin embargo, las que se utilizan más frecuentemente en el paciente crítico con insuficiencia respiratoria aguda son la mascarilla oronasal o el helmet (55, 56) (Figura 7).

Figura 7. Tipos de interfaz para la VMNI



Fuente: <https://interconsulta.online/uti-club-10-ventilacion-no-invasiva>

- a. Las mascarillas oronasales que son el tipo de interfaz más comúnmente utilizado en la VMNI. Cubren tanto la boca como la nariz del paciente, lo que permite una distribución uniforme de la presión y el flujo de aire a lo largo de las vías respiratorias. Están disponibles en distintos tamaños y formas para adaptarse a la anatomía facial del paciente (68, 69). Aunque son efectivas, pueden causar molestias y fugas de aire si no se ajustan correctamente o si el paciente presenta movimientos faciales durante la VMNI (70).
- b. Las mascarillas nasales son otro tipo de interfaz utilizada en la VMNI, que cubren únicamente la nariz del paciente (71). Se utilizan principalmente en el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño (AOS), donde la VMNI se aplica durante largos períodos mientras el paciente duerme. Pueden ser más cómodas que las oronasales, pero suelen ser menos efectivas si el paciente respira por la boca durante el tratamiento, lo que conlleva a una ventilación inadecuada y a un aumento del trabajo respiratorio (72).
- c. Otra alternativa es la interfaz de casco (helmet), consiste en un domo transparente que cubre toda la cabeza del paciente, con un sello hermético alrededor del cuello (57, 73). Los cascos pueden ser más cómodos que las mascarillas y pueden minimizar las fugas de aire y la irritación de la piel. Sin embargo, el uso de cascos puede estar asociado con un mayor riesgo de hipercapnia y retención de dióxido de carbono, e incluso ser menos efectivo en la administración de presiones altas en comparación con las mascarillas oronasales o nasales (Figura 8) (74).

Figura 8. VMNI mediante mascarilla oro-nasal.



Fuente: Banco de imágenes del investigador de esta tesis.

Al elegir la interfase adecuada para la VMNI, es esencial considerar la condición clínica del paciente, la anatomía facial y las preferencias del paciente. Una elección adecuada es crucial para garantizar una ventilación efectiva y confortable para el paciente, y debe ser monitorizada y ajustada según sea necesario para optimizar la terapia de VMNI (75-78). Además, la monitorización y el ajuste continuo de la interfase durante el tratamiento pueden ser necesarios para garantizar un resultado óptimo. Por todo ello, sería aconsejable que la interfase fuera cómoda y fácil de ajustar para el paciente, que no cause irritación en la piel y que permita una buena hermeticidad para una ventilación óptima. Además, debería ser compatible con diferentes tipos de ventiladores y ofrecer opciones de personalización según las necesidades específicas del paciente (68).

En síntesis, los principales tipos de interfase utilizados en la VMNI son las mascarillas oronasales (Figura 9), nasales y las interfaces de casco (helmet). Cada tipo de interfaz tiene ventajas y desventajas específicas, y la elección adecuada es fundamental para lograr un tratamiento eficaz y confortable. La optimización del tratamiento con VMNI requiere que los profesionales de la salud estén familiarizados con las diferentes opciones de interfaz disponibles y cómo seleccionar y ajustar la interfaz adecuada para cada paciente de forma individualizada.

Figura 9. VMNI: Mascarilla oronasal



Fuente: Banco de imágenes del investigador de esta tesis

1.2.4. Indicaciones y contraindicaciones de la ventilación mecánica no invasiva

La evidencia científica (79) indica que la VMNI es eficaz en el tratamiento de insuficiencias respiratorias agudas (IRA) y crónicas disminuyendo la necesidad de intubaciones y la estancia hospitalaria, lo que mejora la calidad de vida de los pacientes. En concreto, se reconoce su beneficio en el edema agudo de pulmón cardiogénico, el EPOC exacerbado, el síndrome de obesidad hipoventilación, en la IRA hipoxémica ligera-moderada, en el paciente EPOC para facilitar la extubación. También existe evidencia de beneficio cuando se utiliza de forma preventiva en pacientes en riesgo de fracaso de la extubación y como terapia de rescate en la IRA postoperatoria.

Contraindicaciones de la VMNI

A pesar de los beneficios que ofrece la VMNI, existen contraindicaciones para su utilización (Tabla 3), específicamente en caso de inestabilidad hemodinámica, alteraciones del nivel de conciencia, riesgo de aspiración y falta de colaboración del paciente (53). En estas situaciones, se debe valorar la necesidad de iniciar ventilación mecánica invasiva.

Tabla 3. Contraindicaciones de la ventilación mecánica no invasiva

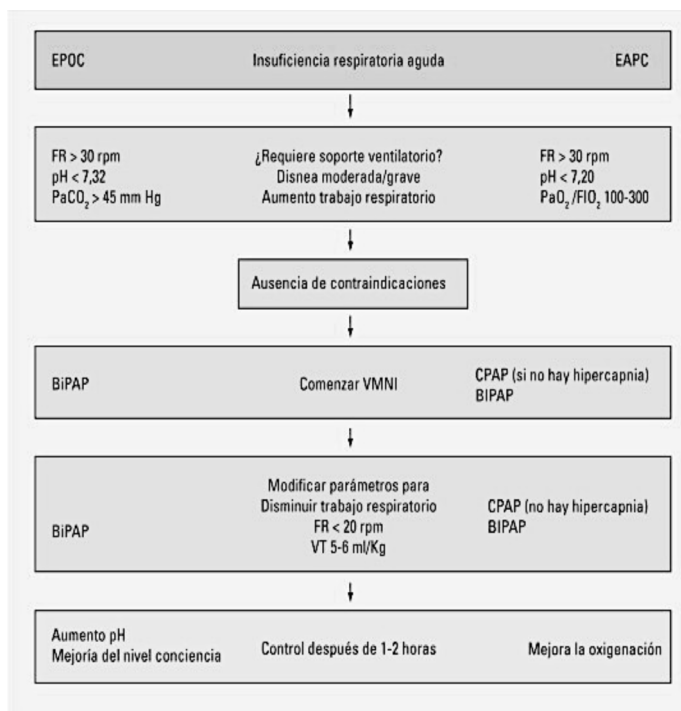
CONTRAINDICACIONES
• Coma o deterioro neurológico • Imposibilidad para proteger la vía aérea o alto riesgo de aspiración • Parada cardiorrespiratoria • Inestabilidad hemodinámica • Traumatismo, quemadura o edema facial o de vía aérea alta • Neumotórax • Secreciones respiratorias muy abundantes • Cirugía reciente fascial, vía respiratoria alta o tracto gastrointestinal alto
Contraindicaciones relativas:
• Confusión, agitación o falta de cooperación del paciente • Alto índice de comorbilidad • Alto riesgo de neumotórax (EPOC enfisematoso grave)

Fuente: Elaboración propia

1.2.5. Uso de la VMNI en insuficiencia respiratoria aguda

Tradicionalmente se han definido dos tipos de insuficiencia respiratoria según su origen: la insuficiencia respiratoria tipo I o hipoxémica, la cual es el resultado de una alteración de la relación ventilación/perfusión (V/Q) que no permite suplir las necesidades de oxigenación del paciente; y la insuficiencia respiratoria tipo II o hipercápnica, que se produce cuando el CO_2 que resulta del metabolismo no es eliminado adecuadamente del organismo (80). En la práctica clínica, se han descrito dos nuevos tipos de insuficiencia respiratoria: la insuficiencia respiratoria tipo III o postoperatoria y la insuficiencia respiratoria tipo IV, que se presenta en pacientes en estado de shock (Figura 10).

Figura 10. VMNI en insuficiencia respiratoria aguda (IRA)



Fuente: [Respiratory support for adult patients with COVID-19. JACEP Open. 2020;1-7](#)

A) Uso de la VMNI en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica

La insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica se caracteriza por una disminución en la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y una hipoxemia refractaria al oxígeno suplementario. La VMNI ha ganado popularidad en el tratamiento de la IRA hipoxémica

debido a sus potenciales beneficios, como la reducción de la intubación y la menor incidencia de complicaciones asociadas a la ventilación mecánica invasiva (79). Sin embargo, su aplicación en esta población debe ser cuidadosa y basarse en la evidencia existente.

- **Uso de la VMNI en el edema pulmonar cardiogénico**

El edema pulmonar cardiogénico es una de las causas más comunes de IRA hipoxémica y se ha demostrado que la VMNI, en particular la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), es efectiva en su tratamiento (81). La CPAP mejora la oxigenación, reduce el trabajo respiratorio y disminuye la presión en la aurícula izquierda, lo que conlleva una reducción del edema pulmonar. En concreto la terapia con CPAP disminuye la mortalidad y la necesidad de intubación en pacientes con edema pulmonar cardiogénico (54).

- **Uso de la VMNI en pacientes con Neumonía**

El uso de la VMNI en pacientes con neumonía e IRA hipoxémica ha mostrado resultados variables. Mientras que algunos estudios (82) han reportado un beneficio en la reducción de la tasa de intubación y la mortalidad en pacientes seleccionados, otros estudios han encontrado un mayor riesgo de fracaso de la VMNI y la necesidad de intubación en pacientes con neumonía grave (83). Por tanto, la VMNI en pacientes con neumonía debe considerarse con precaución y bajo control clínico.

- **Uso de la VMNI en el síndrome de distrés respiratorio agudo**

En pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) leve, la VMNI podría ser una opción terapéutica si se inicia tempranamente y se monitoriza estrechamente la evolución del paciente (84). Un estudio multicéntrico aleatorizado (85) mostró que la VMNI, en comparación con el oxígeno de alto flujo, redujo la necesidad de intubación en pacientes con SDRA leve. Sin embargo, en SDRA moderado o grave, se desaconseja su uso debido a la falta de evidencia del beneficio añadido al riesgo de retrasar la intubación necesaria (86).

B) Uso de la VMNI en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica

La VMNI ha resultado ser especialmente efectiva (87-92) en el tratamiento de pacientes con exacerbaciones de la EPOC. En estos casos, la VMNI permite disminuir el trabajo respiratorio, mejorando el intercambio de gases y reduciendo la necesidad de intubación.

Por otro lado, la VMNi también es efectiva en el manejo de la IRA hipercápnica propia de las enfermedades neuromusculares, mejorando la calidad de vida y reduciendo las hospitalizaciones por exacerbaciones respiratorias (90).

Asimismo, la VMNI puede ser utilizada en el postoperatorio de cirugías torácicas y abdominales, reduciendo las complicaciones respiratorias y la necesidad de re-intubación (91,92). Específicamente, es efectiva en la prevención de complicaciones postoperatorias relacionadas en los pacientes con apnea obstructiva del sueño.

En consecuencia, cabe señalar que la ventilación mecánica no invasiva puede ser una opción terapéutica útil en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica en casos seleccionados, como el edema pulmonar cardiogénico y el síndrome de distrés respiratorio agudo leve. Su uso en pacientes con neumonía y SDRA moderado o grave debe considerarse con precaución y bajo estricto control clínico. La identificación adecuada de los pacientes que podrían beneficiarse de la VMNI y la monitorización de su evolución clínica resultan ser esenciales para optimizar los resultados del tratamiento (93, 94).

1.2.6. Uso de VMNI en pandemias previas y sus resultados

a. Uso de la VMNI durante la Pandemia de SARS de 2003

La pandemia de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2003 fue causada por el SARS-CoV provocando miles de casos de insuficiencia respiratoria aguda en todo el mundo. Aunque la VMNI se propuso como una opción terapéutica, la evidencia sobre su uso en pacientes con SARS fue limitada debido a la naturaleza de la pandemia y la falta de estudios controlados aleatorizados específicos. La información disponible sugiere que podría haber sido útil en algunos pacientes con insuficiencia respiratoria aguda de leve a moderada, reduciendo la necesidad de intubación y la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Por tanto, aunque algunos estudios sugieren (95) que la VMNI podría haber sido útil en pacientes seleccionados, las decisiones sobre su uso deben basarse en la evaluación clínica individual y la disponibilidad de recursos. Es fundamental considerar el ajuste clínico, el aislamiento del paciente y la protección del personal de atención médica al aplicar la VMNI en este contexto.

b. Uso de la VMNI en la Pandemia de MERS

El síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) es una enfermedad respiratoria causada por el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (96). Se identificó por primera vez en Arabia Saudita en 2012 y ha causado brotes en varios países, con una alta tasa de mortalidad asociada a insuficiencia respiratoria aguda. Los estudios que analizaron la eficacia y seguridad de la VMNI reportaron resultados variables (95-98), reflejando asimismo las limitaciones en su uso, las consideraciones prácticas y las implicaciones en la toma de decisiones clínicas.

c. Uso de la VMNI en la Pandemia de gripe influenzavirus A (H1N1)

La pandemia por gripe de influenzavirus subtipo A H1N1 en 2009-2010 fue una crisis de salud pública que afectó a millones de personas en todo el mundo. Causó neumonía viral y SDRA, lo que llevó a la necesidad de soporte ventilatorio en un volumen considerable de pacientes (99, 100). En España la evidencia (101) sugirió que la VMNI pudo ser útil en pacientes seleccionados para evitar la intubación y reducir la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Sin embargo, en algunos pacientes con SDRA grave, la VMNI no fue efectiva y se asoció con una mayor tasa de fracaso y retraso en la intubación. En concreto, en nuestro país el uso de la VMNI en pacientes con infección por H1N1 durante la pandemia fue variable y supeditado a la gravedad de la enfermedad y la evaluación clínica individual. Aun así, se indica que la VMNI puede ser útil en pacientes seleccionados para evitar la intubación y reducir la necesidad de ventilación mecánica invasiva, incidiendo en la importancia de considerar el ajuste clínico, el aislamiento del paciente y la protección del personal de atención médica al aplicar la VMNI en este contexto. Por tanto, dado que la evidencia sobre el uso de la VMNI en pacientes con H1N1 es heterogénea, las decisiones sobre su aplicación deberían basarse en la evaluación clínica individual y la disponibilidad de recursos.

1.2.7. Estudios y ensayos clínicos que evalúan el uso de la VMNI en pacientes con COVID-19: una revisión de los estudios más relevantes

La VMNI ha sido utilizada en pacientes con IRA causada por COVID-19, aunque su efectividad y seguridad todavía son objeto de debate en la literatura médica (102, 103). En este sentido, un estudio observacional (48) realizado con pacientes con COVID-19 grave que requirieron soporte respiratorio, reportó que un alto porcentaje necesitaba soporte ventilatorio invasivo, y solo un número limitado pudo tratarse con éxito con VMNI o terapia de oxígeno de alto flujo. Sin embargo, Antonelli et al. (104) enfatizaron la importancia de un enfoque centrado en el paciente y la necesidad de monitorear cuidadosamente la evolución clínica para ajustar el tratamiento según sea necesario, además brindaron una descripción general de las modalidades de soporte disponibles, como la VMNI y la terapia de oxígeno de alto flujo (High Flow Nasal Cannula [HFNC]). También, Bellani et al. (105) sugirieron que el uso selectivo y cuidadoso de la VMNI puede ser beneficioso, sin embargo, puede aumentar el riesgo de transmisión del virus al personal sanitario y otros pacientes si no se toman precauciones adecuadas. Otros autores como Cinesi et al. (106) proporcionaron recomendaciones de consenso clínico sobre el uso de soporte respiratorio no invasivo en pacientes adultos con IRA por SARS-CoV-2, resaltando los criterios de selección de pacientes, indicaciones, contraindicaciones y consideraciones prácticas para su aplicación. En

la misma línea, los resultados de una encuesta multinacional (107) informaron sobre la prevalencia, indicaciones y efectividad de la VMNI en diferentes entornos y países (Figura 11 y 12), indicando que su uso en pacientes con COVID-19 se percibió como efectiva en la mayoría de los casos, aunque informa sobre complicaciones relacionadas con su uso.

Figuras 11. Entrenamiento de profesionales de Medicina Intensiva en el manejo de VMNI en otros países (Dominica 2021)



Fuente: Banco de imágenes propiedad del investigador de esta tesis

Figura 12. VMNI en otros países (Dominica 2021)



Fuente: Banco de imágenes propiedad del investigador de esta tesis

En lo referido al uso VMNI versus HFNC, Crimi et al. (108) exploraron la HFNC en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica debido a la infección por SARS-CoV-2, indicando que puede ser una opción terapéutica útil en pacientes seleccionados. También Frat et al. (109) investigaron el uso de la HFNC en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, aunque no específicamente en pacientes con COVID-19, sugiriendo que la HFNC podría ser más efectiva que la VMNI o la terapia de oxígeno convencional en términos de tasa de intubación y mortalidad.

Igualmente, los resultados de otro estudio con pacientes COVID-19 tratados con HFNC en UCI (110) indican que puede ser una opción terapéutica válida, pero que se debe monitorizar cuidadosamente para identificar a los que requieren intubación y ventilación mecánica invasiva. También, Watson et al. (111) en su análisis retrospectivo de pacientes con COVID-19 tratados en UCI sugieren que la VMNI puede ser una opción terapéutica efectiva para algunos pacientes, pero que se deben considerar factores como la gravedad de la enfermedad y el riesgo de complicaciones al seleccionar a los pacientes adecuados para esta intervención.

De igual modo, Rochwerg et al. (71) en su metaanálisis sobre el uso de oxigenoterapia estándar versus HFNC en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, incluidos pacientes con COVID-19, reportaron que la VMNI con HFNC podría estar asociada a una reducción en la mortalidad y a la necesidad de intubación en comparación con VMNI y oxigenoterapia estándar, aunque consideraron la necesidad de más evidencias científicas para confirmar estos hallazgos.

En el mismo sentido, el análisis retrospectivo de efectividad de la HFNC en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica moderada a severa relacionada con COVID-19 realizado por Patel M et al. (111) también reporta una mejora en la oxigenación en la mayoría de los pacientes, sugiriendo que la HFNC podría ser una opción de tratamiento efectiva en pacientes seleccionados. En su estudio Delphi, de consenso de expertos, Nasa et al (94), proporciona recomendaciones para manejar la insuficiencia respiratoria aguda relacionada con COVID-19, sugiriendo considerar el uso de HFNC y VMNI en pacientes seleccionados antes de la intubación y combinarlo con la posición prona en pacientes despiertos y no intubados con hipoxemia refractaria.

Por otra parte, un estudio llevado a cabo en Brasil (112) comparó la efectividad de la VMNI en pacientes con COVID-19 e IRA moderada o grave, mostrando tasas similares de éxito en ambos tratamientos. No obstante, la VMNI se asoció con una mayor necesidad de sedación y una mayor tasa de eventos adversos. Asimismo, un metaanálisis de 14 estudios y 2.342 pacientes con COVID-19 (41) sugirió que la VMNI puede reducir la tasa de intubación en comparación con la oxigenoterapia convencional, pero no encontró diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos.

Con respecto al uso de exclusivo de la ONAF, el análisis de Zucman N et al (75) los considera efectivo para evitar la intubación, señalando que los factores predictivos de éxito incluyen una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) >200 y una menor frecuencia respiratoria después de una hora de tratamiento. Igualmente, cabe destacar los resultados del estudio multicéntrico de Duan J et al. (60) sobre el uso de ONAF y VMNI que mostraron una tasa de fracaso de ONAF del 19,7% y del 44,1% para la VMNI, constatando, además, que en pacientes con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) <150 , el fracaso de la VMNI fue significativamente mayor en pacientes no intubados con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica.

En España, el estudio multicéntrico de Reyes et al, (85) reportó que más del 50% de los pacientes tratados con VMNI evitó la intubación, y la tasa de éxito fue mayor en aquellos con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) > 150 . También Xu Q et al (113) en China evaluó la efectividad de la VMNI en pacientes con COVID-19 y SDRA, reportando que de los 46 pacientes tratados con VMNI, el 30,4% evitó la intubación, y la tasa de éxito fue mayor en aquellos con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) >200 al inicio del tratamiento. Los hallazgos de un metaanálisis (79) sobre el uso de VMNI y HFNC en pacientes con COVID-19 mostraron un éxito variable en la prevención de la intubación, sugiriendo que ambas intervenciones serían útiles en pacientes seleccionados, enfatizando la importancia de considerar factores como la gravedad de la enfermedad y el riesgo de complicaciones al elegir la terapia adecuada.

a. Eficacia de la VMNI según interfaz

En lo referido a la eficacia de la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) y la VMNI con casco en pacientes con neumonía por COVID-19, un análisis comparativo (70) destacó la importancia de considerar la heterogeneidad de la neumonía por COVID-19 y la relevancia de adaptar el tratamiento a las necesidades individuales de cada paciente. Asimismo, una revisión narrativa sobre el uso de la VMNI en pacientes con COVID-19 (106) plantea los diferentes enfoques y modalidades, como la CPAP y la ventilación con presión positiva al final de la espiración (PEEP) sugiriendo que la VMNI puede ser útil en casos seleccionados, no obstante, resalta la necesidad de un enfoque individualizado y la importancia de una supervisión adecuada para garantizar la seguridad del paciente. En esta misma línea, Mengas et al. (44) en su estudio prospectivo y observacional sobre el uso de la VMNI con casco encontraron que podría ser una estrategia efectiva y segura para tratar a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a COVID-19, especialmente cuando se administra en una unidad de cuidados intensivos (UCI) bajo una supervisión estricta. También, los resultados de Oranger M. et al. (57) en su análisis retrospectivo sobre el uso de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) con la

atención estándar en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 indicaron que la CPAP disminuyó significativamente la necesidad de intubación en comparación con la atención estándar. De igual forma, otra investigación (56) evaluó la efectividad de la CPAP en pacientes con COVID-19 y fracaso respiratorio moderado a severo, reflejando que la CPAP fue efectiva para evitar la intubación en aproximadamente el 60% de los pacientes, y se asoció con una menor mortalidad en comparación con los pacientes intubados.

b. VMNI según posición prono del paciente

En cuanto a la VMNI y la posición del paciente una revisión sistemática (114) sobre el uso de la posición prona despierta en pacientes no intubados con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica por COVID-19 destaca que esta posición podría mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva. También, García et al. (115) en su revisión sistemática y metaanálisis sobre el uso de la posición prona, informaron acerca de una mejora en la oxigenación y una disminución en la necesidad de intubación en pacientes tratados con la posición prona, lo que sugiere que podría ser una estrategia útil para tratar a pacientes con COVID-19. Los hallazgos de un análisis retrospectivo en pacientes con COVID-19 tratados con VMNI en decúbito prono (116) mostraron que la combinación de VMNI y posición prona mejoraría la oxigenación y reduciría la necesidad de intubación en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. De igual forma, Longhini et al. (59) indicaron que un enfoque combinado de posición prona despierta, la VMNI y la terapia de oxígeno de alto flujo en pacientes con COVID-19 puede mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva en pacientes seleccionados. Por contra, Gattinoni et al. (37) destacaron la importancia de personalizar el enfoque terapéutico para cada paciente, además señalaron que la intubación y la ventilación mecánica invasiva deben considerarse cuidadosamente debido al riesgo de complicaciones y el impacto en los recursos de atención médica.

Con respecto al uso de la posición prona despierta en pacientes con COVID-19 tratados con oxígeno suplementario, los resultados de Coppo et al (117) y Elharrar et al. (118) mostraron que la posición prona despierta mejoró la oxigenación en la mayoría de los pacientes, aunque no todos pudieron mantener la posición prona durante el tiempo recomendado.

Otro estudio (119) sobre VMNI y posición prona indicaron que la combinación de VMNI y posición prona podría mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de intubación en algunos pacientes, aunque se requiere más investigación para identificar qué pacientes se benefician más de esta intervención. Igual-

mente, Xu Q et al. (113) en su investigación de pacientes COVID-19 tratados con HFNC y posición prona despierta indicaron una mejora en la oxigenación y una tasa de éxito del 73% en evitar la intubación en pacientes tratados con esta combinación de intervenciones. De igual forma los hallazgos de Wang et al. (120) reportaron una mejora significativa en la oxigenación, sugiriendo que esta intervención combinada de VMNI y posición prona podría ser útil para reducir la necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva.

c. VMNI vs. intubación temprana y ventilación mecánica invasiva

En el debate sobre la utilización VMNI para evitar la intubación temprana y la Ventilación Mecánica Invasiva (VMI) en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19, la evidencia científica (121) mostró que esta terapia podría ser efectiva para mejorar la oxigenación, reduciendo la necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva. Coincide en este planteamiento, el artículo de opinión de Tobin MJ et al. (122) que sugiere que se deben considerar terapias no invasivas como VMNI y HFNC antes de la intubación en pacientes seleccionados. Asimismo, la investigación retrospectiva multicéntrica realizada en Francia por Zucman et al. (75) Sobre el uso de VMNI en pacientes con COVID-19 con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) moderado a grave, encontró que la VMNI fue efectiva, evitando la intubación en el 60% de los pacientes asociando esta terapia con menor mortalidad frente a los intubados. Aunque coinciden con Tobin et al (122) en la importancia de la selección adecuada de pacientes y la vigilancia estrecha para identificar aquellos que podrían requerir intubación y ventilación mecánica invasiva.

En la misma línea, otra investigación llevada a cabo en Italia (123) reportó que la VMNI disminuyó significativamente la necesidad de intubación y la mortalidad en comparación con los pacientes tratados con oxigenoterapia convencional. Además, señaló que esta terapia consiguió mejorar la oxigenación y reducir el trabajo respiratorio en pacientes tratados con VMNI, indicando que esta combinación de intervenciones podría ser beneficiosa en pacientes seleccionados. También, los resultados del metaanálisis de Wang et al. (72) señalan que la VMNI puede ser efectiva para mejorar la oxigenación y reducir la tasa de intubación en pacientes con COVID-19, no obstante, refleja la necesidad de seguir investigando para poder determinar qué pacientes se benefician más de esta intervención.

d. VMNI en relación con la estancia hospitalaria y la mortalidad

En lo referido a la VMNI y la estancia hospitalaria el estudio de Wang K et al (120) en China que evaluó la eficacia de la VMNI en 710 pacientes con COVID-19 encontró que el 52,8% de ellos mejoraron y evitaron la intubación.

Además, los pacientes con VMNI exitosa tuvieron una menor duración de la estancia hospitalaria y una menor mortalidad en comparación con los pacientes que requirieron intubación.

En síntesis, la evidencia científica consultada (66, 123-129) refuerza la idea de que la VMNI puede ser una opción de tratamiento efectiva en pacientes seleccionados con COVID-19 y SDRA moderado a grave. La posición prona y la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) al inicio del tratamiento parecen ser factores importantes que considerar para maximizar la efectividad de la VMNI en estos pacientes (124, 125). Sin embargo, muestra la necesidad de monitorear de cerca la evolución de los pacientes y estar preparados para proceder a la intubación si es necesario. Asimismo, respaldan la idea de que la VMNI y la ONAF pueden ser opciones efectivas para pacientes seleccionados con COVID-19 y dificultades respiratorias. Además, reportan que la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) y la frecuencia respiratoria parecen ser factores importantes para predecir el éxito del tratamiento. Sin embargo, considera crucial monitorear cuidadosamente la evolución de los pacientes y estar preparados para proceder a la intubación si fuera necesario.

1.2.8. Pautas internacionales para el uso de ventilación mecánica no invasiva en el paciente COVID-19

La pandemia de COVID-19 ha generado un aumento en la demanda de VMNI para el manejo de pacientes con IRA hipoxémica, ante ello, las organizaciones internacionales han desarrollado pautas para orientar su aplicación en este tipo de pacientes (130). A continuación, se presentan las principales recomendaciones de algunas de estas guías.

a. **Surviving Sepsis Campaign**

La Surviving Sepsis Campaign (SSC) (131) desarrolló pautas específicas para el manejo de pacientes críticamente enfermos con COVID-19. Sugiere que debe aplicarse en un entorno controlado, como una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en una unidad de cuidados intermedios, y que se debe monitorear de cerca la respuesta del paciente para detectar rápidamente cualquier deterioro que requiera intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva.

b. **European Respiratory Society y American Thoracic Society**

La European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS) publicaron en 2017 pautas conjuntas (132-134) para la ventilación no invasiva en insuficiencia respiratoria aguda. Aunque estas pautas no se desarrollaron específicamente para COVID-19, algunas recomendaciones son aplicable a este contexto. Las pautas ERS/ATS sugieren que la VMNI puede ser apropiada en

casos de IRA hipoxémica de origen conocido, como neumonía, y en pacientes con una causa reversible de insuficiencia respiratoria, como la exacerbación de la EPOC o insuficiencia cardíaca aguda.

c. Organización Mundial de la Salud

La OMS proporcionó orientación sobre el uso de la VMNI en pacientes con COVID-19 en su documento “Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected”, sugiriendo que la VMNI puede considerarse como terapia ventilatoria en pacientes con COVID-19 y dificultad respiratoria (hipoxemia o aumento de la frecuencia respiratoria) que no responden adecuadamente a la terapia de oxígeno convencional. Aun así, recomienda que debe aplicarse en un entorno controlado y con monitoreo cercano para evaluar la respuesta del paciente y detectar rápidamente cualquier deterioro que requiera intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva (135).

d. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

En España la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) recomienda la oxigenoterapia de alto flujo nasal (ONAF) como la modalidad de primera elección en lo referente al soporte respiratorio no invasivo en el adulto con insuficiencia respiratoria aguda (IRA) por COVID19 (136), situando como segunda opción a la VMNI con CPAP y BIPAP en caso de respuesta insuficiente y sin criterios inmediatos de intubación. Esta recomendación se sustenta en la guía interna de la OMS (137), que sitúa a la ONAF y a la VMNI al mismo nivel, ya que ambas terapias deberían utilizarse solo en pacientes con fracaso respiratorio hipoxémico. Curiosamente, la OMS especifica que la ONAF, comparada con la oxigenoterapia convencional, reduce la necesidad de IOT. A su vez, esta observación se basa en la guía de práctica clínica europeo/americana (138). Aunque esta guía explica que no hubo diferencias significativas en la reducción prematura de la IOT y no puede recomendar porque la evidencia es de baja calidad.

En resumen, las pautas internacionales sugieren que la VMNI puede utilizarse en pacientes con COVID-19 estrictamente seleccionados y con dificultad respiratoria que no responden adecuadamente a la terapia de oxígeno convencional. Además, insisten en que debe aplicarse en un entorno controlado y con monitoreo cercano para evaluar la respuesta del paciente y detectar rápidamente cualquier deterioro que requiera intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva.

1.3. Factores predictores de éxito en el uso de VMNI en pacientes con COVID-19

1.3.1. Factores pronósticos a nivel técnicos y asistencial

- *Selección del paciente y diagnóstico*

La literatura científica (139) coincide en reflejar que la adecuada selección del paciente es un factor predictivo en el éxito de la VMNI, indicando que, aunque es especialmente efectiva en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda secundaria a EPOC (140) y en pacientes con edema pulmonar cardiogénico, es menos efectiva en pacientes con IRA aguda (141), como la neumonía y el SDRA. Por tanto, resaltan la necesidad de llevar a cabo una evaluación adecuada del paciente y establecer un diagnóstico preciso antes de iniciar la VMNI.

- *Ajuste del equipo y selección de la interfaz*

El ajuste adecuado de la máquina de ventilación y la selección de la interfaz (mascarilla facial, nasal o casco) son factores clave para el éxito de la VMNI (142) y para mejorar la tolerancia del paciente y reducir las fugas de aire, lo que a su vez mejora la eficacia de la ventilación. Además, es crucial asegurar que la presión de soporte y la presión positiva al final de la espiración (PEEP) se ajusten correctamente para optimizar el intercambio de gases y reducir el trabajo respiratorio del paciente (143, 144).

- *Monitoreo y seguimiento del paciente*

El monitoreo y seguimiento continuo del paciente es otro factor importante en el éxito de la VMNI. Ello exige que los profesionales clínicos supervisen de cerca la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno, la presión arterial y la conciencia del paciente para evaluar la respuesta al tratamiento y detectar posibles complicaciones (145). Sin olvidar la importancia de reconocer y tratar las causas subyacentes de la insuficiencia respiratoria, como la infección, la descompensación cardíaca y los desequilibrios electrolíticos, dado que ello permite mejorar el pronóstico del paciente (146).

- *Educación y capacitación del personal médico y de enfermería*

La educación y capacitación del personal médico y de enfermería en el uso de la VMNI es otro elemento clave para su éxito. De hecho, la experiencia del equipo de sanitario en el manejo de la VMNI se ha asociado con mejores resultados para los pacientes y una tasa de fracaso más baja (147). Por tanto, resulta necesario que los profesionales de la salud reciban una capacitación específica acerca de selección de pacientes, aplicación de la VMNI y manejo de sus complicaciones.

En síntesis, el éxito de la VMNI depende de varios factores técnicos y asistenciales, que incluyen la selección del paciente y de la interfaz, el ajuste del equipo, el monitoreo y seguimiento del paciente, unido a la educación y capacitación del personal médico y de enfermería. Al abordar estos factores, los profesionales de la salud pueden mejorar la efectividad de la VMNI y los resultados para los pacientes.

1.3.2. Factores pronósticos de éxito relacionados con la evolución clínica

- *Mejora en los parámetros clínicos y gasométricos*

Uno de los criterios más importantes para determinar el éxito de la VMNI en pacientes con COVID-19 es la mejora en los parámetros clínicos y gasométricos. Esto incluye la disminución de la frecuencia respiratoria, la mejora en la saturación de oxígeno y la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno), así como la estabilización o mejora en la conciencia del paciente (148). Estos parámetros deben ser evaluados de manera continua durante el tratamiento con VMNI para determinar su efectividad y decidir si es necesario cambiar a ventilación mecánica invasiva. Es decir, los predictores más comunes se asocian con el compromiso pulmonar (frecuencia respiratoria o ventilación pulmonar), siendo la presión arterial de oxígeno (PaO_2) >80 mmHg la mejor variable predictora.

- *Reducción en la necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva*

El objetivo principal de la VMNI en pacientes con COVID-19 es prevenir la intubación y la posterior ventilación mecánica invasiva, que están asociadas con una mayor morbilidad y mortalidad (149). Un criterio importante de éxito es evitar la intubación en pacientes tratados con VMNI, teniendo en cuenta que la tasa de intubación varía mucho en la literatura (122) reportando que oscila entre el 30% y el 70% en pacientes con COVID-19 que reciben VMNI.

- *Mejora en la supervivencia y reducción en la duración de la estancia hospitalaria*

Otro criterio clave de éxito de la VMNI en pacientes con COVID-19 es la mejora en la supervivencia y la reducción en la duración de la estancia hospitalaria. Algunas investigaciones (150-155) han demostrado que la VMNI puede mejorar la supervivencia en pacientes seleccionados con COVID-19, especialmente aquellos con SDRA leve o moderado. A su vez, puede reducir la duración de la estancia hospitalaria lo que puede ser útil en situaciones de recursos limitados y alta demanda de camas de hospital.

Diferentes evidencias científicas (156-159) resaltan la capacidad discriminatoria de la $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ en la predicción de la mortalidad a 30 días en pacientes con neumonía por COVID-19 y su utilidad pronóstica en combinación con

puntuaciones del riesgo de neumonía y/o conjugada con una puntuación no invasiva ‘CRB-65’ revelando que el nivel de $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ constituye un parámetro independiente asociado con la mortalidad a 30 días (OR:0,98, IC 95%: 0,98-0,99, $p = 0,003$). Además, la $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ combinada con CRB-65 así como, la $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ combinado con CURB-65 presentan una buena capacidad discriminativa y parecen ser más favorables que la presión de soporte inspiratoria (PSI) para predecir la mortalidad a 30 días (AUC: 0,83 frente a 0,75; AUC: 0,84 frente a 0,75).

En cuanto a la mortalidad asociada a la estancia en UCI, las tasas más altas se sitúan dentro de los 28 días posteriores al ingreso en la UCI (160, 161) y la mediana de tiempo desde el ingreso en la UCI hasta la muerte en 11 días (RIQ 6-18)

En resumen, los criterios de éxito de la VMNI en pacientes con COVID-19 incluyen la mejora en los parámetros clínicos y gasométricos, la reducción en la necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva y la mejora en la supervivencia junto con la reducción en la duración de la estancia hospitalaria. La VMNI no es apropiada para los pacientes con COVID-19 y se debe considerar la selección y el monitoreo cuidadoso de los pacientes, y la capacitación del personal médico y de enfermería para optimizar los resultados en pacientes con soporte ventilatorio no invasivo.

1.3.3. Influencia de la obesidad en el pronóstico y mortalidad de pacientes COVID-19 graves ingresados en UCI

La obesidad, se ha identificado como un factor de gravedad que desencadena un curso clínico más severo con mayores complicaciones. Mas aún, algunos estudios (162, 163) han sugerido que el aumento de la grasa visceral se asocia con un peor pronóstico entre los pacientes con COVID-19 lo que implica una posible asociación positiva entre la obesidad visceral y la gravedad del COVID-19. En este sentido, un estudio de cohorte prospectivo de 233 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Italia (164), reportó que los pacientes con obesidad tenían un riesgo de muerte 3 veces mayor en comparación con aquellos con un IMC $<30 \text{ kg/m}^2$ (180). En el mismo sentido, otro análisis (165) encontró que entre 200 pacientes con COVID-19 en el distrito del Bronx de la ciudad de Nueva York, la obesidad grave (definida como IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria independientemente de otros factores pertinentes potencialmente confusos. Sin embargo, una investigación de cohorte prospectivo de 1150 adultos hospitalizados con COVID-19 en Nueva York no mostró que la obesidad grave fuera un factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria (166).

En lo referido a la repercusión de la obesidad en la función respiratoria, la obesidad abdominal se asocia con una disfunción ventilatoria en las bases pulmonares, lo que da como resultado una disminución de la ventilación pulmonar con la consecuente disminución en el transporte de oxígeno a la sangre comprometiendo la saturación (167). Además, se ve alterada la respuesta inmune con una inflamación crónica de bajo grado que desencadena una secreción anormal de adipocinas y citocinas. Esto conduce a una respuesta inmune desregulada, quimiotaxis y diferenciación alteradas de macrófagos afectando al parénquima pulmonar y a los bronquios (168, 169). En este sentido, Simonnet A et al. (170) en su estudio encontraron que la obesidad ($\text{IMC} > 30$) y la obesidad severa ($\text{IMC} > 35$) estuvieron presentes en el 47,6% y el 28,2% de los casos, respectivamente. A su vez, reportaron que la proporción de pacientes que requirieron VMI fue mayor en pacientes con $\text{IMC} > 30$. En conjunto, parece probable que la obesidad per se sea un factor de riesgo independiente para la gravedad en la infección respiratoria grave por SARS-CoV-2.

1.3.4. Influencia del perfil clínico y epidemiológico en el pronóstico y mortalidad por COVID-19

Existen algunos factores de riesgo que ya han sido claramente identificados y relacionados con el desarrollo de una COVID-19 grave, como son el sexo masculino y la edad avanzada. De igual forma el perfil clínico y la gravedad del COVID-19 constituyen elementos claves para predecir de forma temprana la evolución y el pronóstico. En este sentido, diferentes evidencias (171, 172) han informado acerca del perfil clínico de los enfermos con COVID-19 grave asociando a la gravedad del COVID-19 comorbilidades tales como la inmunosupresión subyacente, diabetes y enfermedades malignas (coeficiente=53,9, 23,4, 23,4, respectivamente $P < 0,0007$). En cuanto a la mortalidad se asoció con la edad avanzada, el sexo masculino, la diabetes y la hipertensión (coeficiente =0,05 por año, 5,1, 8,2, 6,99, respectivamente; $P = 0,006$ 0,0002). Sin embargo, otras evidencias científicas (173, 174) aunque también confiere un mayor riesgo de mortalidad a la edad avanzada y al sexo masculino, señalan además; las comorbilidades cardiovasculares, la lesión cardíaca o renal aguda, la linfocitopenia y el dímero D, coincidiendo en la necesidad de monitorizar más de cerca a las personas con comorbilidades y características clínicas asociadas con la gravedad, dirigiendo los esfuerzos preventivos especialmente a aquellos pacientes con diabetes, enfermedades malignas e inmunosupresión.

En cuanto a la relación entre las características clínicas y la gravedad comparando los grupos graves (UCI) y no graves (no UCI) los resultados de un metaanálisis (175) vinculó la gravedad con antecedentes de tabaquismo ($P = 0,003$) y con algunas comorbilidades; especialmente, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(OR=5,08, $P<0,001$), la diabetes (OR=3,17 $P<0,001$), la hipertensión (OR=2,40, $P<0,001$), la enfermedad coronaria (OR=2,66, $P<0,001$), enfermedades cerebrovasculares (OR=2,68, $P=0,008$) y neoplasias malignas (OR=2,21, $p=0,040$), reflejando diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a síntomas como; la fiebre, la disnea, disminución del recuento de linfocitos y plaquetas y aumento del recuento de leucocitos, proteína C reactiva, procalcitonina, lactosa deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, creatinina quinasa y niveles de creatinina ($P<0,05$). Más Aún, aunque, el curso clínico fue variable entre ambos grupos, señalaron la disnea como el factor determinante de la gravedad. Además, identificaron que los pacientes en el grupo grave (UCI) presentaron más probabilidades de sufrir complicaciones con un índice de mortalidad mucho más alto y una tasa de alta hospitalaria más baja que aquellos con enfermedad no grave (no UCI) ($P<0,05$).

En lo referido a los factores de riesgo que determinan la probabilidad de mortalidad a los 30 días post diagnóstico de COVID-19, un estudio (176) multicéntrico con 167.500 personas con COVID-19 estratificadas por grupos de edad año 2020, reportó que aproximadamente la mitad (43,8%, $n=73.378$) tenía al menos una comorbilidad; hipertensión (24%, $n=40.154$), asma (16%, $n=26.814$) y diabetes (14,7%, $n=24.662$). Estos individuos tenían mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos sin comorbilidad (HR=2,80, IC95% 2,35-3,34; $p<0,001$), y el riesgo se elevó sustancialmente de 2,14 (IC95% 1,76-2,60) a 4,81 (IC95% 1,76-2,60). IC3,95-5,85) veces a medida que el número de comorbilidades aumentaba de una a cinco o más. También asociaron con la mortalidad o la gravedad, aunque con menor probabilidad, el trasplante de órganos sólidos, la demencia, la enfermedad renal crónica, las enfermedades mentales graves, las enfermedades cardiovasculares, la EPOC, el cáncer, la artritis reumatoide y el VIH.

De este modo, la evidencia científica (177) coincide en reflejar: la hipertensión, seguida de la diabetes y la enfermedad cardíaca como las más prevalentes, indicando que la tasa de mortalidad general se incrementa cuando los pacientes tienen antecedentes médicos preexistentes de hipertensión, diabetes y cardiopatía isquémica, así como, con el tabaquismo, el $IMC \geq 30$, y con una larga estancia en ventilación mecánica y/o en UCI (178).

En síntesis, existen factores que pueden indicar una mayor probabilidad de éxito de la VMNI, entre ellos; una respuesta rápida a la terapia entendida como una disminución de la frecuencia respiratoria y una mejora en la saturación de oxígeno dentro de las primeras horas de tratamiento. Sin embargo, la presencia de ciertas condiciones subyacentes (179, 180), como puede ser la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (181) o la insuficiencia cardíaca aguda (48) puede complicar la evolución de la enfermedad. Por ello, además de la selección adecuada de los

pacientes y el uso de herramientas de predicción y escalas para estimar la probabilidad de éxito de la VMNI son cruciales otros parámetros clínicos que permiten evaluar la efectividad de la VMNI y determinar si se requiere la transición a terapias más avanzadas, como la intubación y la VMI (182).

1.3.5. Herramientas de predicción y escalas de gravedad para estimar la probabilidad de éxito o fracaso de la VMN

La identificación temprana de pacientes que tienen una alta probabilidad de éxito con la VMNI puede mejorar el manejo clínico y los resultados, para ello existen varias herramientas de predicción y escalas utilizadas para estimar la probabilidad de éxito de la VMNI (183, 184), entre ellas:

a. Escala HACOR

La escala HACOR es una medición basada en parámetros clínicos y de laboratorio, que incluyen frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, acidosis (evaluada mediante el pH), conciencia (evaluada mediante la escala de coma de Glasgow) y oxigenación (evaluada mediante la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). Una puntuación HACOR elevada, medida 1 hora después del inicio del tratamiento de la VMNI se asocia con un mayor riesgo de necesidad de intubación y muerte (185) (Anexo V). Por tanto, la puntuación HACOR puede orientar en la toma de decisión para cambiar de VMNI a ventilación invasiva. Guia et al (186), han investigado la utilidad de la puntuación HACOR en pacientes con IRA por COVID 19 observando que una puntuación HACOR >5 desempeña una predicción del fracaso de la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), definida como la necesidad de intubación orotraqueal o la muerte. Valencia et al. (187) encontraron una capacidad moderada de la puntuación HACOR para predecir el fracaso, entendido como la necesidad de ventilación mecánica y la muerte del tratamiento con cánula nasal de alto flujo en pacientes con neumonía por COVID-19. Hay limitaciones sobre su capacidad de predicción cuando se hace la medición temprana de la puntuación, es decir, cuando se calcula antes del inicio del tratamiento VMNI, aunque si podría ser útil para predecir un pronóstico hospitalario desfavorable. En este sentido cabe señalar que la disponibilidad de un indicador de pronóstico clínico, utilizado antes de iniciar la VMNI, podría mejorar el proceso de toma de decisiones en pacientes con IRA por COVID-19, evitando posiblemente un ciclo de VMNI fallido (188).

b. Escala ROX

La escala ROX (Relación de Oxigenación/Frecuencia Respiratoria) es una herramienta de predicción que ha sido validada para predecir el fracaso o éxito

de la VMNI y la necesidad de intubación en pacientes con IRA hipoxémica (183, 189-194). Se calcula dividiendo la relación entre la saturación de oxígeno periférica (SpO₂) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) por la frecuencia respiratoria. Un valor ROX alto indica una mayor probabilidad de éxito con la VMNI (Anexo VI).

En lo referido a la predicción de intubación, el estudio de Vega ML et al. (192) señaló al índice ROX de 12 horas como el mejor predictor de intubación con un AUC=0,7916 [IC95% 0,6905-0,8927]. Estableciendo en el análisis de supervivencia un valor ROX<5,99 con un mayor riesgo de fracaso (p=0008 prueba de rango logarítmico).

Otro estudio (193) de pacientes tratados con esta terapia respiratoria desde su ingreso en UCI hallaron que los pacientes con un índice ROX <2,97 a las dos horas y <3,63 a las seis horas de ingreso requirieron ventilación mecánica invasiva por fallo de la VMNI, indicando que la aplicación del índice ROX medido en las primeras seis horas de ingreso a la UCI ayuda a identificar el riesgo de fallo de la VMNI pacientes con SDRA por COVID-19 de moderado a grave, no obstante, hicieron hincapié en que la selección de los pacientes es crucial para el éxito de la VMNI.

En concreto, un índice ROX ≤5,84 es óptimo para predecir el fracaso de la VMNI y puede ser útil para guiar a los médicos en su decisión de intubar a los pacientes, especialmente en pacientes con SDRA asociado a COVID-19 (194, 195).

c. Escala APACHE II

La escala APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) (Anexo IV) es una herramienta de predicción que se utiliza ampliamente en unidades de cuidados intensivos para evaluar la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de mortalidad (196). Aunque no fue diseñada específicamente para predecir el éxito de la VMNI, la escala APACHE II ha demostrado ser útil para identificar pacientes que pueden beneficiarse de la VMNI en el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda (197,198).

d. Escala CURB-65

La escala CURB-65 es una herramienta de predicción utilizada para evaluar la gravedad de la neumonía y la necesidad de hospitalización (Anexo VII). Consiste en cinco variables: confusión, urea plasmática elevada, frecuencia respiratoria elevada, presión arterial baja y edad ≥ 65 años (199). Aunque no fue diseñada específicamente para la VMNI, la escala CURB-65 ha sido aplicada en estudios para identificar pacientes con neumonía que pueden beneficiarse de la VMNI en comparación con la ventilación mecánica invasiva (200).

En conclusión, las escala HACOR, ROX, APACHE II y CURB-65, son útiles para estimar la probabilidad de éxito de la VMNI en pacientes con insuficiencia respiratoria considerando que la selección cuidadosa de los pacientes y el monitoreo continuo de los parámetros clínicos y gasométricos son esenciales para optimizar la efectividad de la VMNI y mejorar los resultados clínicos. Además, la predicción de éxito o fracaso de la VMNI mejora la gestión clínica y la estratificación de los pacientes para un tratamiento óptimo, y puede ayudar al flujo de trabajo del hospital y a la gestión de las camas y garantizar la seguridad del paciente durante su tratamiento.

1.3.6. Modelos predictivos para la efectividad de la VMNI

Los modelos predictivos son un conjunto de herramientas y técnicas estadísticas aplicadas a factores o variables de un evento que sirven para pronosticar y predecir el comportamiento o resultados probables en el futuro ante ese evento concreto. Se fundamentan en la identificación de relaciones entre variables en eventos pasados, para luego explotar dichas relaciones y predecir posibles resultados en futuras situaciones. La precisión de los resultados obtenidos depende del procedimiento realizado en el análisis de los datos y de la consistencia y coherencia de las suposiciones. Por tanto, un modelo predictivo difícilmente proporcionará el 100% de ajuste, ya que por mucho que se repita un patrón de comportamiento en el pasado, la fiabilidad de que se pueda repetir tiene un margen de error. Otra de las bondades del análisis predictivo es su capacidad para generar conocimiento sobre las personas, pues, más allá de trabajar con datos de un individuo, trabajan datos colectivos para identificar patrones de comportamiento producidos en individuos (201).

En síntesis, el análisis predictivo requiere de herramientas informáticas capaces de detectar patrones en los datos analizados para formular a partir de las mismas reglas susceptibles de usarse y así formular predicciones. No obstante, las calificaciones de los modelos predictivos hablan de tendencias y posibilidades en un grupo lo suficientemente grande, pero no garantiza que la predicción se cumpla en cada caso individual, pues una probabilidad individual por naturaleza simplifica excesivamente la cosa del mundo real que describe.

La tendencia actual de realizar modelos predictivos es consecuencia de la nueva cultura generada con respecto al almacenamiento y gestión de datos, que es posible gracias a la digitalización administrativa, ello permite generar archivos masivos de todo tipo de datos, susceptibles de ser analizados en busca de tendencias (202).

En lo referido al COVID-19 durante las primeras olas de la pandemia se produjeron altas tasas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos de todo el mundo que motivó el desarrollo de investigaciones al objeto de establecer sistemas de puntuación para predecir la mortalidad, entre ellos; la puntuación simplificada

de fisiología aguda (SAPS) II, la evaluación de fisiología aguda y salud crónica (APACHE) II, la puntuación de la evaluación de insuficiencia orgánica secuencial (SOFA) y las puntuaciones de mortalidad 4C calculadas al día inicial de ingreso en la UCI. Comparado mediante regresión logística los diferentes sistemas de puntuación (SOFA, APACHE II, ISARIC 4-C y SAPS II) se identificó la puntuación SOFA como la puntuación que mostro mejor rendimiento para predecir la mortalidad en pacientes críticos por COVID-19 (203).

Otro modelo de predicción multivariable (204) sobre la mortalidad de pacientes críticos con COVID-19 ingresados en la UCI a los 28 días asoció de forma independiente la edad, la obesidad, la procalcitonina, el SOFA y la PaO₂/FiO₂ con buenos ajustes entre la probabilidad de muerte observada y esperada. También, el modelo no invasivo combinado de SpO₂/FiO₂ y CURB-65 es un buen índice para predecir la mortalidad que puede ayudar a los médicos a estratificar rápidamente a los pacientes con COVID-19 en el momento del ingreso.

Por otro lado, el modelo predictor de mortalidad elaborado por Hajifathalian K e al. (205) contempló mediante regresión multivariable; la edad del paciente, la gravedad de la hipoxia, la presión arterial media y la presencia de disfunción renal al momento del ingreso hospitalario. En concreto, mediante curva característica operativa del receptor (discriminación) y la prueba de bondad de ajuste (GOF= Goodness of fit) de Hosmer-Lemeshow que indicar un modelo de buen ajuste cuando su valor es mayor que 0,05 ya que no rechaza la hipótesis nula, reportó en la validación cruzada interna, una predicción de mortalidad a 7 días de AUC=0,86 (IC95% 0,74-0,98; GOF p= 0,744); mientras que a los 14 días tuvo un AUC=0,83 (IC95% 0,69-0,97; GIF p=0,588). La validación externa con 265 pacientes de una cohorte externa confirmó el rendimiento de la predicción de mortalidad a los 7 y 14 días con un AUC=0,85 (IC95%: 0,78-0,92; GOF p=0,340) y 0,83 (IC95%: 0,76-0,89; GOF p=0,471) respectivamente. Concluyeron indicando que la herramienta de riesgo COVID-AID es un modelo bien calibrado que demuestra precisión en la predicción del riesgo de mortalidad a 7 y 14 días entre pacientes hospitalizados con COVID-19. Señalaron que esta puntuación de predicción podría ayudar con la utilización de recursos, la educación de pacientes y cuidadores, y proporcionar un instrumento de estratificación de riesgos para futuros ensayos de investigación.

Modelo predictivo mediante Inteligencia Artificial (IA)

Aunque a menudo se identifica la IA como un concepto futurista y lejano, lo cierto es que es una tecnología que ya se emplea hoy en todo tipo de áreas, entre ellas, la medicina. Gracias a la digitalización de grandes cantidades de datos, el desarrollo de algoritmos y la mejora de la capacidad de cálculo de los ordenadores de las últimas

décadas, la IA puede abrir excelentes oportunidades para la automatización de tareas, la aplicación de la medicina de precisión.

La IA también está siendo utilizada para establecer modelos que permita predecir con mayor ajuste la mortalidad entre los pacientes con COVID-19. En este sentido una revisión sistematizada (206) encontró que las áreas bajo las curvas resumidas de características operativas del receptor (SROC) de los modelos de inteligencia artificial con los algoritmos; K-Neare Neighbour (KNN) que funciona como un clasificador de aprendizaje supervisado no paramétrico y el código abierto del algoritmo de árboles impulsados por gradiente XGBoost reportaron unos valores de 0,98 y 0,91, respectivamente.

En todos los casos, la literatura científica manifiesta la importancia de explorar la concordancia entre las características utilizadas en el modelo externo y las características de los pacientes donde se pretende aplicar el modelo externo. Mas aun, insisten en la necesidad de realizar análisis de modelos locales que ayuden a decidir qué método de predicción es más efectivo para tratar a pacientes con COVID-19 (207, 208).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

Es posible predecir el fracaso de la VMNI en pacientes ingresados en UCI por COVID19.

Nuestra hipótesis principal es que la presencia de determinados factores de riesgo, así como la respuesta inicial en parámetros analíticos, de oxigenoterapia y hemodinámica al inicio de la terapia ventilatoria no invasiva pueden condicionar el fracaso o éxito de dicha terapia en pacientes con neumonía por SARS-COV2 (COVID-19) que requieren ingreso en UCI. Por tanto, el interés de esta investigación se fundamenta en analizar las características clínicas de dichos pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos que han recibido dicha terapia, por ende, tratar de elaborar un modelo predictivo de éxito o fracaso de la terapia con ventilación mecánica no invasiva.

Hipótesis alternativa (H1): la presencia de determinados factores de riesgo, entre ellas la diabetes Mellitus DM o la obesidad, así como la respuesta inicial en parámetros analíticos, de oxigenoterapia y hemodinámica al inicio de la terapia ventilatoria no invasiva pueden condicionar el fracaso o éxito de dicha terapia en pacientes con neumonía por SARS-COV2 que requieren ingreso en UCI.

La elaboración de dicho modelo predictivo nos permitiría la detección precoz de pacientes con alta probabilidad de fracaso, de manera que se podrían redirigir los recursos de forma adecuada, prevenir las complicaciones y disminuir la mortalidad contribuyendo a una mejor sostenibilidad del sistema sanitario.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo principal

Diseñar un modelo predictivo que permita identificar los factores asociados al fracaso de la terapia ventilatoria no invasiva (VMNI) en el paciente con patología COVID-19 grave que requiera ingreso en UCI.

2.2.2. Objetivos específicos

1. Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en UCI.
2. Especificar las complicaciones infecciosas de los pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en UCI.
3. Analizar la utilidad de la ONAF en los pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en UCI.
4. Evaluar el impacto del índice de masa corporal en el pronóstico del paciente con neumonía grave por COVID19 ingresados en UCI.
5. Evaluar la utilidad de la escala HACOR en relación con el fracaso de la VMNI en pacientes con neumonía grave por COVID19 ingresados en UCI.
6. Explorar los factores relacionados con la mortalidad los pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en UCI.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Fundamentación científica

Se realizó una revisión sistematizada para dar respuesta a los objetivos de este estudio. Para ello se accedió a diferentes bases de datos y se revisó la literatura científica existente. Como estrategia de búsqueda para la construcción de la pregunta de investigación se ha seguido el modelo PICOT (Patient/Problem/Population, Intervention/Indication, Comparison, Outcome and Time) (Tabla 4).

Tabla 4. Estructura de la búsqueda bibliográfica según formato PICOT

DIMENSIÓN	DESCRIPTOR
P-Población	Pacientes hospitalizados en UCI >18 años diagnosticados de infección grave por COVID-19.
I- Intervención	VMNI en diferentes modos y parámetros en pacientes con neumonía grave por COVID-19.

C- Comparar/ Alternativa	Otras técnicas de soporte respiratorio o ventilación mecánica invasiva
O: Outcomes/ Resultados	Fracaso de VMNI. Mortalidad.
T: Tiempo	Periodo Pandemia COVID-19 marzo 2020 - septiembre 2021.

Fuente: Elaboración propia

Se estableció la siguiente pregunta ¿Existe factores que pueden predecir el fracaso de la VMNI en pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en UCI, así como el pronóstico de dichos pacientes?

Con respecto al tipo de estudio se ha considerado la literatura publicada en revistas de con diferentes modalidades de metodología; ensayos clínicos aleatorios, estudios experimentales y revisiones sistemáticas con metaanálisis, así como estudios publicados en la literatura que cumplieran con los criterios de inclusión para esta investigación. También se han contemplado series de casos, revisiones integradoras, protocolos o guías de sociedades científicas. Como criterio de inclusión se determinó que fueran artículos sobre pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en UCI con soporte ventilatorio no invasivo publicados en inglés en los 4 últimos años.

Estrategia de búsqueda

Para delimitar la revisión, se realizó una primera búsqueda en la base de datos PubMed que facilitó encontrar la literatura científica sobre el tema y utilizar las palabras claves del descriptor Medical Subject Headings (MeSH), desarrollado por la National Library of Medicine (NLM). Concretamente se localizaron encabezados de materia, palabras claves y términos de indexación de artículos relevantes sobre el tema que permitió guiar la siguiente búsqueda. Asimismo, se utilizaron las referencias bibliográficas de los artículos analizados durante esta etapa inicial de la revisión.

Criterios de selección y estrategia de búsqueda

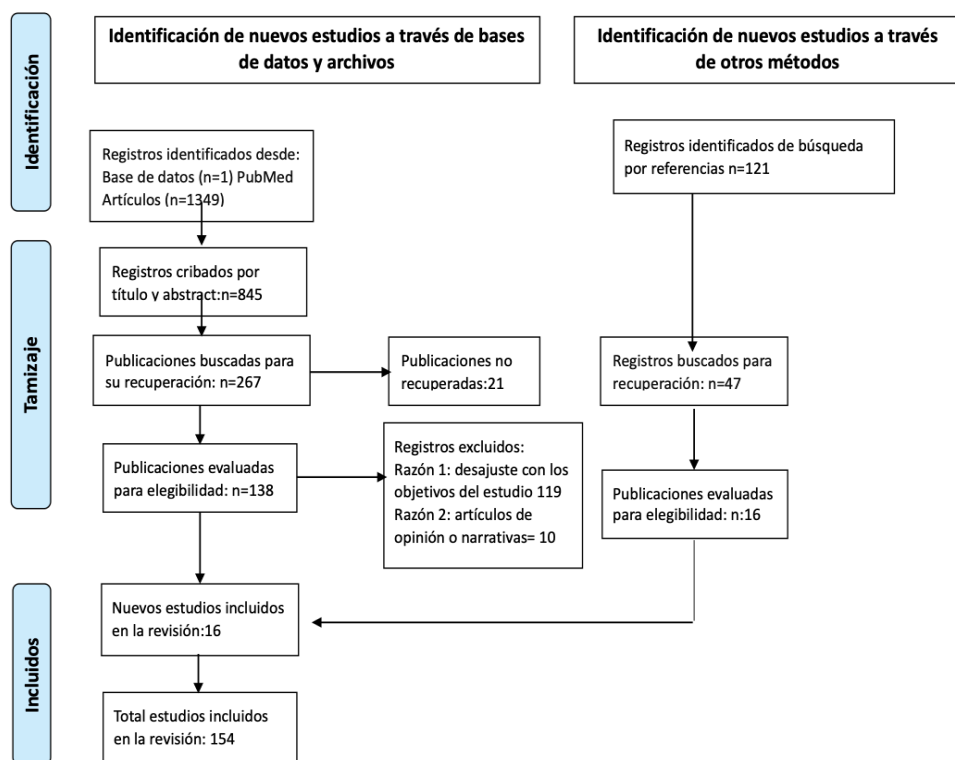
Esta revisión realizada en PubMed, se complementó con literatura gris extraída en por asociaciones científicas y Google Scholar para obtener una descripción completa de la literatura publicada. La estrategia de búsqueda propuesta para la base de datos PubMed, se puede ver en la Tabla 5. Asimismo, al objeto de maximizar la búsqueda se emplearon términos sinónimos para completar la misma en base a los descriptores MeSH, unidos mediante los operadores booleanos AND y OR.

Tabla 5. Estrategias de búsqueda usadas en PubMed

BASE de DATOS	Nº de artículos
Términos de búsqueda	
PubMed	
#1 Search: (((COVID-19) OR (COVID 19) OR (SARS-CoV-2 Infection[Title/Abstract])) OR (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Title/Abstract])) OR (SARS Coronavirus 2 Infection adults [Title/Abstract])) AND (((Noninvasive Ventilation) OR (Ventilation, Noninvasive[Title/Abstract])) OR (Ventilations, Noninvasive[Title/Abstract])) OR (Non-Invasive Ventilation[Title/Abstract])) AND ((Hospitalization ICU) OR (Hospitalizations ICU[Title/Abstract]))	594
#2 Search ((COVID-19) OR (COVID 19) OR (SARS-CoV-2 Infection[Title/Abstract])) AND (((predictive model Noninvasive Ventilation) OR (Ventilation, Noninvasive[Title/Abstract])) OR (Ventilations, Noninvasive[Title/Abstract])) OR (Non-Invasive Ventilation[Title/Abstract])) AND ((Hospitalization ICU) OR (Hospitalizations ICU[Title/Abstract]))	575
#3 Search: (Hospitalization ICU COVI-19) OR (Hospitalizations ICU COVID-19 Scale Predictive Ventilation, Noninvasive AND Mortality)[Title/Abstract]	5
#4 Search (Scale HACOR Predictive Ventilation Noninvasive AND Mortality)[Title/Abstract]	4
#5 Search (COVID-19 AND Noninvasive Ventilation AND Obesity)	78
#6 Search (COVID-19 AND Noninvasive Ventilation AND Factors Predictive)	93
	1349

En principio se localizaron 1349 artículos, a continuación, se realizó un filtrado por título y abstract y se seleccionaron 267 publicaciones para revisarlos a texto completo; finalmente resultaron 138 artículos que, cumpliendo con los criterios de inclusión, mejor se ajustaban a los objetivos de este estudio (Figura 13). La información extraída de los textos revisados se resumió mediante el uso de tablas y libro de Excel (Anexo IX).

Figura 13. Diagrama de flujo literatura científica



Fuente:Elaboración propia

3.2. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo multicéntrico analítico, sin grupo control.

3.3. Población y muestra del estudio

Todos los pacientes pertenecen al estudio CIBERESUCICOVID, que es un estudio observacional de cohortes prospectivo y multicéntrico, que incluyó 6205 pacientes ≥ 18 años diagnosticados de neumonía por SARS-CoV-2 e ingresados en 55 Uni-

dades de Cuidados Intensivos españolas entre los meses de septiembre de 2020 y marzo de 2021.

En concreto, para esta tesis, el investigador principal de CIBERESUCICOVID ha proporcionado una muestra de 482 pacientes procedentes de tres centros hospitalarios; Hospital Universitario Punta de Europa (Algeciras), Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia) y Hospital Clínic (Barcelona).

La muestra se obtuvo mediante muestreo no probabilístico intencionado, según los criterios establecidos de los casos procedentes de la base de datos CIBERESUCICOVID cumplieran con los criterios de inclusión determinados para esta investigación, es decir, pacientes >18 años con diagnóstico de neumonía grave por SARS-CoV-2 confirmado por PCR ingresados en UCI durante los meses de septiembre de 2020 y marzo de 2021.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de neumonía grave por SARS-CoV-2, confirmado por PCR en tiempo real, que requieren ingreso en UCI.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los casos que presentaban las siguientes condiciones:

- a) Pacientes con esperanza de vida <24 horas o limitación de soporte de terapia vital (limitación de esfuerzo terapéutico).
- b) Pacientes con rechazo voluntario de medidas invasivas.
- c) Pacientes con contraindicación y/o intolerancia a la VMNI
- d) Pacientes que al ingreso en UCI requieren intubación Orotraqueal y conexión a VMI (primeras 24 horas).

Tamaño muestral

Se han revisado los estudios publicados sobre eficacia de la VMNI en los pacientes con COVID-19, reflejando una tasa de fracaso que depende de la severidad de la insuficiencia respiratoria y oscila entre el 25-50%. Asumiendo el peor escenario, con una tasa de fracaso del 50%, un nivel de confianza del 95%, una precisión del 5%, el tamaño muestral necesario sería de 384 pacientes (288 pacientes en caso de un 25% de fracasos). En concreto, se ha manejado una muestra de 482 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión de este estudio y no presentaban criterios de exclusión.

3.4. Procedimiento

Los datos pertenecían a la base RedCap correspondiente al estudio CIBERESUCICOVID, por tanto, no ha sido necesario acceder a las historias clínicas de los pacientes directamente. Los datos recogidos se han identificados únicamente mediante

un código, por lo que no se ha incluido ningún tipo de información que permita identificar a los participantes. Sólo el investigador principal del estudio CIBERESUCOVID puede relacionar los datos recogidos en el estudio con la historia clínica del paciente.

El comité ejecutivo del estudio CIBERESUCICOVID y el investigador principal del estudio (Prof. Antoni Torres) han cedido los datos del estudio anónimos tras revisar el protocolo y estar conforme con el objetivo de este estudio, por lo que nunca se ha accedido a información que pueda identificar a los pacientes ni su procedencia.

Asimismo, el comité de ética de investigación de Cádiz a través de su secretaria Dña. Mónica Saldaña Valdera hizo constar que de acuerdo con lo previsto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, el Comité de Ética para la Investigación (CEI) revisó en su reunión de fecha 26 de enero de 2023 el proyecto de tesis titulado “Factores predictivos de fracaso de la ventilación mecánica no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda en paciente con neumonía por SARS-Cov-2 que requiere ingreso en UCI” (código de protocolo TEJUNI [TEsis de JUNIOR].n 9ed registro 41.22) protocolo versión 3.0 de 07 de julio de 2022. presentado por el doctorando D. Alejandro Álvarez Macías. Emitiendo informe favorable (Anexo 2).

Una vez obtenido el informe favorable, se cumplimentó una matriz de datos con las variables del estudio y los parámetros obtenidos, elaborándose un sistema de codificación de las variables con objeto de detectar y depurar errores e inconsistencias en los datos para proceder posteriormente al análisis de los datos.

3.5. Variables registradas

Se han recopilado datos de las siguientes variables (ver Tabla 6 y Anexo VIII):

- Datos epidemiológicos previos del paciente.
- Datos clínicos y biológicos y de tratamiento al ingreso en el hospital
- Datos clínicos, biológicos y de tratamiento al ingreso en la UCI y, secuencialmente, hasta el alta de la UCI o el fallecimiento.
- Datos específicos sobre oxigenoterapia y soporte ventilatorio invasivo y no invasivo.
- Parámetros clínicos y biológicos al alta hospitalaria.
- Información del seguimiento clínico de los pacientes que sobrevivan hasta 6 meses, incluyendo pruebas funcionales respiratorias, radiología torácica y cuestionarios de calidad de vida
- Datos de mortalidad intrahospitalaria e intra-UCI a los 28 días, 90 días, 6 meses y un año.

VARIABLE	Tipo
Edad	Cuantitativa discreta
Sexo	Cualitativa dicotómica
Tabaquismo	Cualitativa dicotómica
HTA	Cualitativa dicotómica
EPOC	Cualitativa dicotómica
Asma	Cualitativa dicotómica
Obesidad	Cualitativa dicotómica
Diabetes tipo II	Cualitativa dicotómica
ERC (enfermedad renal crónica)	Cualitativa dicotómica
ECV (enfermedad cardiovascular)	Cualitativa dicotómica
Tratamiento COVI-19 (remdesivir, lopinavir-ritonavir, INFb, hidroxicloroquina, corticoides, tocilizumab).	Cualitativa dicotómica
Sobreinfecciones (BRC, NAVM, ITU-SU)	Cualitativa dicotómica
Gasometria (pH, pO ₂ , pCO ₂ , SatO ₂)	Cuantitativa continua
Determinaciones analíticas (ingreso y 48 horas): creatinina, urea, PCR, PCT, lactato, dímero D, troponina I, LDH, leucocitos.	Cuantitativa continua
Parámetros soporte respiratorio (ingreso y 24 horas): modos, PEEP, frecuencia respiratoria, FiO ₂ .	Cualitativa nominal (modos). Cuantitativa discreta (el resto).
Estancia en UCI (días)	Cuantitativa discreta
Tiempos (días): VMNI, VMI, técnicas depuración extrarrenal.	Cuantitativa discreta
Puntuación escala HACOR	Cuantitativa discreta
Mortalidad	Cualitativa dicotómica
Pruebas funcionales respiratorias	Cuantitativa discreta
Extensión radiológica	Cualitativa nominal
Cuestionarios calidad de vida	Cuantitativa discreta

CBRC: bacteriemia relacionada con catéter. ECV: enfermedad cardiovascular. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ERC: enfermedad renal crónica. FiO₂: fracción inspirada de oxígeno. HTA: hipertensión arterial. ITU-SU: infección del tracto urinario relacionado a sonda urinaria. LDH: lactato deshidrogenasa. NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. ppico: presión pico. PEEP: presión positiva al final de la espiración. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. Vt: volumen tidal.

3.6. Análisis estadístico

La primera parte del análisis consistió en dar formato a las variables de la base de datos proporcionada por los investigadores del estudio CIBERESUCICOVID.

Se realizó un análisis descriptivo de las características epidemiológicas de la muestra. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico, en función de la distribución de los datos, mientras que las cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y porcentajes.

La normalidad de la distribución de frecuencias relativas de las variables cuantitativas se ha comprobado de manera gráfica, mediante funciones de distribución (histograma, QQ-norm, box-plot), y mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov (con la corrección Lilliefors). No se ha utilizado la prueba de Shapiro Wilk dado que el número de muestras (pacientes) es elevado.

Para comparar entre sí proporciones observadas se ha utilizado el test de Chi-cuadrado, o el test de Fisher cuando el número de eventos esperado ha sido pequeño (≤ 5). En las variables cuantitativas, para contrastar la hipótesis nula de igualdad de medias entre dos grupos se ha utilizado la t de Student y ante incumplimiento de los criterios de normalidad, la prueba de Mann-Whitney para el caso de muestras independientes, y la prueba de Wilcoxon para muestras apareadas.

Para analizar los factores de riesgo y construir el modelo predictivo se han calculado las OR crudas de cada factor. Se estableció un modelo multivariante mediante regresión logística ajustando por posibles factores de confusión.

El poder de discriminación del modelo predictivo obtenido ha sido evaluado por el área bajo la curva ROC y el intervalo de confianza (95% IC), determinando el mejor punto de corte para estimar la sensibilidad y especificidad diagnóstica.

La escala HACOR se ha evaluado aplicándola a todos los pacientes de la muestra, calculando las razones de fracaso de VMNI observada y esperada para dicha escala. Para evaluar la bondad de la escala se ha calculado el área bajo la curva, con su intervalo de confianza, mediante curvas ROC.

La significación estadística se estableció para $p < .05$

Los datos se analizaron con el programa R versión 4.2.2 para MacOS 10.13.

3.7. Criterios éticos

El estudio se llevó a cabo cumpliendo con los principios éticos establecidos en la Declaración Universal de Helsinki y las leyes españolas pertinentes para la investigación biomédica. Esto incluye la Ley de Investigación Biomédica (Ley 14/2007 de 3 de julio), la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento General de Protección de Datos, y la Ley de

Autonomía del Paciente (Ley 41/2002 de 14 de noviembre).

Se aseguró la confidencialidad y el anonimato, reflejando las iniciales y la edad para posteriormente asignar un código a código identificativo. Se evitó el almacenamiento electrónico de datos que pudieran dar lugar a la identificación directa del paciente. Tras la verificación y depuración de la matriz de datos y antes del comienzo del análisis estadístico las iniciales de los pacientes fueron borradas del conjunto de datos. El contenido de las hojas de recogida de datos, así como los documentos generados durante todo el estudio, fueron protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación, salvo en caso de inspección por las Autoridades Sanitarias.

La investigación ha estado exenta del requisito de obtención del consentimiento informado al ser un estudio retrospectivo con datos previamente recopilados de registros clínicos sometido rigurosamente a los criterios de anonimización, seguridad y confidencialidad de los datos exigidos para este tipo de investigación. Es decir, el estudio tenía un propósito de investigación válido y beneficioso sin riesgos para los participantes. No obstante, se elevó una consulta al Comité de Ética de Investigación para que autorizase dicha exención.

El comité informó de forma favorable la solicitud (Anexo I) haciendo constar que el citado proyecto cumplía los requisitos bioéticos y que correspondía a la Dirección del centro determinar si la capacidad y los medios disponibles eran apropiados para llevar a cabo el estudio.

4. RESULTADOS

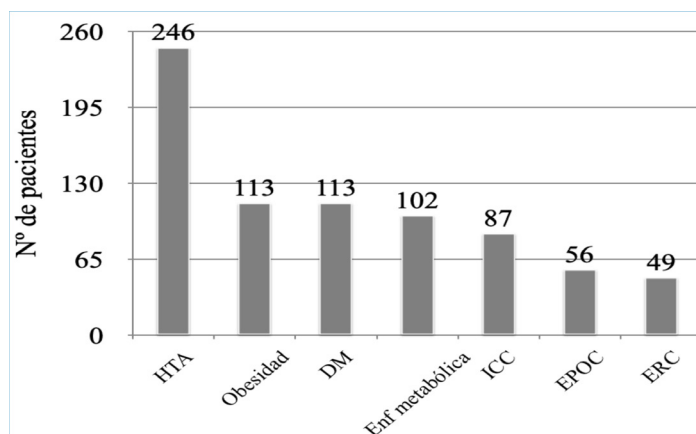
Se han incluido 482 pacientes ingresados por fracaso respiratorio agudo secundario a neumonía grave por SARS-CoV-2 en las Unidades de Cuidados Intensivos de tres hospitales nacionales. En todas las unidades del estudio los pacientes poseían acceso a terapias ventilatorias, monitorización continua y posibilidad de análisis sanguíneos de manera diaria.

4.1. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en UCI

Se incluyeron 335 hombres (69.5%) y 145 mujeres (30.08%) con una edad media de 61.94 ± 12.75 años e IMC de 28.05 [25.7; 31.2]. De ellos; 117 (24.27%) eran contacto de un caso confirmado o probable, 16 (3.32%) eran trabajadores de hospital, laboratorio o centro sociosanitario y 34 (7.05%) tuvieron contacto con muestras de pacientes confirmados o probables. Además, 14 (2.90%) pacientes se encontraban institucionalizados.

Las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA (51,04%), obesidad (23,44%), diabetes mellitus (23,44%), enfermedad metabólica no diabetes (21,16%), insuficiencia cardíaca crónica (18,05%), EPOC (11,62%) y enfermedad renal crónica (10,16%) (Figura 14).

Figura 14. Comorbilidades más prevalentes



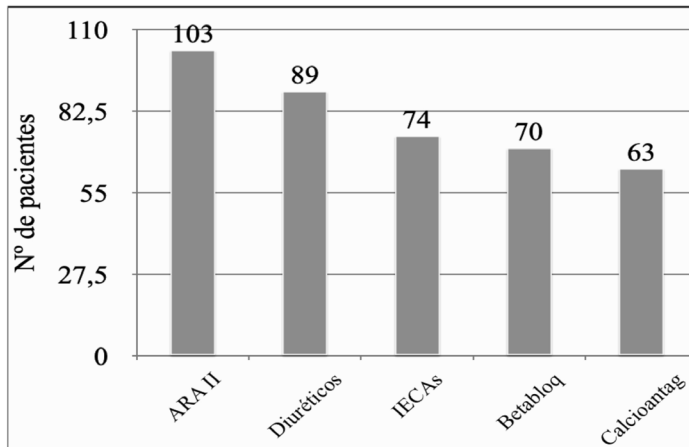
Fuente: *Elaboración propia*

Los síntomas más prevalentes al ingreso hospitalario fueron la fiebre (82,78%), disnea (63,9%), tos seca (58,51%), fatiga/astenia (31,53%), diarrea (22,82%), mialgia (19,09%) y tos productiva (15,35%). En cuanto a los parámetros hemodinámicos, los valores promedio fueron: frecuencia cardíaca ($85,48 \pm 18,71$ latidos/minuto), frecuencia respiratoria ($28,82 \pm 7,55$ respiraciones/minuto), presión arterial sistólica ($132,7 \pm 26,59$ mmHg), presión arterial diastólica ($72,64 \pm 16,58$ mmHg) y presión arterial media ($91,92 \pm 19,3$ mmHg).

En cuanto a los parámetros hemodinámicos, los valores promedio fueron: frecuencia cardíaca ($85,48 \pm 18,71$ latidos/minuto), frecuencia respiratoria ($28,82 \pm 7,55$ respiraciones/minuto), presión arterial sistólica ($132,7 \pm 26,59$ mmHg), presión arterial diastólica ($72,64 \pm 16,58$ mmHg) y presión arterial media ($91,92 \pm 19,3$ mmHg).

A su vez, se encontraban en tratamiento con estatinas (30,7%), AINEs (17,63%), antibióticos (11,62%), otros inmunosupresores (10,99%) y esteroides orales (10,79%). Los fármacos antihipertensivos más frecuentemente utilizados fueron: ARA II (21,37%), diuréticos (18,46%), IECAs (15,35%), betabloqueantes (14,52%), y calcioantagonistas (13,07%) (Figura 15). Cabe mencionar que 306 pacientes (63,48%) requirieron oxigenoterapia convencional con FiO_2 (mediana) de 60 [40; 80].

Figura 15. Tratamientos más frecuentes



Fuente: Elaboración propia.

4.2. Sobreinfecciones y otras complicaciones infecciosas en pacientes con neumonía por COVID-19 con VMNI

Se registraron 162 complicaciones infecciosas en los pacientes incluidos en el estudio (Tabla 7), siendo los focos infecciosos más frecuentes el pulmonar (16.60%), torrente sanguíneo (7.68%) y genitourinario (7.05%). En este sentido, fueron diagnosticados 76 neumonías bacterianas (15.77%), con 48 episodios de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVMI) (9.95%). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *P. aeruginosa* (5.39%), estafilococos coagulasa negativos (3.32%) y *E. coli* (3.32%), *S. aureus* (2.49%).

La segunda complicación infecciosa intra-UCI fue, por orden de frecuencia; de etiología pulmonar (7.26%), seguida de torrente sanguíneo (6.43%) y genito-urinario (2.9%). En estos casos, los microorganismos causales más frecuentes fueron *P. aeruginosa* (3.11%), *SCN* (2.7%) y *E. coli* (1.87%).

En cuanto al tercer bloque infeccioso intra-UCI, su foco más frecuente fue el torrente sanguíneo (4.98%), seguido del genito-urinario (3.32%) y el pulmón (2.70%), teniendo principalmente como agente causal a la *P. aeruginosa* (1.45%) y el *Enterobacter spp* (1.24%).

Tabla 7. Sobreinfecciones: Focos complicaciones y agentes causales

INFECCIONES		N (%)	
Complicación infecciosa		162 (33.61)	
NAVM		48 (9.95)	
Neumonía bacteriana		76 (15.77)	
Bacteriemia		78 (16.18)	

FOCO 1	VALOR	FOCO 2	VALOR	FOCO 3	VALOR
complicación infecciosa-1	n %	complicación infecciosa-2	n %	complicación infecciosa-3	n %
Pulmón	80 (16.60)	Pulmón	35 (7.26)	Torrente	
Torrente		Torrente		sanguíneo	24 (4.98)
sanguíneo	37 (7.68)	sanguíneo	31 (6.43)	Genito-urinario	16 (3.32)
Genito-urinario	34 (7.05)	Genito-urinario	14 (2.90)	Pulmón	13 (2.70)
Gastro-intestinal	6 (1.24)	Piel y tejidos		Piel y tejidos	
Piel y tejidos		blandos	6 (1.24)	blandos	3 (0.62)
blandos	4 (0.83)	Gastro-intestinal	2 (0.41)	Gastro-intestinal	2 (0.41)

Agente causante-1		Agente causante-2		Agente causante-3	
P. aeruginosa	26 (5.39)	P. aeruginosa	15 (3.11)	P. aeruginosa	7 (1.45)
SCN	16 (3.32)	SCN	13 (2.70)	Enterobacter spp	6 (1.24)
E. coli	16 (3.32)	E. coli	9 (1.87)	Enterococcus spp	5 (1.04)
S. aureus	12 (2.49)	Enterobacter spp	6 (1.24)	S. aureus	4 (0.83)
K. pneumoniae	11 (2.28)	K. pneumoniae ESBL	6 (1.24)	SCN	4 (0.83)
ESBL	10 (2.07)	Klebsiella spp	5 (1.04)	C. albicans	4 (0.83)
Aspergillus spp	8 (1.66)	C. albicans	4 (0.83)	Klebsiella spp	4 (0.83)
Enterobacter	8 (1.66)	S. aureus	4 (0.83)	K. pneumoniae ESBL	3 (0.62)
spp	7 (1.45)	C. glabrata	4 (0.83)	A. baumannii	3 (0.62)
Enterococcus	7 (1.45)	A. baumannii	3 (0.62)	E. coli	3 (0.62)
spp	6 (1.24)			Aspergillus spp	2 (0.41)
A. baumannii	6 (1.24)			C. difficile	2 (0.41)

S. pneumoniae	5 (1.04)	C. glabrata	2 (0.41)
S. maltophilia	4 (0.83)	C. parapsilosis	2 (0.41)
Klebsiella spp			
C. albicans			
Serratia spp			

NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica. N. SCN: estafilococo coagulasa negativo.
ESBL: betalactamasas de espectro extendido

Fuente: Elaboración propia.

4.3. Utilidad de la ONAF en los pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en UCI

Al ingreso en UCI, 327 pacientes recibieron soporte ventilatorio con ONAF. El tercer día de ingreso, el número de pacientes con ONAF descendió a 204 (65.6%).

Se consideró fracaso de la terapia con ONAF la necesidad de IOT y conexión a VMI. De los 327 pacientes con ONAF al ingreso en UCI, 113 requirieron intubación orotraqueal (IOT) y conexión a VMI. Esto supone una tasa de fracaso de ONAF del 34.5%.

Para analizar la utilidad de la ONAF en los pacientes que ingresan en UCI con dicho soporte respiratorio, primero se comparó la situación en el día 3 (de ingreso en UCI) (Tabla 8).

Tabla 8. Fracaso de ONAF vs no fracaso en el día 3 de estancia en UCI

	Fracaso ONAF (n=107)	mantiene ONAF (n=204)	p
FiO ₂	50 [40; 70]	60 [50; 75]	.004
PaO ₂	82.2 [70.5; 98.3]	67.9 [57.4; 78.5]	<.001
PaCO ₂	40.9 [36; 46.5]	33.8 [30; 37.6]	<.001
SatO ₂	94.6 [92; 96.7]	92 [88; 95]	<.001
FR	25 [21.2; 29]	28 [24; 33]	<.001
FC	76 [63; 95]	81 [61; 93]	.914
PAFI	173.8 [125.7; 223.2]	116.5 [88.7; 152.8]	<.001

PaO₂: presión arterial de O₂. PaCO₂: presión arterial de CO₂. SatO₂: saturación de O₂. FiO₂: fracción inspirada de oxígeno. FC: frecuencia cardíaca. FR: frecuencia respiratoria. PAFI: relación PaO₂ / FiO₂.

Fuente: Elaboración propia.

Los pacientes con fracaso de ONAF en el día 3 presentaron mejores valores gasométricos y hemodinámicos: menor necesidad de FiO_2 , mejor relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PAFI) y menor FC y FR. Esto probablemente se deba a que los pacientes ya se encontraban en VMI cuando se midieron los parámetros gasométricos.

Por otro lado, se realizó la comparación entre los pacientes con ONAF que fracasan con los que no fracasan, durante el total de su estancia en UCI, es decir, hasta su alta o fallecimiento (Tabla 9). En este sentido, destaca una mayor necesidad de FiO_2 (70% vs. 60%, $p<.001$) en los pacientes en los que fracasó la terapia con ONAF, así como una menor PaO_2 (63.1 vs. 73.3 mmHg, $p<.001$), SatO_2 (91% vs. 94%, $p<.001$) y PAFI (99.3 vs. 128.7, $p=.001$); todos ellos compatibles con peor situación respiratoria. Paralelamente, estos pacientes en los cuales fracasó la ONAF presentaron mayor mortalidad hospitalaria (39.8% vs. 8.9%, $p<.001$) y mayor mortalidad a 90 días (40.7% vs. 9.8%, $p<.001$).

Tabla 9. Fracaso ONAF vs. no fracaso ONAF final de estancia en UCI

	No fracaso ONAF (n=213)	Fracaso ONAF (n=113)	P
FiO_2	60 [47.5; 70]	70 [50; 90]	<.001
PaO_2	73.3 [63.2; 87.5]	63.1 [55.4; 76.4]	<.001
PaCO_2	33.3 [29.9; 37]	34 [30.9; 36.7]	.619
SatO_2	94 [91.4; 96.2]	91 [87.7; 94.6]	<.001
FR	26.5 [22.7; 32]	32 [27; 36]	<.001
FC	82.5 [71.7; 95.2]	87 [79; 100]	.002
PAFI	128.7 [97.3; 188.5]	99.3 [81.7; 169.4]	.001
Mortalidad hospitalaria, n (%)	19 (8.9)	45 (39.8)	<.001
Mortalidad a 90 días, n (%)	21 (9.8)	46 (40.7)	<.001

PaO_2 : presión arterial de O_2 . PaCO_2 : presión arterial de CO_2 . SatO_2 : saturación de O_2 . FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno. FC: frecuencia cardíaca. FR: frecuencia respiratoria. PAFI: relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$.

4.4. Impacto del IMC en el pronóstico de los pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en UCI

Con respecto a la relación de la obesidad con el pronóstico, se compararon los pacientes con un IMC >30 ($n=135$) con los pacientes con IMC ≤ 30 ($n=347$). Tanto la mortalidad hospitalaria, como la mortalidad tres, seis y doce meses tras el alta fue inferior en los pacientes con IMC >30 , sin alcanzar una significación estadística según se observa en la Tabla 10. Sin embargo, las diferencias observadas en la mortalidad tras seis y doce meses del alta mostraron una tendencia a la significación estadística ($p=0,066$ y $p=0,06$, respectivamente). Tampoco se encontraron diferencias de la relación de la obesidad en cuanto al tiempo de estancia en UCI. Sin embargo, los resultados indicaron que los pacientes con IMC ≤ 30 tenían significativamente mayor edad (64 vs. 60 años, $p=.002$) y mayor puntuación en la escala APACHE II al ingreso en UCI (11 vs. 9, $p=.007$).

Tabla 10. Mortalidad según IMC

	IMC ≤ 30 (n= 347)	IMC > 30 (n= 135)	P
Edad	664 [56; 72]	60 [49.5; 68]	.002
APACHE II	11 [8; 14.2]	9 [7; 12]	.007
SOFA	4 [3; 5]	4 [3; 5]	.960
Estancia en UCI (días)	9 [5; 18]	9 [6; 16.5]	.639
Mortalidad hospital, n (%)	95 (27.4)	28 (20.7)	.166
Mortalidad 3 meses, n (%)	101 (29,3)	29 (21,5)	.107
Mortalidad 6 meses, n (%)	102 (29,7)	28 (20,9)	.066
Mortalidad 1 año, n (%)	102 (30,2)	28 (21,0)	.060

APACHE II: Acute Physiology and chronic health evaluation II. SOFA: sequential organ failure assessment.

Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, en cuanto a la obesidad relacionada con el fracaso de la VMNI, los datos reportaron que el grupo de pacientes en los que fracasó la VMNI (24.1%) eran obesos (IMC >30), frente al 34.5% del grupo en que la VMNI no fracasó, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=.313$) (Tabla 11).

4.5. Utilidad de la escala HACOR en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 que ingresan en UCI

En primer lugar, se analizaron las variables que forman parte de la escala HACOR, como son: frecuencia cardíaca, pH, puntuación en escala de coma de Glasgow (GCS), relación PaO₂/FiO₂ (PAFI) y la frecuencia respiratoria. Se utilizó como punto de corte el valor de HACOR >5, referenciado en la literatura (196, 197), para predecir el fracaso de la VMNI (Tabla 12), obteniendo una sensibilidad de 84,2% (IC 95% 60-96,6%), una especificidad de 62,1% (IC 95% 49,3-73,8%), así como, un valor predictivo positivo (VPP) de 67,8% (IC 95% 59,4-75,2%) y un valor predictivo negativo (VPN) de 80,6% (IC 95% 59,1-92,3%), según se puede apreciar en la Tabla 11. Como estimador de la prevalencia, se ha aplicado la proporción de fracaso de VMNI de la muestra.

Tabla 11. Variables fracaso éxito de la VMNI

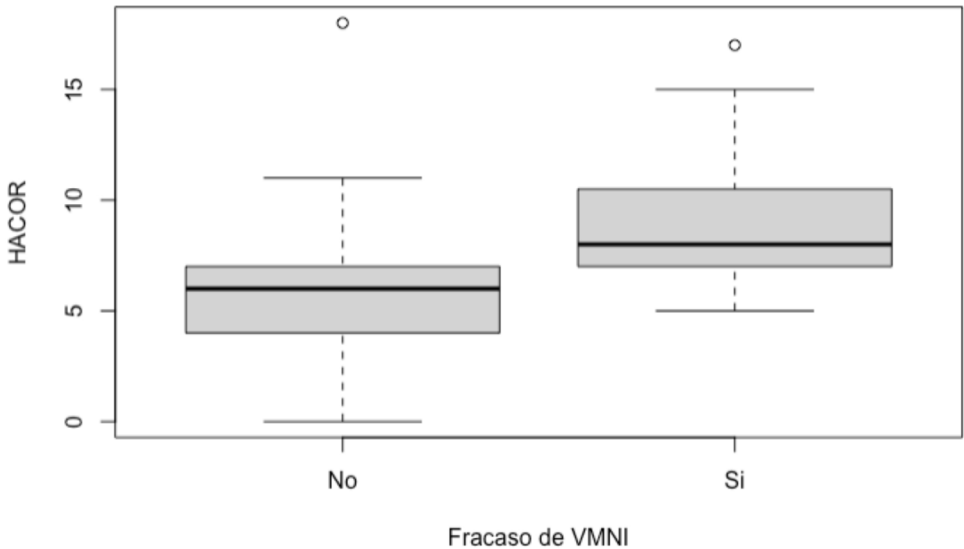
	Fracaso VMNI (n= 58)	Éxito VMNI (n=55)	P
Obesidad (IMC>30)	19 (34.5)	14 (24.1)	.313
FC	95 [75; 112]	76 [62; 83.5]	<.001
pH	7.39 [7.27; 7.45]	7.45 [7.41; 7.47]	<.001
GCS	15 [14; 15]	15 [15; 15]	.007
PAFI	73.8 [42.8; 106.0]	88.8 [20.1; 120.5]	.247
FR	32 [26; 36]	28 [20; 32.5]	.065
HACOR	8 [7; 10.2]	6 [4.2; 7]	<.001
HACOR > 5	41 (93.2)	25 (60.9)	<.001
Mortalidad	37 (63.8)	16 (29.1)	<.001

VMNI: ventilación mecánica no invasiva. FC: frecuencia cardíaca. GCS: escala de coma de Glasgow. PAFI: relación PaO₂/FiO₂. FR: frecuencia respiratoria.

Fuente: Elaboración propia.

En la figura 16 se puede apreciar gráficamente la relación entre la puntuación en la escala HACOR y el fracaso de la VMNI.

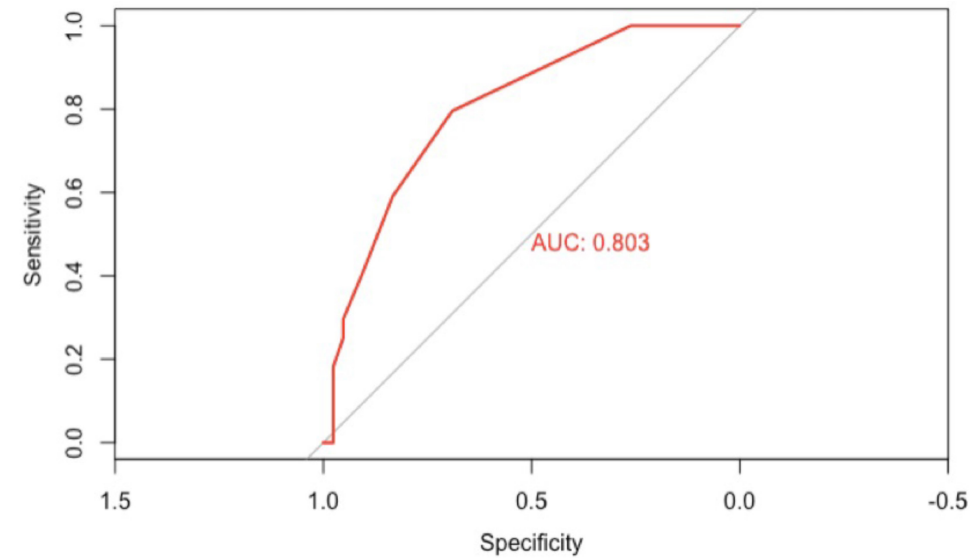
Figura 16. Puntuación de la escala HACOR y fracaso de la VMNI



Fuente. Elaboración propia

Posteriormente, se obtuvo la curva ROC y el área bajo la curva (AUC), que fue de 0,803 (IC 95% 0,711-0,895) se puede observar en la Figura 17.

Figura 17. Curva ROC y AUCROC para HACOR > 5



Fuente. Elaboración propia

Asimismo, se determinó el valor de la variable que al ser usado como punto de corte para discriminar entre fracaso y no fracaso de la VMNI, maximiza la sensibilidad y especificidad. Se obtuvo un punto de corte en HACOR > 6,5, con los resultados mostrados en la Tabla 12. Al modificar el punto de corte para la escala HACOR, mejoraron la especificidad y el VPP, éste último hasta el 72.9%.

Tabla 12: Comparación de puntos de corte para la escala HACOR

Punto corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
5	0,842	0,621	0,678	0,678
6,5	0,795	0,690	0,729	0,729

VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

Fuente: *Elaboración propia.*

4.6. Factores relacionados con la mortalidad del paciente con neumonía grave por COVID-19 ingresado en UCI

En lo referido a la mortalidad según las características clínico-epidemiológicas, en este estudio, las características de los pacientes con neumonía por COVID-19 ingresados en UCI fallecen son en mayor porcentaje hombres con edad promedio de 61.94 ± 12.75 años. Además, se reporta que las comorbilidades más frecuentes con mayor asociación a la mortalidad son la hipertensión arterial, la obesidad, la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca crónica, la EPOC y la enfermedad renal crónica (Tabla 13).

Tabla 13. Factores y comorbilidades relacionados con la mortalidad

Mortalidad	Vivos (n=340)	Exitus (n=130)	P
Sexo			
Hombre	237 (69.7)	91 (70.5)	.949
Mujer	103 (30.3)	38 (29.4)	
Edad	60 [51; 68]	70.5 [64; 76]	<.001
IMC	28 [25.8; 31.5]	28 [25.3; 30.6]	.371
Comorbilidades			
ICC	50 (14.7)	35 (26.9)	.003

HTA	153 (44.9)	88 (67.7)	<.001
Asma	13 (3.8)	4 (3.1)	
ERC	26 (7.6)	23 (17.7)	.0002
Hepatopatía moderada-severa	2 (0.6)	3 (2.3)	.132
Hepatopatía leve (cirrosis sin HTP)	11 (3.2)	4 (3.1)	
Obesidad (IMC>30)	105 (30.8)	28 (21.5)	.060
Enfermedad neurológica crónica	21 (6.1)	9 (6.9)	.926
Demencia	0 (0)	4 (3.1)	.006
Enfermedad reumatológica	15 (4.4)	9 (6.9)	.379
DM	63 (18.5)	47 (36.1)	<.001
Neoplasia maligna activa	11 (3.2)	18 (13.8)	<.001
Tx órgano sólido	11 (3.2)	9 (6.9)	.128
VIH o SIDA	4 (1.2)	1 (0.8)	
Inmunosupresión otras causas	5 (1.5)	6 (4.6)	.079

Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a los parámetros clínicos (Tabla 14) relacionados con la mortalidad registrados al ingreso en UCI, destacan una mayor necesidad de fracción inspiratoria (FiO₂), una menor saturación de oxígeno y menor PaO₂. Con respecto a nivel hemodinámico identificamos un peor pronóstico de los pacientes que presentaron una mayor hipotensión.

Tabla 14. Mortalidad según parámetros clínicos

Parámetros clínicos Ingreso en Uci	Vivos (n=340)	Exitus (n=130)	P
FiO ₂	60 [40; 70]	60 [50; 90]	.002
PaO ₂	71.6 [62.3; 86]	66 [56; 78.8]	.018
PaCO ₂	33.7 [30.5; 37.6]	34.3 [30; 38]	.496
pH	7.45 [7.42; 7.48]	7.44 [7.41; 7.48]	.136
HCO ₃ ⁻ media (SD)	23.4 (±3.7)	23.4 (±4.5)	.945
SatO ₂	94 [91; 96.1]	90 [86; 94]	<.001
GCS	15 [15; 15]	15 [15; 15]	.001

Temperatura, media (SD)	36.8 (± 1.02)	36.5 (± 1.02)	.007
Frecuencia cardiaca, media (SD)	84.9 (± 18.9)	87 (± 17.9)	.260
Frecuencia respiratoria, media (SD)	28.5 (± 7.6)	29.6 (± 7.5)	.166
PAS, media (SD)	132.4 (± 25.2)	133.9 (± 30.3)	.599
PAM, media (SD)	92.3 (± 19.1)	91.1 (± 19.6)	.545
PAD, media (SD)	73.5 (± 16.5)	69.9 (± 15.9)	.031
Tiempo inicio síntomas-ingreso hospital	7 [5; 10]	6 [4; 7]	<.001
Tiempo inicio síntomas-ingreso UCI	9 [6; 12]	8 [6; 11]	.107
Tiempo ingreso hospital-ingreso UCI	1 [0; 3]	2 [0; 4]	.122
Tiempo ingreso hospital-IMV	3 [2; 5.5]	5 [3; 9]	<.001
Tiempo ingreso UCI-inicio IMV	2 [1; 3]	2.5 [1; 4.2]	.002
HFNC al ingreso en UCI	254 (74.5)	68 (52.3)	<.001
VMNI al ingreso en UCI	38 (11.1)	50 (38.5)	<.001
PCR	119.6 [58.9; 201.6]	161.5 [74.7; 257]	.008
SOFA	3 [3; 4]	4 [3; 6]	<.001
APACHE II	10 [7; 13]	13 [10; 18]	<.001
PAFI al ingreso en UCI	126 [94.2; 194.2]	124.2 [89.9; 168.1]	.262

Fuente: *Elaboración propia*

A nivel del soporte ventilatorio los pacientes en los que se inició terapia ONAF al ingreso presentaron una menor mortalidad, mientras que aquellos en los que se inició VMNI al ingreso presentaron mayor mortalidad según se aprecia en la Tabla 15, también aquellos con mayor puntuación en escalas APACHE II y SOFA, y aquellos en los que fracasa el soporte ventilatorio inicial y requieren IMV.

Tabla 15. Parámetros relacionados con la mortalidad al inicio VMNI

Al inicio de la VMNI	Vivos (n=340)	Exitus (n=130)	P
Peep	12 [10; 14]	12 [10; 14]	.063
Presión plateau	23 [21; 26]	23.1 [21; 27]	.996
Volumen tidal por (ml/kg)	6.77 [6.08; 7.22]	6.66 [6.12; 7.33]	.860
FIO ₂	90 [70; 100]	94.9 [70; 100]	.766

PAFI	105.9 [67.7; 162]	79.4 [36.8; 135.8]	<.001
SOFA	4 [3; 5]	7 [5; 8]	<.001

Igualmente, los pacientes que fallecieron presentaron menor PAFI y mayor puntuación en la escala SOFA al inicio de la VMNI.

Con relación a la mortalidad al tercer día de ingreso en UCI, se asoció con la necesidad de una mayor FIO_2 , una mayor hipotensión y como consecuencia, una mayor necesidad de inotrópicos (Tabla 16). Tanto la necesidad de uso de relajantes musculares como el uso de la maniobra de decúbito prono fueron usadas más en los pacientes que presentaron mayor mortalidad. El uso de terapia renal sustitutiva también se relacionó de manera significativa con una mayor mortalidad.

Tabla 16. Parámetros relacionados con la mortalidad al tercer día en UCI

Parámetros tercer día en UCI	Vivos (n=340)	Exitus (n=130)	P
FIO_2	50 [40; 66.5]	675 [53; 90.5]	<.001
PaO_2	71.5 [60.5; 86.1]	75 [59.5; 96.3]	.199
Vasopresores	93.5 [90; 96]	93 [89; 95.9]	.585
TAS	128.4 ($\pm$ 27.7)	132.1 ($\pm$ 32.6)	.281
TAM	89.7 ($\pm$ 19.2)	87.8 ($\pm$ 19.8)	.390
TAD	70.7 ($\pm$ 16.7)	66.1 ($\pm$ 16.8)	.010
Inotrópicos	55 (17.8)	45 (36.9)	<.001
Relajantes neuromusculares	43 (13.9)	28 (23.1)	.029
PCR	34 [16.1; 75]	84 [37.4; 221.9]	<.001
SOFA	4 [3; 5]	7 [4; 8]	<.001
Prono	73 (21.7)	37 (45.1)	<.001
Terapia renal sustitutiva	11 (3.2)	14 (16.3)	<.001
NAVM	16 (84.2)	30 (90.9)	.656
Tromboembolismo pulmonar	50 (14.7)	8 (6.3)	.022
PAFI	138 [100.7; 206.6]	126.3 [75.5; 175.9]	.009

Fuente: *Elaboración propia*

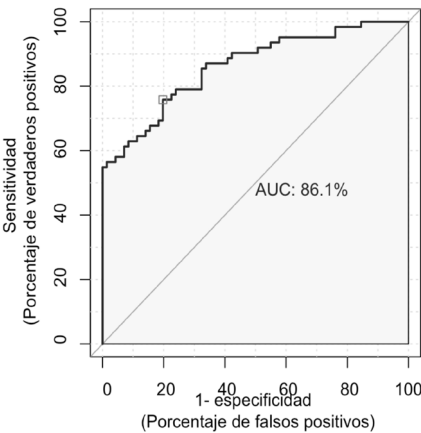
El análisis multivariante (Tabla 17) mostró que los factores independientes asociados a una mayor mortalidad fueron el uso de VMNI al ingreso en UCI, la presencia de diabetes mellitus como enfermedad previa, así como el tiempo transcurrido desde que el paciente ingresa en el hospital y se inicia la VMI. También se incrementaba el riesgo por cada unidad de valor de PCR y de creatinina. Sin embargo, el valor de la PAFI al tercer día de ingreso en UCI se comportó como factor protector.

Tabla 17. Factores predictores de mortalidad

Al inicio de la VMNI	OR	IC 95%	P
VMNI al ingreso en UCI	12.16	3.60-48.08	<.001
Diabetes mellitus	3.97	1.47-11.37	.008
Tiempo hosp-IMV	1.24	1.08-1.45	.003
PCR al ingreso en UCI	1.003	1.001-1.007	.039
PAFI en día 3	0.98	0.97-0.99	<.001
Creatinina en día 3	4.78	2.23-12.73	<.001

Además, según se representa en la Figura 18 el modelo multivariante presentó los siguientes estadísticos asociados: sensibilidad 72.6%, especificidad 80.3%, VPN 77% y VPP 76.3%. La curva ROC del modelo obtenido presentó un AUC-ROC de 86.1% (IC 95%, 79.9-92.4%), mostrando una excelente capacidad de discriminación.

Figura 18. Curva Roc. Mortalidad en pacientes con COVID-19 ingresados en UCI



Fuente: Elaboración propia

4.7. Modelo predictivo de fracaso de la VMNI en pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en UCI

Un total de 113 pacientes iniciaron VMNI durante su estancia en UCI, de los cuales 58 (51.3%) fracasaron con dicha modalidad ventilatoria. Interesó identificar los factores influyentes en este fracaso de la VMNI, para ello, se compararon los pacientes en los que la VMNI fracasó frente a los pacientes que tuvieron éxito. Como se puede apreciar en la Tabla 18, no se objetivaron diferencias entre los grupos en cuanto al sexo, la edad, el peso, el IMC o el tratamiento antihipertensivo previo. Tampoco se encontraron diferencias en las comorbilidades analizadas, salvo en la mayor presencia de enfermedad renal crónica (ERC) en los pacientes en los que la VMNI no fracasó (20% vs. 3.4%, $p=.007$).

Tabla 18. VMNI éxito vs. fracaso

	Éxito VMNI (n=55)	Fracaso VMNI (n=58)	P
Sexo			
Hombre	40 (75,5)	43 (74,1)	
Mujer	13 (24,5)	15 (25,9)	
Edad	66 [55,5; 76,5]	68,5 [60,2; 74,7]	0,662
Peso	80 [73,5; 95]	80 [70; 90]	0,559
IMC	29,4 [26,1; 32,5]	29,1 [24,6; 31,1]	0,348
Comorbilidades			
ICC	12 (21,8)	13 (22,4)	1
HTA	34 (61,8)	36 (62,1)	1
EPOC	9 (16,4)	8 (13,8)	0,905
Asma	3 (5,4)	1 (1,7)	0,355
ERC	11 (20)	2 (3,4)	0,007
Obesidad	19 (34,5)	14 (24,1)	0,313
Hepatopatía leve	3 (5,4)	0 (0)	0,112
Neuropatía crónica	3 (5,4)	2 (3,4)	0,634
Enf reumatológica	6 (10,9)	1 (1,7)	0,056
Pat gastrointestinal	5 (9,1)	4 (6,9)	0,738
Pat endocrino	7 (12,7)	4 (6,9)	0,353

Enf metabólica	12 (21,8)	12 (20,7)	1
DM	18 (32,7)	17 (29,3)	0,850
Pat genito-urinaria	11 (20)	8 (13,8)	0,454
Onco-hemato	5 (9,1)	3 (5,2)	0,482
Neoplasia maligna	4 (7,3)	4 (6,9)	1
Tabaquismo			0,578
Fumador	3 (5,4)	1 (1,7)	
Exfumador	20 (36,4)	20 (34,5)	
Nunca fumador	25 (45,4)	32 (55,2)	
Tto antiHTA previo	30 (88,2)	32 (88,9)	1
IECA previo	9 (28,1)	9 (26,5)	1
ARA II previo	16 (50)	19 (55,9)	0,817
AINEs previos	13 (27,1)	8 (17,8)	0,409
Estatinas previas	20 (36,4)	25 (43,1)	0,779
Vacuna			0,063
Neumococo	8 (17,0)	17 (34,7)	
Gripe (recodificar en Numbers)	15 (27,3)	25 (43,1)	

VMNI: ventilación mecánica no invasiva. IMC: índice de masa corporal. ICC: insuficiencia cardíaca crónica. HTA: hipertensión arterial. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ERC: enfermedad renal crónica. DM: diabetes mellitus. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Fuente: Elaboración propia

Por otro lado, hay que destacar en la situación al ingreso en UCI de los pacientes en los que fracasó la VMNI (Tabla 19 y 20) una mayor PaCO_2 (46.3 vs. 35.9 mmHg, $p<.001$), FiO_2 (100% vs. 65%, $p<.001$), frecuencia cardíaca (95 vs. 76 latidos/minuto, $p<.001$) y frecuencia respiratoria (32 vs. 28 respiraciones/minuto, $p=.065$), así como un menor pH (7.39 vs. 7.45, $p<.001$), presión arterial diastólica (64.5 vs. 71.1 mmHg, $p=.018$) y presión arterial media (87 vs. 93.9 mmHg, $p=.048$). Igualmente, la puntuación en la escala SOFA fue mayor en los pacientes en los que fracasó la VMNI (7 vs. 4, $p<.001$), así como algunos reactantes de fase aguda como los leucocitos (10.69 vs. $8.19 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p=.001$) y los neutrófilos (8.77 vs. $6.59 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p<.001$).

La puntuación en la escala HACOR fue mayor en los pacientes en los que fracasó la VMNI (8 vs. 6, $p<.001$).

Otras variables analíticas, como la creatinina (0.70 vs. 0.84 mg/dL, $p=.034$), el lactato (1.5 vs. 1.9 mmol/L, $p=.057$) y la albúmina (3.17 vs. 3.57 g/dL, $p=.026$) fueron menores en los pacientes con fracaso de la VMNI.

Tabla 19. Parámetros clínicos pacientes con fracaso de la VMNI

	Éxito VMNI (n=55)	Fracaso VMNI (n=58)	P
PaO ₂	68.3 [58.9; 83.5]	73.5 [62.1; 97.8]	.295
PaCO ₂	35.9 [31.6; 40.5]	46.3 [35; 53.2]	<.001
HCO ₃	23.4 [21.4; 26.3]	24.9 [22.9; 26.8]	.056
FiO ₂	65 [52.5; 80]	100 [81.2; 100]	<.001
SatO ₂	93.9 [88.6; 95]	91 [89; 94.1]	.205
PAFI	101 [83.2; 139.5]	89.4 [73; 128]	.179
Temperatura	36 [35.6; 36.3]	36 [36; 36.8]	.141
pH	7.45 [7.41; 7.47]	7.39 [7.27; 7.45]	<.001
FC	76 [62; 83.5]	95 [75; 112]	<.001
FR	28 [20; 32.5]	32 [26; 36]	.065
Escala HACOR	6 [4.2; 7]	8 [7; 10.2]	<.001
PAS, media (SD)	134.6 (± 24.5)	126.1 (± 34.0)	.121
PAM, media (SD)	93.9 (± 16.2)	87 (± 19.5)	.048
PAD, media (SD)	71.1 (± 14.1)	64.5 (± 14.7)	.018
Hemoglobina, media (SD)	12.9 (± 1.7)	13.4 (± 1.9)	.189
Leucocitos	8.19 [6.02; 11.46]	10.69 [8.54; 14.4]	<.001
Linfocitos	0.69 [0.4; 1.17]	0.7 [0.42; 1]	.912
Neutrófilos	6.59 [4.71; 10.25]	8.77 [7.26; 12.43]	<.001

Hematocrito, media (SD)	39.8 ($\pm$ 5.0)	40.4 ($\pm$ 5.7)	.536
Plaquetas	281 [200.5; 350.5]	278 [188; 328.7]	.407
Dímero D	1850 [1013.5; 4025]	2618 [999; 8035]	.143
PCR	50.7 [18.7; 158.1]	72.9 [45.5; 203.9]	.137
Glucosa	130 [100; 182.5]	142 [112.5; 175.5]	.618
Bilirrubina	0.6 [0.4; 0.7]	0.6 [0.5; 0.7]	.510
AST	39 [27; 67]	38.5 [24.7; 51.2]	.162
ALT	34.5 [25.2; 74.7]	36 [24; 50]	.301
Urea	54.9 [42.9; 73.4]	51.5 [39.7; 66.5]	.254
Lactato	1.9 [1.5; 2.5]	1.5 [1.2; 1.9]	.057
Creatinina	0.84 [0.68; 1.17]	0.70 [0.61; 0.91]	.034
CPK	52.5 [27.5; 101]	38 [26; 75]	.749
PCT	0.13 [0.08; 0.26]	0.09 [0.04; 0.22]	.243
LDH	427 [372; 530]	538.5 [357.7; 681.5]	.065
Sodio	139 [136; 142]	139 [135; 142]	.846
Potasio	4.1 [3.8; 4.4]	4.1 [3.7; 4.4]	.618
Albúmina, media (SD)	3.57 ($\pm$ 0.41)	3.17 ($\pm$ 0.23)	.026
TnI	0.01 [0.005; 0.01]	0.01 [0.007; 0.103]	.187
Ferritina	1034 [790; 1508]	1098 [651; 2000]	.592

PaO₂: presión arterial de oxígeno. PaCO₂: presión arterial de CO₂. HCO₃: bicarbonato. FiO₂: fracción inspirada de oxígeno. SatO₂: saturación de oxígeno. PAFI: relación PaO₂/FiO₂. FC: frecuencia cardíaca. FR: frecuencia respiratoria. PAS: presión arterial sistólica. PAM: presión arterial media. PAD: presión arterial diastólica. SD: desviación estándar. PCR: proteína C reactiva. AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanina aminotransferasa. CPK: creatin fosfoquinasa. PCT: procalcitonina. LDH: lactato deshidrogenasa. TnI: troponina I.

Fuente. Elaboración propia

Tabla 20. Parámetros de éxito y fracaso de la VMNI

	Éxito VMNI (n=55)	Fracaso VMNI (n=58)	P
APACHE II	11 [8; 14]	12.5 [20; 16.2]	.073
SOFA	4 [3; 5]	7 [6; 8]	<.001
SOFA renal			.306
0	43 (78.2)	50 (89.3)	
1	7 (12.7)	5 (8.9)	
2	3 (5.4)	1 (1.8)	
3	2 (3.6)	0 (0)	
4	0 (0)	0 (0)	
SOFA cardio			<.001
0	49 (89.1)	134 (22.8)	
1	3 (5.4)	5 (8.8)	
2	0 (0)	0 (0)	
3	0 (0)	2 (3.5)	
4	3 (5.4)	37 (64.9)	

APACHE II: Acute Physiology and chronic health evaluation II. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score.

Fuente. Elaboración propia

Regresión logística bivariante y multivariante

Se realizó una regresión logística para intentar conocer la probabilidad de fracaso de la VMNI asociada a cada variable independiente, en la Tabla 21 se muestran las OR del modelo simple, y posteriormente las OR ajustadas del modelo múltiple o multivariante. Para dicho modelo, se incluyeron inicialmente aquellas variables que en el análisis bivariante presentaron un valor de $p < 0.01$

Tabla 21. Probabilidad de fracaso de la VMNI

	OR	IC 95%	p	ORa	IC 95%	p
ERC	0.14	0.02-0.57	.014			
PaCO₂	1.10	1.05-1.16	<.001	1.17	1.07-1.30	<.001
HCO ₃	1.14	1.02-1.29	.025			
FiO ₂	1.05	1.03-1.08	<.001	1.04	1.00-1.09	.038
FC	1.04	1.02-1.07	<.001	1,04	1,01-1,09	.024
FR	1.04	0,99-1,09	.093			
PAM	0.98	0,96-0,99	.047	0.95	0.89-0.99	.034
PAD	0.97	0.94-0.99	.02			
Leucocitos	1.14	1.05-1.26	.003	1.2	1.04-1.48	.043
Neutrófilos	1.16	1.06-1.29	.002			
Lactato	0.59	0.28-0.99	.122			
creatinina	0.4	0.14-0.84	.04			
LDH	1.002	1.00-1.004	.031			
Albúmina	0,05	0.001-0.61	.039			
SOFA	2,09	1.64-2.79	<.001	2,00	1,41-3,08	<.001
HACOR	1.50	1.24-1.94	<.001			

ERC: enfermedad renal crónica. PaCO₂: presión arterial de CO₂. HCO₃: bicarbonato. FiO₂: fracción inspirada de oxígeno. FC: frecuencia cardíaca. FR: frecuencia respiratoria. PAM: presión arterial media. PAD: presión arterial diastólica. SD: desviación estándar. LDH: lactato deshidrogenasa. SOFA: sequential organ failure assessment.

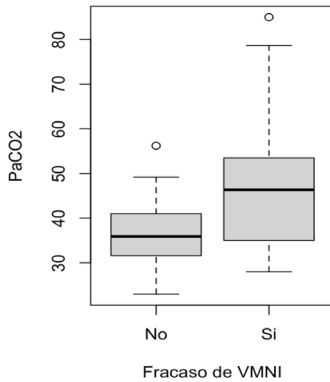
Fuente: Elaboración propia

En el análisis bivariente, se relacionaron directamente (de manera positiva) con el fracaso de la VMNI con un valor de $p < 0.01$; la PaCO₂ (OR 1.10), el bicarbonato (OR 1.14), la FiO₂ (OR 1.05), la frecuencia cardíaca (OR 1.04), la frecuencia respiratoria (OR 1.04), los leucocitos (OR 1.14), los neutrófilos (OR 1.16), la LDH (OR

1.002) y la puntuación en la escala SOFA (OR 2.09). No obstante, el antecedente de enfermedad renal crónica (OR 0.14), la PAM (OR 0.98), la PAD (OR 0.97), la creatinina (OR 0.40) y la albúmina (OR 0.05) se relacionaron inversamente (de manera negativa) con el fracaso de la VMNI (Figuras 19, 20).

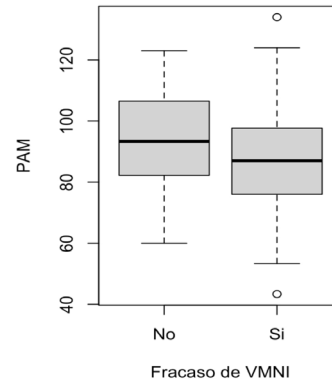
Dichas variables fueron utilizadas para la creación del modelo de regresión multivariante, resultando en el modelo final la existencia de una relación directa con la PaCO_2 (OR 1.17), FiO_2 (OR 1.04), FC (ORa 1.04), los leucocitos (OR 1.20) y la puntuación en escala SOFA (OR 2.00), mientras que la PAM (OR 0.95) presentó una relación inversa con el fracaso de la VMNI (Figuras 19-24).

Figura 19. Distribución de PaCO_2 según fracaso de la VMNI



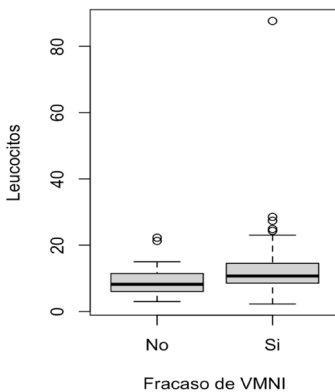
Fuente: Elaboración propia

Figura 20. según fracaso de la VMNI



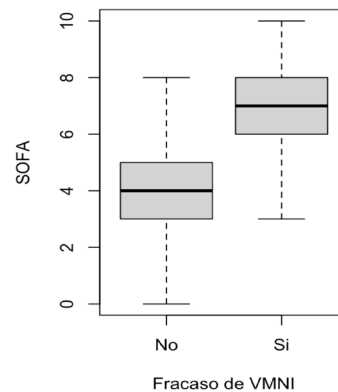
Fuente: Elaboración propia

Figura 21. Distribución de leucocitos



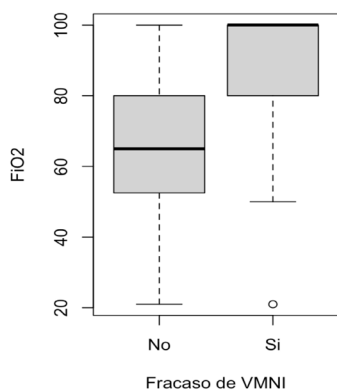
Fuente: Elaboración propia

Figura 22. SOFA en función del fracaso VMNI



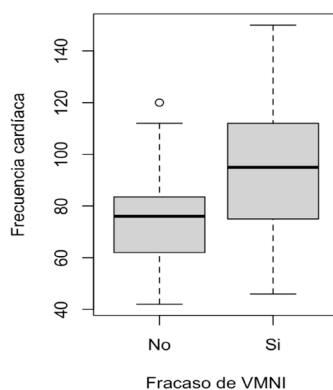
Fuente: Elaboración propia

Figura 23. Distribución de FiO_2



Fuente: Elaboración propia

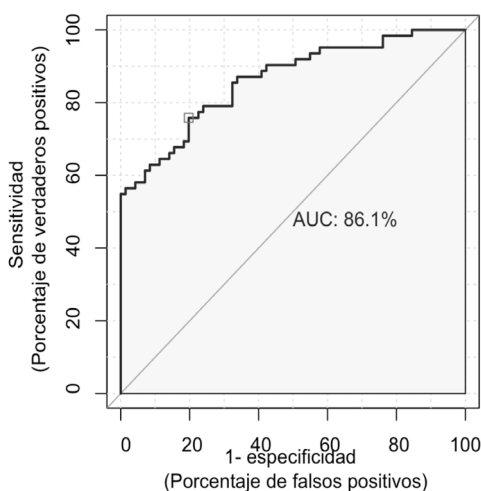
Figura 24. Frecuencia cardíaca en función del fracaso VMNI



Fuente: Elaboración propia

A su vez se calcularon los estadísticos básicos del modelo aquí definido, mostrando una sensibilidad de 94%, especificidad 89.6%, valor predictivo negativo (VPN) 93.5% y valor predictivo positivo (VPP) 90.4%. Mediante análisis de la curva ROC y su área bajo la curva se identificó: AUCROC 96.8% (IC 95% 93.49%-100%), según se observa en la Figura 25.

Figura 25. Curva ROC del modelo de regresión logística



Fuente: Elaboración propia

5. DISCUSIÓN

5.1. Modelo predictivo de fracaso de la VMNI

Podemos deducir a partir de los resultados de este estudio que valores elevados de PaCO_2 , una mayor necesidad de FiO_2 , la frecuencia cardíaca más elevada, los niveles altos de leucocitos y una mayor puntuación en la escala SOFA se comportan como factores de riesgo independientes de fracaso de la VMNI, mientras que la PAM actúa como factor de protección. Igualmente, los pacientes con fracaso de la VMNI y necesidad de intubación con conexión a ventilación mecánica invasiva presentaron mayor mortalidad. Resulta llamativo que la puntuación en la escala HACOR no se viera incluida en el modelo final, al no alcanzar la significación estadística al realizar el ajuste por el resto de las variables (209).

El estudio de los factores determinantes para el fallo de la VMNI es objeto de debate desde hace larga data. El trabajo publicado por Leoni (210) y sus colaboradores en 2021 menciona que los pacientes con IRA pueden ser manejados con VMNI en población seleccionada e identifica como factores de riesgo de fracaso la edad, la neumonía como etiología de la IRA, la gravedad de la hipoxemia y la ausencia de mejoría tras una hora desde el inicio de la VMNI. Otros trabajos (45, 60, 123, 143, 151, 170, 187, 211) han relacionado el fracaso de la VMNI con parámetros como una frecuencia cardíaca más alta, un pH más bajo, menor puntuación de la escala de coma de Glasgow, menor oxigenación y mayor frecuencia respiratoria, por lo que estas variables podrían ser utilizadas para predecir el fracaso de la VMNI.

Naik et al. (169) en su estudio reportaron una elevada incidencia de fracaso de VMNI, cercano al 50%, similar a la objetivada en esta tesis. Las puntuaciones al ingreso de las escalas APACHE II, SOFA, HACOR y la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ fueron predictores de fracaso de la VMNI, indicando a diferencia de lo reportado en nuestro estudio que la determinación diaria de la escala HACOR mejoraba la precisión del modelo predictivo.

De igual manera Farinha et al et al. (212), con un número ligeramente superior de pacientes obtuvo una tasa de fracaso de la VMNI ligeramente inferior (alrededor del 40%), pero solo identificó la PCR, la LDH y el tratamiento con morfina como factores de riesgo independientes de fracaso.

5.2. Perfil socio demográfico, clínico y factores de riesgo

Según los datos de este trabajo, el perfil del paciente con neumonía grave por SARS-Cov-2 que requiere ingreso en UCI es un hombre, mayor de 60 años, con sobrepeso, hipertenso, que se presenta en el hospital con fiebre, disnea y tos seca y va

a requerir oxigenoterapia con FiO_2 elevada (212). Otros estudios (35, 160, 171, 213) citan también la inmunodepresión que dificultaría la eliminación del virus, lo que puede aumentar la gravedad de la infección. De igual forma la presencia de enfermedades oncológicas pueden traducirse en disfunciones orgánicas. Estos hallazgos respaldan la importancia de considerar estas características demográficas y comorbilidades al evaluar el riesgo y la gravedad de ciertas enfermedades en el peor pronóstico de la enfermedad.

La necesidad de VMNI implica una mala evolución de la infección por SARS-Cov-2, con una afectación más severa, necesidad de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos y un empeoramiento del pronóstico.

En 2021, en plena pandemia COVID-19, se identificaron 3 fenotipos clínicos mediante un modelo de machine learning (clustering) que significativamente se correlacionaban con patrones de respuesta del huésped y con mortalidad en UCI. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de realizar tratamientos personalizados, dirigidos en función de los fenotipos mencionados (177, 198, 214).

En este sentido, en el estudio del grupo de trabajo CIBERESUCICOVID (215), se identificaron 3 fenotipos en función de las comorbilidades que presentaban los pacientes. Lo particular de este estudio reside en que únicamente considera las comorbilidades previas al ingreso hospitalario para la definición de los fenotipos. De este modo destaca principalmente la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) como fuertemente asociada a mal pronóstico. Por otro lado, los autores no encontraron diferencias en la mortalidad asociadas a la severidad del fracaso respiratorio al ingreso en UCI, definidos por la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y los niveles de PCR (216).

Igualmente, otros estudios (182, 198, 203, 217) han objetivado que la edad avanzada y el sexo masculino aumentan el riesgo de mortalidad y, coincidiendo con los datos de nuestra muestra, éste se relaciona con la presencia de problemas cardíacos y renales. Estos hallazgos respaldan la importancia de considerar estas características demográficas y comorbilidades al evaluar el riesgo y la gravedad de ciertas enfermedades en el peor pronóstico de la enfermedad.

5.3. Sobreinfecciones y otras complicaciones infecciosas

Se fijó como objetivo específico analizar las sobreinfecciones y las complicaciones infecciosas producidas en los pacientes durante su estancia en UCI. Dichas infecciones resultan frecuentes en los pacientes que ingresan en UCI con neumonía por SARS-Cov-2, principalmente la sobreinfección respiratoria bacteriana y la bacteriemia. *P. aeruginosa* y *SCN* fueron los microorganismos más frecuentemente aislados. Estos patógenos se asocian comúnmente con la neumonía hospitalaria y adquirida por ventilador y se han informado como copatógenos comunes en las infecciones por

COVID-19, particularmente en cohortes de UCI (212, 218-220).

Teniendo en cuenta los datos del registro ENVIN (Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial) (220), la pandemia por COVID-19 no ha modificado sustancialmente las características demográficas de los pacientes críticos en cuanto a edad, género, comorbilidades o gravedad al ingreso, aunque sí se han producido incremento en las estancias y la mortalidad (37).

Por otro lado, en lo referente a las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, la COVID-19 ha provocado tanto un incremento en la incidencia como un cambio en la distribución de estas. Se ha descrito un incremento en la incidencia de NAVM y de las bacteriemias de origen desconocido, junto con un descenso de las infecciones urinarias asociadas a sondaje y de las bacteriemias secundarias de origen distinto al respiratorio.

En cuanto a la etiología microbiológica de dichas infecciones, los recientes informes del registro ENVIN revelan una distribución muy parecida a la descrita en este estudio, con *P. aeruginosa* como el patógeno más frecuentemente aislado y los *Staphylococcus coagulasa negativa* como el principal causante de bacteriemias de origen desconocido y relacionada con catéter venoso central.

En este estudio se registraron 162 complicaciones infecciosas (33,61%), este dato se asemeja a los referidos por Wu et al. (219) que refiere un 41,9% y 32,7%. A su vez, Baskaran et al (220) identifican los factores de riesgo asociados a infecciones que coinciden con nuestros factores asociados a mortalidad: edad mayor a 60 años, diabetes mellitus, recibir ventilación mecánica, cateterismo urinario, cateterismo arteriovenoso y tener una puntuación APACHE II más alta (221).

5.4. Utilidad de la oxigenoterapia de alto flujo nasal

La utilidad de la Oxigenoterapia de alto flujo nasal (ONAF) como terapia de suplementación respiratoria cobró vital importancia durante la pandemia por COVID-19, destacando como una de las terapias más utilizadas de inicio en el paciente grave. No obstante, dicha terapia presentó igualmente una tasa de fracaso del 34,55% en concordancia con las cifras contrastadas en la literatura (67, 128, 135, 143).

Los pacientes con fracaso de ONAF en el día 3 presentan mejores valores gasométricos y hemodinámicos: menor necesidad de FiO₂, mejor PAFI y menos FC y FR. Esto probablemente se deba a que los pacientes ya se encontraban en VMI cuando se midieron los parámetros gasométricos.

A la hora de comparar parámetros respiratorios nuestros resultados reflejan que los pacientes que se mantuvieron con ONAF presentaron parámetros más bajos de oxigenación en sangre en comparación con aquellos en los que fracasó, este hecho se

debe a que en estos últimos se implementaron terapias más invasivas con posibilidad de aumentar los requerimientos ventilatorios y de oxigenación en concordancia con la literatura científica consultada (41, 179, 183, 187, 189, 195).

El uso de ONAF asociada a la posición en decúbito prono ha sido una estrategia utilizada con los pacientes con infección por COVID-19 graves, dado que mejoraba la oxigenación y la fatiga evitando la intubación orotraqueal y sus complicaciones (114, 119, 120, 211, 212). De igual manera existe consenso en considerar que un retraso en el inicio de la VMI en pacientes con una neumonía severa conduce a un aumento de mortalidad (109). Este hecho hace que sea de vital importancia identificar escalas y predictores para identificar que pacientes son candidatos al uso de las distintas terapias.

5.5. Impacto del IMC en el pronóstico

Otro de los objetivos específicos de esta tesis fue evaluar el impacto del IMC en el pronóstico de los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 ingresados en UCI. Según los datos analizados, los pacientes con obesidad, definida por un IMC >30 , no presentaron mayor mortalidad hospitalaria ni durante el año posterior al alta hospitalaria. Igualmente, la obesidad no se asoció a una mayor tasa de fracaso de la VMNI ni a una mayor estancia. Sin embargo, el metaanálisis realizado por Poly et al. (221), refleja que la obesidad juega un papel acentuado en el riesgo de muerte por COVID-19, especialmente en pacientes masculinos. En concreto, indica que aumenta el riesgo de hospitalización, ingreso en UCI, también incrementa la necesidad de VMI y la mortalidad entre pacientes con COVID-19. Además, refleja que la adiposidad visceral excesiva parece estar asociada con la gravedad de la enfermedad por COVID-19.

De igual forma, otro estudio realizado en Italia (164), reportó que los pacientes con obesidad presentaban un riesgo de muerte tres veces mayor en comparación con aquellos con un IMC <30 kg/m². Igualmente, una investigación en el distrito del Bronx de la ciudad de Nueva York encontró que la obesidad grave (definida como IMC ≥ 30 kg/m²) se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria independientemente de otros factores (165). Sin embargo, en el mismo sentido que nuestros hallazgos, un estudio de cohorte prospectivo en Nueva York (166) con 1150 adultos hospitalizados por COVID-19 descartó la obesidad grave como factor de riesgo de mortalidad hospitalaria.

No obstante, coincidiendo con el argumento de la influencia del IMC en el peor pronóstico del COVID-19, otros estudios (162, 163, 221, 222) han reportado que el aumento de la grasa visceral se asocia con un peor pronóstico entre los pacientes con COVID-19 lo que implica una posible asociación positiva entre la obesidad visceral y

la gravedad de la COVID-19. En la misma línea, un estudio de Simonnet A, et al (170), encontró que la obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) y la obesidad severa ($\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$) estaban presentes en el 47,6% y el 28,2% de los casos, respectivamente. Asimismo, reflejaron que un total de 85 pacientes (68,6%) requirieron VMI y que el IMC incrementaba la proporción de pacientes que requirieron VMI ($p < 0,01$) siendo más elevada en pacientes con $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$ (85,7%).

En este sentido, aunque no eran específicamente pacientes críticos, el estudio OpenSAFELY (214), llevado a cabo en Reino Unido con más de 17 millones de adultos con infección COVID-19, mostró que la obesidad y la diabetes se asociaban de manera independiente con la mortalidad. Un $\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$ se asoció con cerca del doble de mortalidad relacionada con COVID-19 en comparación a los pacientes sin obesidad.

En largas series de pacientes, el riesgo aumentado consecuente a la obesidad se observó en adultos jóvenes, presentando mayor severidad y necesidad de hospitalización. En este trabajo, los pacientes con $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ eran significativamente más jóvenes que aquéllos con $\text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$. La menor edad de los pacientes con mayor IMC hace que aun deba ser investigado el impacto de la obesidad entre los pacientes más jóvenes (223).

5.6. Utilidad de la escala HACOR

Con respecto a la utilidad de la escala HACOR, al ser una escala predictora de fracaso de la VMNI, los pacientes en los que dicha terapia fracasó tuvieron unas puntuaciones más altas. En este estudio, se analizó el comportamiento del punto de corte de la escala más frecuentemente usado en la literatura ($\text{HACOR} > 5$), obteniendo una elevada sensibilidad y VPN.

En este estudio, se observó que los pacientes con fracaso en la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) tenían inicialmente puntuaciones más elevadas en la escala HACOR, reflejando resultados peores en cada una de las variables que forman parte de esta escala. Adicionalmente, y como se anticipaba, la mortalidad intrahospitalaria fue mayor en los pacientes con puntuaciones de la escala HACOR > 5 .

Por otra parte, el valor de VPP no fue bueno para el punto de corte HACOR > 5 , objetivándose cierta mejoría al utilizar una puntuación de 6.5 en la escala, como era de esperar.

En cuanto al perfil de los sujetos en los que fracasó el tratamiento no invasivo comparándolo con la literatura científica (196), cabe resaltar que nuestros pacientes eran de mayor edad, tenían un mayor número de comorbilidades y presentaban una peor relación de intercambio gaseoso.

En la investigación de Duan et al. (209) una puntuación >5 durante la primera hora de ingreso mostró una sensibilidad del 72,6 %, y una especificidad del 90,2 %, VPP 87,2 %, VPN 78,1 % y 81,8 % precisión para predecir fracaso de la VMNI. En su cohorte, los pacientes en los que fracasó la VMNI y se procedió a IOT en menos de 12 horas mostraron una mortalidad hospitalaria más baja que la de aquellos en los que se retrasó la intubación. Otros estudios como los de Carrillo et al. (185) y Esteban et al (184) de igual manera también demostraron la utilidad de HACOR para identificar pacientes con IRA tratados con VMNI que presentan riesgo de mortalidad hospitalaria.

A pesar de las evidencias reportadas que respaldan nuestros resultados sobre la utilidad de la escala HACOR para determinar el fracaso de la terapia con VMNI, existen estudios que sugieren realizar ciertas modificaciones en la misma (185, 186). En concreto, sugieren que en pacientes con infección por COVID-19 sería adecuado asignar una puntuación más alta a cada rango de valores de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, para obtener una evaluación aún más realista del riesgo de fracaso de la VMNI. Si valores más bajos de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ recibieran puntuaciones más altas, su preponderancia en HACOR aumentaría, lo que estaría de acuerdo con la alta prevalencia de hipoxemia significativa en COVID-19 y la importancia de su corrección con VMNI como predictor fracaso de dicha terapia. Argumentan esta relación por el daño combinado inducido por el efecto citopático viral directo y por los efectos indirectos de la tormenta de citoquinas.

Una de las limitaciones de la escala HACOR es su falta de consideración hacia las causas específicas de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica (188, 195). El SDRA y la neumonía pueden asociar tasas mayores de fracaso de la VMNI, mientras que en el edema pulmonar cardiogénico las tasas de fracaso son menores. Por tanto, los puntos de corte propuestos para la escala HACOR pueden no presentar la misma precisión en patologías diferentes. No obstante, la escala HACOR presenta mayor utilidad y aumenta su precisión cuando se determina de manera seriada; su incremento tras 1-2 horas de VMNI se asocia fuertemente con el fracaso de la terapia y necesidad de ventilación mecánica invasiva, mientras que su descenso se asocia con el éxito de la VMNI.

En lo referente a la ONAF, la evidencia científica reporta (194, 195) que el punto adecuado de corte en la escala HACOR sea de 5,5 (sensibilidad 66%, especificidad 65%). Además, en este estudio se encontró que la puntuación HACOR para los pacientes que fracasaron se situaba en 7,14 para los y 4,45 para los pacientes que tuvieron éxito con dicha terapia. Asimismo, señalan que esta técnica fracasó en 152 (62%) pacientes y 140 (57%), que requirieron intubación y ventilación mecánica. Además, se observó que la capacidad discriminatoria de la puntuación HACOR

para predecir el fracaso del tratamiento podía variar según el momento en el que se realice la evaluación del puntaje. Aunque, la menor capacidad discriminadora de los datos en general podría deberse a diferencias en los criterios de intubación, que forman parte de los criterios de fracaso del tratamiento en sintonía con Valencia et al. (187) que evaluaron la puntuación HACOR y el índice ROX después de 2 horas de tratamiento con ONAF, y si no había mejoría en los signos de fatiga muscular, SaO_2 ($>90\%$) y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, indicaban la intubación endotraqueal. Por otra parte el estudio de Okano H (195) reportó que el AUC mejoraba al aplicar la escala a las 48 horas, aunque este hecho pudiera presentar riesgos de demora en el tratamiento óptimo, lo que daría lugar a debate.

5.7. Mortalidad y factores asociados

En cuanto a los parámetros clínicos respiratorios relacionados con la mortalidad cuantificados al ingreso en UCI los datos obtenidos son bastante congruentes con la fisiopatología de la enfermedad y muestran concordancia con los estudios actuales (124-134, 153, 155, 158, 160) destacando una fracción inspiratoria (FiO_2) alta, algo esperable con relación a una mayor hipoxemia y una menor saturación de oxígeno en onda de pulso periférica. Este hecho es plausible debido a que un mayor infiltrado inflamatorio debido a la enfermedad y la alteración de la ventilación/perfusión pulmonar dificultaría la llegada de oxígeno a la circulación disminuyendo la captación en la onda de pulso y este hecho nos demandaría el uso de una mayor FiO_2 como soporte al inicio.

Respecto al estado hemodinámico identificamos un peor pronóstico de los pacientes que presentaron una mayor hipotensión este hecho concuerda de igual manera en parte debido al mayor riesgo de perfusión de estos pacientes a los órganos diana y la posibilidad de que algunos de estos pacientes al ingreso estuvieran en situación de shock (173, 198).

A nivel del soporte ventilatorio los pacientes en los que se inició terapia nasal del alto flujo al ingreso presentaron una menor mortalidad en concordancia con la literatura científica (30, 37, 38, 42, 50, 60), a diferencia de aquellos en los que se comenzó VMNI que presentaron mayor mortalidad. Estos resultados pueden estar relacionados con la priorización que se llevaba a cabo en la mayoría de los centros hospitalarios, dado que se reservaba el uso de VMNI para aquellos pacientes más graves mientras que la terapia con ONAF se instauraba de inicio prácticamente en todos los pacientes que requerían ingreso en UCI (39-42).

A modo de síntesis y en consonancia con la evidencia científica (124, 160, 173) los factores independientes asociados a una mayor mortalidad fueron el uso de VMNI al ingreso en UCI, la presencia de diabetes mellitus como enfermedad previa, así como

el tiempo transcurrido desde que el paciente ingresa en el hospital y se inicia la VMI, el valor de la PCR al ingreso en UCI y la creatinina el día 3 de ingreso en UCI. Sin embargo, el valor de la PAFI el día 3 se relacionó inversamente con la mortalidad.

Situación el tercer día de ingreso en UCI

En cuanto a las variables medidas el tercer día de ingreso en UCI, los pacientes que fallecieron (124, 156, 160) presentaron necesidad de una mayor FIO₂, una mayor demanda de inotrópicos, peor puntuación en la escala SOFA, mayores niveles de PCR y PAFI más baja. Tanto el requerimiento de uso de relajantes musculares como el uso de la maniobra de decúbito prono fueron más usadas en los pacientes que presentaron mayor mortalidad (125-127, 119, 120). Estos datos se deben a que el criterio más generalizado para el uso de estas dos terapias era la mayor gravedad del paciente, definido por los valores bajos de PaO₂/FiO₂ y por tanto eran aquellos sujetos con mayor probabilidad de exitus.

5.8. Limitaciones y prospectivas

Limitaciones

Este estudio cuenta con varias limitaciones que deben ser mencionadas; a) En primer lugar, es un estudio observacional, lo que implica ciertas restricciones inherentes a este tipo de diseño. b) En segundo lugar, no se documentó la duración de la exposición a la VMNI ni el intervalo hasta el fallo de esta terapia, un factor crítico ya que el retraso en la intubación y la conexión a la ventilación mecánica impacta negativamente en la mortalidad. c) En tercer lugar, no se ha evaluado el efecto potencial de la limitación de esfuerzos terapéuticos, particularmente en los picos de la pandemia. d) En cuarto lugar, las estrategias de tratamiento durante la pandemia evolucionaron, variando el tratamiento recibido por los pacientes según la ola pandémica a la que pertenecían, dificultando la estimación de su influencia en la morbilidad y mortalidad observadas. e) Quinto, la decisión de proceder a la conexión a la VMI, aunque se fundamentaba en guías clínicas dependía del criterio del facultativo encargado pudiendo este hecho generar variabilidad interpersonal en las actuaciones. f) Sexto, al excluir del análisis a los pacientes que ya recibían ventilación mecánica invasiva al ser admitidos en la UCI, quienes presentan una mayor mortalidad, se afecta la evaluación de este resultado en el estudio. Este hecho afecta especialmente a nuestro objetivo específico de evaluación del impacto de la obesidad, al excluir los pacientes con mayor gravedad al ingreso en UCI. y a los factores relacionados con la mortalidad. g) Séptimo, es posible que no se hayan incluido variables significativas como la raza o aspectos socioeconómicos, que podrían influir en el ajuste de los modelos analíticos. h) Octavo el uso de VMNI

difiere en cada centro y según especialista usando parámetros distintos e incluso distintas modalidades CPAP o Bilevel. Este hecho hace que sea interesante en el futuro hacer estudios comparativos evaluando la efectividad de las distintas modalidades. i) Noveno el estudio fue realizado en un contexto de alto estrés asistencial hecho que podía afectar a las capacidades de monitorizar adecuadamente los parámetros clínicos de los pacientes. j) Por último, la ausencia de vacunación contra el SARS-CoV-2 en los pacientes estudiados limita su validez externa.

Prospectiva

Esta investigación ha permitido destacar varios factores de riesgo potencialmente relacionados con el pronóstico y la mortalidad de pacientes ingresados en UCI con neumonía por COVID-19 tratados con VMNI. Además, contribuye a divulgar evidencias científicas sobre ciertos factores de riesgo de fracaso de la VMNI en pacientes con neumonía por COVID-19 con poca evidencia o riesgo inexacto y que, por tanto, requieren más profundidad. Asimismo, abre vías de investigación hacia estudios empíricos depurados con metodologías sólidas de muestreo y selección de población de estudio que permitan identificar los factores de éxito o fracaso de la VMNI con mayor certeza.

A lo expuesto anteriormente se suma la aplicabilidad de los resultados obtenidos para el sistema sanitario, pues éstos pueden tener aplicabilidad para distribuir los recursos ventilatorios con mayor eficiencia, haciendo un uso más racional de los mismos y de esta forma contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario.

6. CONCLUSIONES

1. El incremento de la presión arterial de CO_2 y la frecuencia cardiaca, la necesidad de FiO_2 altas, el aumento de leucocitos en sangre y la puntuación de la escala SOFA se relacionan directamente con un incremento en la tasa de fracaso de la VMNI, mientras que el incremento de la presión arterial media se comporta como factor protector de dicho fracaso.
2. El perfil de pacientes de este estudio que desarrollan una neumonía grave por SARS-Cov-2 que requieren ingreso en UCI corresponde a hombre, mayor de 60 años, hipertenso, con sobrepeso y con alta necesidad de soporte ventilatorio.
3. Un tercio de los pacientes presentaron complicaciones infecciosas con un aumento notable en los casos de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM) y bacteriemias secundarias.
4. No se pudo demostrar un impacto del IMC en el pronóstico ni la asociación con mayor mortalidad de los pacientes con neumonía grave por COVID19 que ingresan en UCI.

5. Los pacientes en los que la VMNI fracasó presentaron mayor puntuación en la escala HACOR. Una puntuación de HACOR >5 presentó una elevada sensibilidad y alto valor predictivo negativo. Al aumentar el punto de corte a HACOR > 6.5 mejoró la especificidad y el valor predictivo positivo.
6. El fracaso de la VMNI empeora el pronóstico de los pacientes ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por la COVID-19, incrementando la mortalidad.
7. La mortalidad es elevada en los pacientes en quienes fracasa el soporte ventilatorio con ONAF. Los pacientes con menor necesidad de FiO₂, mayor PAFI y menor trabajo respiratorio probablemente puedan beneficiarse de la terapia con ONAF.
8. Los factores predictores de mortalidad fueron la presencia previa de diabetes mellitus, el uso de VMNI al ingreso en UCI, el tiempo desde el ingreso en el hospital y el inicio de la VMI, los niveles de PCR al ingreso en UCI, la creatinina el día 3 en UCI y el valor de la PAFI el día 3 en UCI.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Consultado 2023 agosto 14]. Disponible en: <https://COVID19.who.int/>
3. International Monetary Fund. World Economic Outlook, October 2020: A Long and Difficult Ascent. Washington, DC: International Monetary Fund; 2020. [Consultado 2023 agosto 11]. Disponible en: <https://www.imf.org/en/Publications/WEO/Issues/2020/09/30/world-economic-outlook-october-2020>.
4. World Bank. Global Economic Prospects. Bank. June 2020. [Consultado 2023 agosto 11]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10986/33748>
5. Bambra C, Riordan R, Ford J, Matthews F. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Health*. 2020;74(11):964-968. doi: 10.1136/jech-2020-214401. Epub 2020 Jun 13.
6. Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, et al. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *Lancet*. 2021; 397(10262):1023-1034. doi: 10.1136/jech-2020-214401. Epub 2020 Jun 13.
7. World Health Organization. COVID-19 vaccine development pipeline. 2021.

- [Accesado 2023 agost 15] Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
8. Yamey G, Schäferhoff M, Hatchett R, Pate M, Zhao F, McDade KK. Ensuring global access to COVID-19 vaccines. *Lancet*. 2020;395(10234):1405-1406. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30763-7. Epub 2020 Mar 31.
 9. Barajas-Nava LA. Development of SARS-CoV-2 vaccines. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(1):66-74. English. doi: 10.24875/BMHIM.20000217.
 10. Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1679-1681. doi: 10.1056/NEJMp2003539. Epub 2020 Mar 11.
 11. Di Fusco SA, Spinelli A, Castello L, Mocini E, Gulizia MM, Oliva F et al. Impact of Working from Home on Cardiovascular Health: An Emerging Issue with the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 12;18(22):11882. doi: 10.3390/ijerph182211882.
 12. Lyzwiniski LN. Organizational and occupational health issues with working remotely during the pandemic: a scoping review of remote work and health. *J Occup Health*. 2024 Jan 4;66(1):uia005. doi: 10.1093/jocuh/uiae005.
 13. Eccleston-Turner M, Upton H. International collaboration to ensure equitable access to vaccines for COVID-19: The ACT-Accelerator and the COVAX Facility. *Milbank Q*. 2021;99(1):32-68. doi: 10.1111/1468-0009.12503. Epub 2021 Mar 2.
 14. Watkins DA, Qi J, Kawakatsu Y, Pickersgill SJ, Horton SE, Jamison DT. Resource requirements for essential universal health coverage: a modelling study based on findings from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet Glob Health*. 2020 Jun;8(6): e829-e839. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30121-2.
 15. Legido-Quigley H, Mateos-García JT, Campos VR, Gea-Sánchez M, Muntaner C, McKee M. The resilience of the Spanish health system against the COVID-19 pandemic. *Lancet Public Health*. 2020;5(5): e251-e252. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30060-8. Epub 2020 Mar 18.
 16. Tanne JH, Hayasaki E, Zastrow M, Pulla P, Smith P, Rada AG. Covid-19: how doctors and healthcare systems are tackling coronavirus worldwide. *BMJ*. 2020;368:m1090. doi: 10.1136/bmj.m1090.
 17. Bernardes JM, Magalhães DMDS, Alonso MS, Gómez-Salgado J, Ruiz-Frutos C, Romero A et al. Knowledge of COVID-19 among Brazilian health care professionals and associated factors. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jun 17;101(24):e29067. doi: 10.1097/MD.00000000000029067
 18. Gohil SK, Quan KA, Madey KM, King-Adelsohn S, Tjoa T, Tifrea D, et al. Infection prevention strategies are highly protective in COVID-19 units while main risks to healthcare professionals come from coworkers and the community. *Antimicrob*

- Resist Infect Control. 2021 Nov 22;10(1):163. doi: 10.1186/s13756-021-01031-5.
19. Ruiz-Frutos C, Palomino-Baldeón JC, Ortega-Moreno M, Villavicencio-Guardia MDC, Dias A, Bernardes JM et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Mental Health in Peru: Psychological Distress. *Healthcare (Basel)*. 2021 Jun 8;9(6):691. doi: 10.3390/healthcare9060691.
 20. 20. Alonso MS, Lima MCP, Dias A, Camacho-Vega JC, García-Iglesias JJ, Ruiz-Frutos C et al. Psychological distress among Brazilian workers during the initial stage of the COVID-19 pandemic: a descriptive study. *Front Public Health*. 2024 Feb 19;12:1283310. doi: 10.3389/fpubh.2024.1283310.
 21. Maringe C, Spicer J, Morris M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):1023-1034. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30388-0. Epub 2020 Jul 20. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021 Jan;22(1):e5.
 22. jWosik J, Fudim M, Cameron B, et al. Telehealth transformation: COVID-19 and the rise of virtual care. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(6):957-962. doi: 10.1093/jamia/ocaa067.
 23. jAmanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020;52(4):583-589. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.007.
 24. jWorld Health Organization. COVAX: Working for global equitable access to COVID-19 vaccines. 2021. [Consultado 2023 agosto 2] Disponible en: <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax>
 25. jPaakkari L, Okan O. COVID-19: health literacy is an underestimated problem. *Lancet Public Health*. 2020;5(5): e249-e250. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30086-4. Epub 2020 Apr 14.
 26. jGostin LO, Wiley LF. Governmental public health powers during the COVID-19 pandemic: stay-at-home orders, business closures, and travel restrictions. *JAMA*. 2020;323(21):2137-2138. doi: 10.1001/jama.2020.5460.
 27. jSerafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kalil AC, Salluh JIF. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):47-54. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.017. Epub 2020 Oct 23.
 28. jGrasselli G, Zanella A, Carlesso E, Florio G, Canakoglu A, Bellani G et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Association of COVID-19 Vaccinations With Intensive Care Unit Admissions and Outcome of Critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonia in Lombardy, Italy. *JAMA Netw Open*. 2022 Oct 3;5(10):e2238871. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38871.
 29. Sprung CL, Joynt GM, Christian MD, Truog RD, Rello J, Nates JL. Adult ICU

- Triage During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Who Will Live and Who Will Die? Recommendations to Improve Survival. *Crit Care Med*. 2020 Aug;48(8):1196-1202. doi: 10.1097/CCM.0000000000004410.
30. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization. [Acces 2023 agost 18] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
 31. Cook TM. Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID) 2019 pandemic - a narrative review. *Anaesthesia*. 2020 Jul;75(7):920-927. doi: 10.1111/anae.15071. Epub 2020 Apr 28.
 32. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):2049-2055. doi: 10.1056/NEJMs2005114. Epub 2020 Mar 23.
 33. Ranney ML, Griffeth V, Jha AK. Critical Supply Shortages - The Need for Ventilators and Personal Protective Equipment during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):e41. doi: 10.1056/NEJMp2006141. Epub 2020 Mar 25.
 34. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345-1355. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021 Jul 1;181(7):1021. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.1229.
 35. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
 36. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Jul;19(7):877-888. doi: 10.1080/14787210.2021.1863146. Epub 2020 Dec 29.
 37. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2. Epub 2020 Apr 14.
 38. Cinesi C, Peñuela O, Lujan M, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Med Intensiva*., 2020;

- 44(7):429-438. doi: 10.1016/j.medin.2020.03.005. Epub 2020 Mar 30.
39. Mekontso Dessap A, Richard JM, Baker T, Godard A, Carreaux G. Technical Innovation in Critical Care in a World of Constraints: Lessons from the COVID-19 Pandemic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 May 1;207(9):1126-1133. doi: 10.1164/rccm.202211-2174CP.
40. Elshof J, Vonk JM, van der Pouw A, van Dijk C, Vos P, Kerstjens HAM, Wijkstra PJ, Duiverman ML. Clinical practice of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2023 Aug 23;24(1):208. Doi: 10.1186/s12931-023-02507-1.
41. Jalil Y, Ferioli M, Dres MJ The COVID-19 Driving Force: How It Shaped the Evidence of Non-Invasive Respiratory Support. *Clin Med*. 2023 May 16;12(10):3486. doi: 10.3390/jcm12103486.
42. Rodrigues de Moraes L, Robba C, Battaglini D, Pelosi P, Rocco PRM, Silva PL. New and personalized ventilatory strategies in patients with COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 2; 10:1194773. Doi: 10.3389/fmed.2023.1194773.
43. Forrest IS, Jaladanki SK, Paranjpe I, Glicksberg BS, Nadkarni GN, Do R. Non-invasive ventilation versus mechanical ventilation in hypoxemic patients with COVID-19. *Infection*. 2021 Oct;49(5):989-997. doi: 10.1007/s15010-021-01633-6. Epub 2021 Jun 5.
44. Menga LS, Berardi C, Ruggiero E, Grieco DL, Antonelli M. Noninvasive respiratory support for acute respiratory failure due to COVID-19. *Curr Opin Crit Care*. 2022 Feb 1;28(1):25-50. doi: 10.1097/MCC.0000000000000902.
45. Luviano-García JA, Loose-Esparza A, Hernández-Ruiz YG, Sanz-Sánchez MÁ, Maheda-García HJ, Sosa-Medellin MA et al. Risk factors for intubation and mortality in patients treated with high flow nasal cannula due to COVID-19 infection. Survival Analysis Study in a Northern Mexican Population. *PLoS One*. 2024 Mar 15;19(3):e0296931. doi: 10.1371/journal.pone.0296931.
46. Chawla R, Dixit SB, Zirpe KG, Chaudhry D, Khilnani GC, Mehta Y, Khatib KI, Jagiasi BG. ISCCM Guidelines for the Use of Non-invasive Ventilation in Acute Respiratory Failure in Adult ICUs. *Indian J Crit Care Med*. 2020 Jan;24(Suppl 1):S61-S81. doi: 10.5005/jp-journals-10071-G23186.
47. Mehta C, Mehta Y. Noninvasive Respiratory Devices in COVID-19. *Indian J Crit Care Med*. 2022 Jul;26(7):770-772. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24268.
48. Wendel-Garcia PD, Mas A, González-Isern C, Ferrer R, Máñez R, Masclans JR, Sandoval E. Non-invasive oxygenation support in acutely hypoxemic COVID-19 patients admitted to the ICU: a multicenter observational retrospective study. *UCLs-CAT study group.Crit Care*. 2022 Feb 8;26(1):37. doi: 10.1186/s13054-

022-03905-5.

49. Rosà T, Menga LS, Tejpal A, Cesarano M, Michi T, Sklar MC, Grieco DL. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure, including COVID-19. *J Intensive Med.* 2022 Oct 22;3(1):11-19. doi: 10.1016/j.jointm.2022.08.006.
50. Grieco DL, Munshi L, Piquilloud L Personalized noninvasive respiratory support for acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2023 Jul;49(7):840-843. doi: 10.1007/s00134-023-07048-1. Epub 2023 Apr 28.
51. Daniel P, Mecklenburg M, Massiah C, Joseph MA, Wilson C, Parmar P, Rosengarten S, Maini R, Kim J, Oomen A, Zehtabchi S. Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients requiring ventilatory support. *Am J Emerg Med.* 2021 May;43:103-108. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.068. Epub 2021 Jan 29.
52. Brusasco C, Corradi F, Di Domenico A, Raggi F, Timossi G, Santori G, Brusasco V; Galliera CPAP-Covid-19 study group; collaborators of the Galliera CPAP-COVID-19 study group are. Continuous positive airway pressure in COVID-19 patients with moderate-to-severe respiratory failure. *Eur Respir J.* 2021 Feb 17;57(2):2002524. doi: 10.1183/13993003.02524-2020.
53. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, Godfrey C, Ahmad M, Vital FM et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 5;4(4):CD005351. doi: 10.1002/14651858.CD005351.pub4.
54. Amirfarzan H, Cereda M, Gaulton TG, Leissner KB, Cortegiani A, Schumann R, Gregoret C. Use of Helmet CPAP in COVID-19 - A practical review. *Pulmonology.* 2021 Sep-Oct;27(5):413-422. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.01.008. Epub 2021 Feb 1.
55. Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2001935. doi: 10.1183/13993003.01935-2020.
56. Alviset S, Riller Q, Aboab J, et al. Continuous positive airway pressure (CPAP) face-mask ventilation is an easy and cheap option to manage a massive influx of patients presenting acute respiratory failure during the SARS-CoV-2 outbreak: a retrospective cohort study. *PloS One.* 2020;15(12): e0243707. doi: 10.1371/journal.pone.0240645.
57. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001692. doi: 10.1183/13993003.01692-2020.
58. Abubacker AP, Ndakotsu A, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, Myneni R et al.

- Non-invasive Positive Pressure Ventilation for Acute Cardiogenic Pulmonary Edema and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Prehospital and Emergency Settings. *Cureus*. 2021 Jun 13;13(6):e15624. doi: 10.7759/cureus.15624.
59. Longhini F, Bruni A, Garofalo E, Navalesi P, Grasselli G, et al. Helmet continuous positive airway pressure and prone positioning: a proposal for an early management of COVID-19 patients. *Pulmonology*. 2020;26(4):186-191. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.04.014. Epub 2020 Apr 30.
60. Duan J, Chen B, Liu X, et al. Use of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in patients with COVID-19: a multicenter observational study. *Am J Emerg Med*. 2021; 46:276-281. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.071. Epub 2020 Jul 29.
61. Jonsson Fagerlund M, Franklin KA. Perioperative Continuous Positive Airway Pressure Therapy: A Review With the Emphasis on Randomized Controlled Trials and Obstructive Sleep Apnea. *Anesth Analg*. 2021 May 1;132(5):1306-1313. doi: 10.1213/ANE.0000000000005480.
62. Bracey A, Weingart SD. Non-invasive positive pressure ventilation with average volume assured pressure support may benefit patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Clin Exp Emerg Med*. 2020 Dec;7(4):243-244. doi: 10.15441/ceem.20.023. Epub 2020 Dec 31.
63. Vaschetto R, Gregoretti C, Scotti L, De Vita N, Carlucci A, Cortegiani A, et al. A pragmatic, open-label, multi-center, randomized controlled clinical trial on the rotational use of interfaces vs standard of care in patients treated with noninvasive positive pressure ventilation for acute hypercapnic respiratory failure: the ROTational-USE of interface STUDY (ROTA-USE STUDY). *Trials*. 2023 Aug 13;24(1):527. doi: 10.1186/s13063-023-07560-1.
64. Al Hashim AH, Al Reesi A, Al Lawati NM, Burad J, Al Khabori M, Chandwani J, Al. Comparison of Noninvasive Mechanical Ventilation With High-Flow Nasal Cannula, Face-Mask, and Helmet in Hypoxemic Respiratory Failure in Patients With COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2023 Jun 13. doi: 10.1097/CCM.0000000000005963. Epub ahead of print.
65. Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, Sahjwani D, Khangoora V et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respir Care*. 2021 Jun;66(6):909-919. doi: 10.4187/respcare.08631. Epub 2020 Dec 16.
66. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Arruti E, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Critical Care*. 2021;25(1):58. doi: 10.1186/s13054-021-03469-w.
67. Vianello A, Arcaro G, Molena B, Turato C, Sukthi A, Guarnieri G, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax*. 2020 Nov;75(11):998-

1000. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-214993. Epub 2020 Jul 23.
68. Nair PR, Haritha D, Behera S, Kayina CA, Maitra S, Anand RK et al. Comparison of High-Flow Nasal Cannula and Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to Severe COVID-19 Pneumonia. *Respir Care*. 2021 Dec;66(12):1824-1830. doi: 10.4187/respcare.09130. Epub 2021 Sep 28.
 69. Carrié C, Rieu B, Benard A, Trin K, Petit L, Massri A et al. Early non-invasive ventilation and high-flow nasal oxygen therapy for preventing endotracheal intubation in hypoxemic blunt chest trauma patients: the OptiTHO randomized trial. *Crit Care*. 2023 Apr 26;27(1):163. doi: 10.1186/s13054-023-04429-2.
 70. Munroe ES, Prevalaska I, Hyer M, Meurer WJ, Mosier JM, Tidswell MA et al. High-Flow Nasal Cannula Versus Noninvasive Ventilation as Initial Treatment in Acute Hypoxia: A Propensity Score-Matched Study. *Crit Care Explor*. 2024 May 8;6(5):e1092. doi: 10.1097/CCE.0000000000001092.
 71. Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D, Mancebo J, Mauri T, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(12):2226-2237. doi: 10.1007/s00134-020-06312-y. Epub 2020 Nov 17.
 72. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):37. doi: 10.1186/s13613-020-00653-z.
 73. Guy T, Créac'hcadec A, Ricordel C, Salé A, Arnouat B, Bizec JL et al. High-flow nasal oxygen: a safe, efficient treatment for COVID-19 patients not in an ICU. *Eur Respir J*. 2020 Nov 12;56(5):2001154. doi: 10.1183/13993003.01154-2020.
 74. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(17):1731-1748. doi: 10.1001/jama.2021.4682.
 75. Zucman N, Mullaert J, Roux D, et al. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2020;46(10):1924-1926. (147). doi: 10.1007/s00134-020-06177-1. Epub 2020 Jul 15.
 76. Hultström M, Hellkvist O, Covaciu L, Fredén F, Frithiof R, Lipcsey M, Perchiazzi G, Pellegrini M. Limitations of the ARDS criteria during high-flow oxygen or non-invasive ventilation: evidence from critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2022 Mar 7;26(1):55. doi: 10.1186/s13054-022-03933-1.

77. Li Y, Li C, Chang W, Liu: High-flow nasal cannula reduces intubation rate in patients with COVID-19 with acute respiratory failure: a meta-analysis and systematic review. *L.BMJ Open*. 2023 Mar 30;13(3): e067879. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067879.
78. Peng Y, Dai B, Zhao HW, Wang W, Kang J, Hou HJ, Tan W Comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2022 Jan-Dec;16:17534666221113663. doi: 10.1177/17534666221113663.
79. Aswanetmanee P, Limsuwat C, Maneechotesuwan K, Wongsurakiat P. Noninvasive ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2023 May 22;13(1):8283. doi: 10.1038/s41598-023-35323-0.
80. Magdy DM, Metwally A. Auto-titrating versus fixed-EPAP intelligent volume-secured pressure support (iVAPS) ventilation in patients with COPD and hypercapnic respiratory failure. *Adv Respir Med*. 2021;89(3):277-283. doi: 10.5603/ARM.a2021.0056.
81. Bertaina M, Nuñez-Gil JJ, Franchin L, Fernández Rozas I, Arroyo-Espliguero R, Viana-Llamas MC et al; HOPE COVID-19 investigators. Non-invasive ventilation for SARS-CoV-2 acute respiratory failure: a subanalysis from the HOPE COVID-19 registry. *Emerg Med J*. 2021 May;38(5):359-365. doi: 10.1136/emered-2020-210411. Epub 2021 Mar 16.
82. 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. doi: 10.1186/s12890-023-02598-y.
83. Burns KEA, Stevenson J, Laird M, Adhikari NKJ, Li Y, Lu C et al. Non-invasive ventilation versus invasive weaning in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2022 Aug;77(8):752-761. doi: 10.1136/thorax-jnl-2021-216993. Epub 2021 Oct 29.
84. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2329-2330. doi: 10.1001/jama.2020.6825.
85. Reyes LF, Murthy S, Garcia-Gallo E, Merson L, Ibáñez-Prada ED, et al. ISARIC Characterization Group. Respiratory support in patients with severe COVID-19 in the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection (ISARIC) COVID-19 study: a prospective, multinational, observational study. *Crit Care*. 2022 Sep 13;26(1):276. doi: 10.1186/s13054-022-04155-1.
86. Cammarota G, Esposito T, Azzolina D, Cosentini R, Menzella F, Aliberti S et al. Noninvasive respiratory support outside the intensive care unit for acute respiratory failure related to coronavirus-19 disease: a systematic review and meta-analysis.

- sis. *Crit Care*. 2021 Jul 30;25(1):268. doi: 10.1186/s13054-021-03697-0.
87. Faqihi BM, Trethewey SP, Morlet J, Parekh D, Turner AM. Bilevel positive airway pressure ventilation for non-COPD acute hypercapnic respiratory failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Med*. 2021 Oct-Dec;16(4):306-322. doi: 10.4103/atm.atm_683_20. Epub 2021 Oct 26.
 88. Jog S, Zirpe K, Dixit S, Godavarthy P, Shahane M, Kadapatti K, Shah J, et al. Noninvasive Respiratory Assist Devices in the Management of COVID-19-related Hypoxic Respiratory Failure: Pune ISCCM COVID-19 ARDS Study Consortium (PICASo). *Indian J Crit Care Med*. 2022 Jul;26(7):791-797. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24241.
 89. Laratta CR, Moore LE, Jen R, Campbell SM, Maclean JE, Pendharkar SR, Rowe BH. Acceptance of and adherence with long-term positive airway pressure treatment in adults with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review protocol. *PLoS One*. 2023 Jul 3;18(7):e0287887. doi: 10.1371/journal.pone.0287887.
 90. Watson A, Yadollahi S, Fahmy A, Mahar S, Fritche D, Beecham R et al. Non-Invasive Ventilation for Community-Acquired Pneumonia: Outcomes and Predictors of Failure from an ICU Cohort. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Dec 30;60(1):81. doi: 10.3390/medicina60010081.
 91. Graustein A, Carmona H, Benditt JO. Noninvasive respiratory assistance as aid for respiratory care in neuromuscular disorders. *Front Rehabil Sci*. 2023 May 18; 4:1152043. doi: 10.3389/fresc.2023.1152043.
 92. Hussain Khan Z, Maki Aldulaimi A, Varpaei HA, Mohammadi M. Various Aspects of Non-Invasive Ventilation in COVID-19 Patients: A Narrative Review. *Iran J Med Sci*. 2022 May;47(3):194-209. doi: 10.30476/ijms.2021.91753.2291.
 93. Sivaloganathan AA, Nasim-Mohi M, Brown MM, Abdul N, Jackson A, Fletcher SV et al; University Hospital Southampton Critical Care and Respiratory Medicine Teams and the REACT investigators; UHS Critical Care Clinical Team; UHS Respiratory Clinical Team; REACT Investigators. Noninvasive ventilation for COVID-19-associated acute hypoxaemic respiratory failure: experience from a single centre. *Br J Anaesth*. 2020 Oct;125(4):e368-e371. doi: 10.1016/j.bja.2020.07.008. Epub 2020 Jul 21.
 94. Nasa P, Azoulay E, Khanna AK, Jain R, Gupta S, Javeri Y et al. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method. *Crit Care*. 2021 Mar 16;25(1):106. doi: 10.1186/s13054-021-03491-y.
 95. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, Dhama K, Yattoo MI, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med*. 2020 Ahead Of Print Jun

- 1;28(2):174-184.
96. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Internet. 2021 [cited 2021 Sep]. Available from: https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1
 97. Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. *Viruses*. 2018 feb 24;10(2):93. doi: 10.3390/v10020093.
 98. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13(4):382-90. doi: 10.1111/irv.12635. Epub 2019 Mar 18.
 99. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):389-97. doi: 10.1001/jama.2022.15599.
 100. WHO. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1708-19.
 101. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) v in Spain. *Crit Care*. 2009;13(5): R148. doi: 10.1186/cc8044. Epub 2009 Sep 11.
 102. Belenguer Muncharaz A, Hernández-Garcés H, López-Chicote C, Ribes-García S, Ochagavía-Barbarín J, Zaragoza-Crespo R. Effectiveness of non-invasive ventilation in intensive care unit admitted patients due to SARS-CoV-2 pneumonia. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Sep 4;45(9): e56–8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2020.08.011. Epub ahead of print.
 103. Schifino G, Vega ML, Pisani L, Prediletto I, Catalanotti V, Comellini V, Bassi I, Zompatori M, Ranieri MV, Nava S. Effects of non-invasive respiratory supports on inspiratory effort in moderate-severe COVID-19 patients. A randomized physiological study. *Eur J Intern Med*. 2022 Jun;100:110-118. doi: 10.1016/j.ejim.2022.04.012. Epub 2022 Apr 22.
 104. Antonelli A, Ferri C. Covid-19 Epidemiology, Pathogenesis and Therapy. *Curr Pharm Des*. 2021;27(41):4195-4196. doi: 10.2174/138161282741211020101212.
 105. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):67-77. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1080OC.
 106. Cinesi C, Peñuelas O, Luján MI, Egea C, Masa JF, García J et al. Clinical Consensus Recommendations Regarding Non-Invasive Respiratory Support in the Adult Patient with Acute Respiratory Failure Secondary to SARS-CoV-2 infection.

- Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2020 May 67 (5) 261-270. doi 10.1016/j.redare.2020.05.001
107. Schroeder I, Irlbeck M, Zoller M. Nichtinvasive respiratorische Unterstützung und invasive Beatmung bei COVID19: Wo stehen wir heute? [Noninvasive respiratory support and invasive ventilation in COVID19: Where do we stand today?]. *Anaesthesist*. 2022 May;71(5):333-339. German. doi: 10.1007/s00101-022-01114-x. Epub 2022 Apr 9. Erratum in: *Anaesthesiologie*. 2022 Dec;71(-Suppl 2):242.
 108. Crimi C, Noto A, Madotto F, Ippolito M, Nolasco S, Campisi R et al. COVID-HIGH Investigators. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2023 Apr;78(4):354-361. doi: 10.1136/thorax-jnl-2022-218806. Epub 2022 May 17.
 109. Frat JP, Marchasson L, Arrivé F, Coudroy R. High-flow nasal cannula oxygen therapy in acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19-related respiratory failure. *J Intensive Med*. 2023 Jan 31;3(1):20-26. doi: 10.1016/j.jointm.2022.07.005. Epub 2022 Sep 29.
 110. Fisher JM, Subbian V, Essay P, Pungitore S, Bedrick EJ, Mosier JM. Outcomes in Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure Secondary to COVID-19 Treated with Noninvasive Respiratory Support versus Invasive Mechanical Ventilation. *medRxiv [Preprint]*. 2022 Dec 20:2022.12.19.22283704. doi: 10.1101/2022.12.19.22283704.
 111. Patel M, Gangemi A, Marron R, Chowdhury J, Yousef I, et al. Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure. *BMJ Open Respiratory Research*. 2020;7(1): e000650. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000650. PMID: 32847947;
 112. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, Bozza FA. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr;9(4):407-418. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30560-9. Epub 2021 Jan 15.
 113. Xu Q, Wang T, Qin X, Jie Y, Zha L, Lu W. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Crit Care*. 2020 May 24;24(1):250. doi: 10.1186/s13054-020-02991-7.
 114. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R et al. COVID-19 Spanish ICU Network. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. 2020 Oct 6;24(1):597. doi: 10.1186/s13054-020-03314-6.
 115. García A, Galeiras R, Pertega-Díaz S. Awake Prone Decubitus Positioning in

- COVID-19 Patients: A Systematic Review and MetaAnalysis. *J Crit Care Med* (Targu Mures). 2023 May 8;9(2):73-86. doi: 10.2478/jccm-2023-0014.
116. Li J, Luo J, Pavlov I, Perez Y, Tan W, Roca O et al. Awake Prone Positioning Meta-Analysis Group. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2022 Jun;10(6):573-583. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00043-1. Epub 2022 Mar 16.
117. Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020 Aug;8(8):765-774. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30268-X. Epub 2020 Jun 19.
118. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, Touchon F, Martinez S, et al. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 2020;323(22):2336-2338. doi: 10.1001/jama.2020.8255.
119. Cao W, He N, Luo Y, Zhang Z. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxic respiratory failure: a systematic review based on eight high-quality randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*. 2023 Jun 19;23(1):415. doi: 10.1186/s12879-023-08393-8.
120. Wang J, Chen D, Deng P, Zhang C, Zhan X, Lv H et al. Efficacy and safety of awake prone positioning in the treatment of non-intubated spontaneously breathing patients with COVID-19-related acute respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Med*. 2023 Mar 30;3(4):365-72. doi: 10.1016/j.jointm.2023.02.001. Epub ahead of print.
121. Goel NN, Eschbach E, McConnell D, Beattie B, Hickey S, Rozehnal J, Leibner E, Oldenburg G, Mathews KS. Predictors of Respiratory Support Use in Emergency Department Patients With COVID-19-Related Respiratory Failure. *Respir Care*. 2022 Sep;67(9):1091-1099. doi: 10.4187/respcare.09772. Epub 2022 Jun 28.
122. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020 Jun 9;10(1):78. doi: 10.1186/s13613-020-00692-6.
123. Grieco DL, Munshi L, Piquilloud L. Personalized noninvasive respiratory support for acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2023 Jul;49(7):840-843. doi: 10.1007/s00134-023-07048-1. Epub 2023 Apr 28.
124. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G et al; COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345-1355. doi: 10.1001/jamaint-

- ernmed.2020.3539. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2021 Jul 1;181(7):1021. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.1229.
125. Park J, Lee HY, Lee J, Lee SM. Effect of prone positioning on oxygenation and static respiratory system compliance in COVID-19 ARDS vs. non-COVID ARDS. *Respir Res.* 2021 Aug 6;22(1):220. doi: 10.1186/s12931-021-01819-4.
 126. Paul V, Patel S, Royse M, Odish M, Malhotra A, Koenig S. Proning in Non-Intubated (PINI) in Times of COVID-19: Case Series and a Review. *J Intensive Care Med.* 2020 Aug;35(8):818-824. doi: 10.1177/0885066620934801.
 127. Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, Al Duhailib Z, Alshahrani M, Al-Fares A et al. COVI-PRONE Trial Investigators and the Saudi Critical Care Trials Group. Effect of Awake Prone Positioning on Endotracheal Intubation in Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Jun 7;327(21):2104-2113. doi: 10.1001/jama.2022.7993.
 128. Costa WNDS, Miguel JP, Prado FDS, Lula LHSM, Amarante GAJ, Righetti RF et al. Noninvasive ventilation and high-flow nasal cannula in patients with acute hypoxemic respiratory failure by covid-19: A retrospective study of the feasibility, safety, and outcomes. *Respir Physiol Neurobiol.* 2022 Apr; 298:103842. doi: 10.1016/j.resp.2022.103842. Epub 2022 Jan 10.
 129. Zaccagnini G, Berni A, Pieralli F. Correlation of non-invasive oxygenation parameters with paO_2/FiO_2 ratio in patients with COVID-19 associated ARDS. *Eur J Intern Med.* 2022 Feb; 96:117-119. doi: 10.1016/j.ejim.2021.12.015. Epub 2021 Dec 21.
 130. Griffiths M, Meade S, Summers C, McAuley DF, Proudfoot A, Baladia et al. RAND appropriateness panel to determine the applicability of UK guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and other strategies in the context of the COVID-19 pandemic. *Thorax.* 2022 Feb;77(2):129-135. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-216904. Epub 2021 May 27.
 131. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med.* 2021 Mar 1;49(3): e219-e234. doi: 10.1097/CCM.0000000000004899.
 132. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J.* 2022 Aug 4;60(2):2102174. doi: 10.1183/13993003.02174-2021.
 133. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, Alba GA, Ginns LC, Krishnan JA, Rogers R, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev.* 2020 Oct 5;29(157):200287. doi: 10.1183/16000617.0287-2020.

134. Nishikimi M, Jafari D, Singh N, Shinozaki K, Sison CP, Shoaib M, et al; Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Mortality of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients in Traditional versus Expanded Intensive Care Units in New York. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Aug;19(8):1346-1354. doi: 10.1513/AnnalsATS.202106-705OC.
135. Gorman E, Connolly B, Couper K, Perkins GD, McAuley DF. Non-invasive respiratory support strategies in COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021 Jun;9(6):553-556. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00168-5. Epub 2021 Apr 16.
136. Ballesteros Sanz MÁ, Hernández-Tejedor A, Estella Á, Jiménez Rivera JJ, Alcaraz Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Insuficiencia Respiratoria Aguda; Junta Directiva. Recommendations of the Working Groups from the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) for the management of adult critically ill patients in the coronavirus disease (COVID-19). *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Aug-Sep;44(6):371-388. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2020.04.001. Epub 2020 Apr 8.
137. Organización Mundial de la Salud. († 2020)† . Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales, 27 de mayo de 2020. Organización Mundial de la Salud. <https://iris.who.int/handle/10665/332638>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
138. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Members of The Task Force. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017 Aug 31;50(2):1602426. doi: 10.1183/13993003.02426-2016.
139. Conti G, Maggiore SM, Antonelli M;Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIV-OT Randomized Clinical Trial. COVID-ICU Gemelli Study Group. *JAMA*. 2021 May 4;325(17):1731-1743. doi: 10.1001/jama.2021.4682.
140. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2020 May 11;15(5):e0233147. doi: 10.1371/journal.pone.0233147.
141. Avdeev SN, Yaroshetskiy AI, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Trushenko NV, Nekludova GV, et al. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *Am. J. Emerg. Med* [Internet]. 2021 [citado 20/08/2021]; 39: 154-157. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7527350/>
142. Pinzón DAP, Gomez CCV, Garnica JAB, Nieto MAL. Usefulness of non-invasive

- methods for the monitoring of oxygenation parameters in patients with COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Eur J Intern Med.* 2022 Apr; 98:113. doi: 10.1016/j.ejim.2022.01.033. Epub 2022 Jan 31.
143. Fernández R, González de Molina FJ, Batlle M, Fernández MM, Hernandez S, Villagra A; Grupo Semicríticos Covid. Non-invasive ventilatory support in patients with COVID-19 pneumonia: A Spanish multicenter registry. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2021 Jun-Jul;45(5):315-317. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2021.02.002. Epub 2021 Feb 16.
 144. Wang Z, Wang Y, Yang Z, Wu H, Liang J, Liang H, Lin H, Chen R, Ou Y, Wang F, Wang Y, Wang Y, Luo W, Li N, Li Z, Xie J, Jiang M, Li S. The use of non-invasive ventilation in COVID-19: A systematic review. *Int J Infect Dis.* 2021 May; 106:254-261. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.078. Epub 2021 Mar 30.
 145. Franco C, Facciolo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J.* 2020 Nov 5;56(5):2002130. doi: 10.1183/13993003.02130-2020.
 146. Grosgrain O, Leidi A, Farhoumand PD, Carballo S, Adler D, Reny JL, et al. Role of Intermediate Care Unit Admission and Noninvasive Respiratory Support during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Cohort Study. *Respiration.* 2021;100(8):786-793. doi: 10.1159/000516329. Epub 2021 May 21.
 147. Oates CP, Goldman SA, Giustino G, Goldman ME. Trimming the need for invasive ventilation: pragmatic critical care during the COVID-19 pandemic. *BMJ Case Rep.* 2020 Sep 8;13(9): e237597. doi: 10.1136/bcr-2020-237597.
 148. Jha OK, Kumar S, Mehra S, Sircar M, Gupta R. Helmet NIV in Acute Hypoxemic Respiratory Failure due to COVID-19: Change in PaO₂/FiO₂ Ratio a Predictor of Success. *Indian J Crit Care Med.* 2021 Oct;25(10):1137-1146. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23992.
 149. Shen Y, Shao J. Efficacy of noninvasive ventilation in patients with COVID-19. *Crit Care.* 2022 Nov 29;26(1):368. doi: 10.1186/s13054-022-04241-4.
 150. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, Bradley JM, et al; RECOVERY-RS Collaborators. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Feb 8;327(6):546-558. doi: 10.1001/jama.2022.0028.
 151. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochwerf B, et al. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2020 Jul 7;324(1):57-67. doi: 10.1001/jama.2020.9524.

152. Tetaj N, Piselli P, Zito S, De Angelis G, Marini MC, Rubino D, et al. On Behalf Of The ReCOVeRI Study Group. Timing and Outcomes of Noninvasive Ventilation in 307 ARDS COVID-19 Patients: An Observational Study in an Italian Third Level COVID-19 Hospital. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Aug 15;58(8):1104. doi: 10.3390/medicina58081104.
153. Yasuda H, Okano H, Mayumi T, Nakane M, Shime N. Association of noninvasive respiratory support with mortality and intubation rates in acute respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis. *J Intensive Care*. 2021 Apr 12;9(1):32. doi: 10.1186/s40560-021-00539-7.
154. Romanelli A, Toigo P, Scarpato G, Caccavale A, Lauro G, Baldassarre D, Oliva F, Lacava G, Pascale G, Piazza O. Predictor factors for non-invasive mechanical ventilation failure in severe COVID-19 patients in the intensive care unit: a single-center retrospective study. *J Anesth Analg Crit Care*. 2022 Feb 15;2(1):10. doi: 10.1186/s44158-022-00038-7.
155. Piazza I, Esquinas A, Cosentini R. Hospital mortality and failure of non-invasive ventilation in COVID-19: looking inside the predictive scores. *Intern Emerg Med*. 2023 Mar;18(2):681-682. doi: 10.1007/s11739-022-03133-3. Epub 2022 Dec 21.
156. Satıcı MO, İslam MM, Satıcı C, Uygun CN, Ademoglu E, Altunok İ, Aksel G, Eroglu SE. The role of a noninvasive index 'Spo2/ Fio2' in predicting mortality among patients with COVID-19 pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2022 Jul; 57:54-59. doi: 10.1016/j.ajem.2022.04.036. Epub 2022 Apr 27.
157. Satıcı C, Demirkol MA, Sargin Altunok E, Gursay B, Alkan M, Kamat S, et al. Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Sep; 98:84-89. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.038. Epub 2020 Jun 14.
158. AlRemeithi R, Uppal M, Singh N, Abraham MSH. The role of a noninvasive index 'Spo2/ Fio2' in predicting mortality among patients with COVID-19 pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2022 Dec; 62:108. doi: 10.1016/j.ajem.2022.08.017. Epub 2022 Aug 12.
159. Gu Y., Wang D., Chen C., Lu W., Liu H., Lv T., et al. PaO₂/FiO₂ and IL-6 are risk factors of mortality for intensive care COVID-19 patients. *Scient Rep*. 2021 Apr 1;11(1):7334. doi: 10.1038/s41598-021-86676-3.
160. Ganesan R, Mahajan V, Singla K, Konar S, Samra T, Sundaram SK et al. Mortality Prediction of COVID-19 Patients at Intensive Care Unit Admission. *Cureus*. 2021 Nov 18;13(11):e19690. doi: 10.7759/cureus.19690.
161. Al Mutair A, Elhazmi A, Alhumaid S, Ahmad GY, Rabaan AA, Alghdeer MA et al. Examining the Clinical Prognosis of Critically Ill Patients with COVID-19 Admitted to Intensive Care Units: A Nationwide Saudi Study. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Aug 26;57(9):878. doi: 10.3390/medicina57090878.

162. Yang Y, Ding L, Zou X, Shen Y, Hu D, Hu X et al. Visceral Adiposity and High Intramuscular Fat Deposition Independently Predict Critical Illness in Patients with SARS-CoV-2. *Obesity* (Silver Spring). 2020 Nov;28(11):2040-2048. doi: 10.1002/oby.22971. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32677752;
163. Watanabe M, Caruso D, Tuccinardi D, Risi R, Zerunian M, Polici M, et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. *Metabolism*. 2020 Oct; 111:154319. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154319. Epub 2020 Jul 23.
164. Giacomelli A, Ridolfo AL, Milazzo L, Oreni L, Bernacchia D, Siano M, et al. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: A prospective cohort study. *Pharmacol Res*. 2020 Aug; 158:104931. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104931. Epub 2020 May 22.
165. Palaiodimos L, Kokkinidis D.G, Li W, Karamanis.D, Ognibene.J, Arora.S et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx. New York. *Metabolism*. 2020; 108: 154262. Jul;108:154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262.Epub 2020 May 16.
166. Singer AJ, Morley EJ, Meyers K, Fernandes R, Rowe AL, Viccellio P, et al. Cohort of Four Thousand Four Hundred Four Persons Under Investigation for COVID-19 in a New York Hospital and Predictors of ICU Care and Ventilation. *Ann Emerg Med*. 2020 Oct;76(4):394-404. doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.05.011. Epub 2020 May 11.
167. Álvarez-Macías A, Úbeda-Iglesias A, Macías-Seda J, Gómez-Salgado J. Factors related to mortality of patients with COVID-19 who are admitted to the ICU: Prognostic mortality factors of COVID-19 patients. *Medicine* (Baltimore). 2024 May 24;103(21):e38266. doi: 10.1097/MD.00000000000038266.
168. Kreivi HR, Itäluoma T, Bachour A. Effect of ventilation therapy on mortality rate among obesity hypoventilation syndrome and obstructive sleep apnoea patients. *ERJ Open Res*. 2020 May 11;6(2):00101-2019. doi: 10.1183/23120541.00101-2019.
169. Raeisi T, Mozaffari H, Sepehri N, Darand M, Razi B, Garousi N et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord*. 2022 Apr;27(3):893-911. doi: 10.1007/s40519-021-01269-3. Epub 2021 Jul 11.
170. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A. et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity* (Silver Spring). 2020

- Jul;28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831. Epub 2020 Jun 10. Erratum in: Obesity (Silver Spring). 2020 oct;28(10):1994.
171. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424. Epub 2020 Aug 25.
172. Liu L, Xie J, Wu W, Chen H, Li S, He H, et al. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study. *Lancet Digit Health*. 2021 Mar;3(3): e166-e174. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30316-2. Epub 2021 Feb 8.
173. Abali H, Kutbay Ozcelik H, Akkutuk Ongel E, Beyhan N, et al. Prognostic predictors for mortality of patients with COVID-19 in an intensive care unit. *J Infect Dev Ctries*. 2022 Oct 31;16(10):1555-1563. doi: 10.3855/jidc.16973.
174. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, 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):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):1031.
175. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct;50(10):e13362. doi: 10.1111/eci.13362. Epub 2020 Aug 27.
176. Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. Association of preexisting comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2021 Oct 5;16(10): e0258154. doi: 10.1371/journal.pone.0258154.
177. Yadaw AS, Li YC, Bose S, Iyengar R, Bunyavanich S, Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health*. 2020 Oct;2(10): e516-e525. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30217-X. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32984797;
178. Nogueira MCA, Nobre V, Pires MC, Ramos LEF, Ribeiro YCNMB, et al. Assessment of risk scores to predict mortality of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Apr 20; 10:1130218. doi: 10.3389/fmed.2023.1130218.
179. Innocenti F, Lazzari C, Paolucci E, De Paris A, Lagomarsini A, Guerra F, et al. Role of prognostic scores in predicting in-hospital mortality and failure of non-invasive ventilation in adults with COVID-19. *Intern Emerg Med*. 2022 Nov;17(8):2367-2377. doi: 10.1007/s11739-022-03058-x. Epub 2022 Aug 2.

180. Sekar L S, Sehgal IS, Kajal K, Kataria S, Premkumar M, Singla K et al. Factors Associated With Non-invasive Oxygen Therapy Failure in COVID-19 Pneumonia: A Single Center, Retrospective Study in a Tertiary Hospital in North India. *Cureus*. 2022 Sep 28;14(9):e29721. doi: 10.7759/cureus.29721.
181. Mujaković A, Kovačević T, Begić E, Fajkić A, Barić G, Jamakosmanović A, et al. High Flow Nasal Cannula Versus Noninvasive Positive Pressure Ventilation as Initial Respiratory Support in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Covid-19: Exploratory Analysis in Two Intensive Care Units. *Acta Med Acad*. 2022 Dec;51(3):199-208. doi: 10.5644/ama2006-124.389. Epub 2022 Dec 15.
182. Bartoszko J, Dranitsaris G, Wilcox ME, Del Sorbo L, Mehta S, Peer M, Parotto M, et al. Development of a repeated-measures predictive model and clinical risk score for mortality in ventilated COVID-19 patients. *Can J Anaesth*. 2022 Mar;69(3):343-352. doi: 10.1007/s12630-021-02163-3. Epub 2021 Dec 20.
183. Bhuiyan AT, Hossain M, Khan MJ, Hossain B, Sultana SA, Sharmin F, Akhtaruzzaman A. The Use of the "Respiratory Rate Oxygenation (ROX) Index" in the Assessment of Respiratory Support and Observation of Its Outcome in COVID-19 Patients With Acute Respiratory Failure. *Cureus*. 2023 May 26;15(5): e39529. doi: 10.7759/cureus.39529.
184. Esteban Ronda V, Ruiz Alcaraz S, Ruiz Torregrosa P, Giménez Suau M, Nofuentes Pérez E, León Ramírez JM, et al. Application of validated severity scores for pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021 Aug 13;157(3):99-105. doi: 10.1016/j.medcle.2021.01.011. Epub 2021 Jun 30.
185. Carrillo A, Lopez A, Carrillo L, Caldeira V, Guia M, Alonso N et al. Validity of a clinical scale in predicting the failure of non-invasive ventilation in hypoxemic patients. *J Crit Care*. 2020 Dec;60:152-158. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.08.008. Epub 2020 Aug 11.
186. Guia MF, Boléo-Tomé JP, Imitazione P, Polistina GE, Alves C, Ishikawa O et al. Usefulness of the HACOR score in predicting success of CPAP in COVID-19-related hypoxemia. *Respir Med*. 2021 Oct;187:106550. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106550. Epub 2021 Jul 27.
187. Valencia CF, Lucero OD, Castro OC, Sanko AA, Olejua PA. Comparison of ROX and HACOR scales to predict high-flow nasal cannula failure in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Sci Rep*. 2021 Nov 19;11(1):22559. doi: 10.1038/s41598-021-02078-5.
188. Yau CE, Lee DYX, Vasudevan A, Goh KJ, Wong E, Ho AFW, Lim DYZ. 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. doi: 10.1186/s13054-023-04567-7.
189. Kim JH, Baek AR, Lee SI, Kim WY, Na YS, Lee BY, Seong GM, Baek MS. ROX index and SpO₂/FiO₂ ratio for predicting high-flow nasal cannula failure in hypoxemic COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *PLoS One*. 2022 May 12;17(5): e0268431. doi: 10.1371/journal.pone.0268431.
 190. Basoulis D, Avramopoulos P, Aggelara M, Karamanakos G, Voutsinas PM, Karapanou A, et al. Validation of Sequential ROX-Index Score Beyond 12Hours in Predicting Treatment Failure and Mortality in COVID-19 Patients Receiving Oxygen via High-Flow Nasal Cannula. *Can Respir J*. 2023 Feb 8; 2023:7474564. doi: 10.1155/2023/7474564.
 191. Goswami A, Bhattacharya D, Mandal M, Rodriguez AE. Comment on "Dynamic Assessment of the ROX Index as a Predictive Tool During High-flow Nasal Oxygen Therapy: Underpinning Facts". *Balkan Med J*. 2023 Jul 12;40(4):303-304. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-4-52. Epub 2023 Jun 1.
 192. 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-Feb;28(1):13-17. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.04.003. Epub 2021 May 7.
 193. Valencia CF, Lucero OD, Castro OC, Sanko AA, Olejua PA. Comparison of ROX and HACOR scales to predict high-flow nasal cannula failure in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Sci Rep*. 2021 Nov 19;11(1):22559. doi: 10.1038/s41598-021-02078-5.
 194. Praphruekit N, Boonchana N, Monsomboon A, Ruangsomboon O. ROX index versus HACOR scale in predicting success and failure of high-flow nasal cannula in the emergency department for patients with acute hypoxemic respiratory failure: a prospective observational study. *Int J Emerg Med*. 2023 Jan 10;16(1):3. doi: 10.1186/s12245-023-00477-1.
 195. Okano H, Yamamoto R, Iwasaki Y, Irimada D, Konno D, Tanaka T et al. External validation of the HACOR score and ROX index for predicting treatment failure in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia managed on high-flow nasal cannula therapy: a multicenter retrospective observational study in Japan. *J Intensive Care*. 2024 Feb 15;12(1):7. doi: 10.1186/s40560-024-00720-8.
 196. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.
 197. Beigmohammadi MT, Amoozadeh L, Rezaei Motlagh F, Rahimi M, Maghsoudloo M et al. Mortality Predictive Value of APACHE II and SOFA Scores in COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit. *Can Respir J*. 2022 Mar 28;2022:5129314. doi: 10.1155/2022/5129314.
 198. Sun W, Luo Z, Cao Z, Wang J, Zhang L, Ma Y. A combination of the APACHE

- II score, neutrophil/lymphocyte ratio, and expired tidal volume could predict non-invasive ventilation failure in pneumonia-induced mild to moderate acute respiratory distress syndrome patients. *Ann Transl Med.* 2022 Apr;10(7):407. doi: 10.21037/atm-22-536.
199. Preti C, Biza R, Novelli L, Ghirardi A, Conti C, Galimberti C, Della Bella L, Memaj I, Di Marco F, Cosentini R. Usefulness of CURB-65, pneumonia severity index and MuLBSTA in predicting COVID-19 mortality. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2022 Feb 22;92(4). doi: 10.4081/monaldi.2022.2054.
 200. Zaki HA, Hamdi Alkahlout B, Shaban E, Mohamed EH, Basharat K, Elsayed WAE, Azad A. The Battle of the Pneumonia Predictors: A Comprehensive Meta-Analysis Comparing the Pneumonia Severity Index (PSI) and the CURB-65 Score in Predicting Mortality and the Need for ICU Support. *Cureus.* 2023 Jul 29;15(7): e42672. doi: 10.7759/cureus.42672.
 201. Vaid A, Somani S, Russak AJ, De Freitas JK, Chaudhry FF, Paranjpe I, et al. Machine Learning to Predict Mortality and Critical Events in a Cohort of Patients With COVID-19 in New York City: Model Development and Validation. *J Med Internet Res.* 2020 Nov 6;22(11): e24018. doi: 10.2196/24018.
 202. Niu Y, Zhan Z, Li J, Shui W, Wang C, Xing Y, Zhang C. Development of a Predictive Model for Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19. *Disaster Med Public Health Prep.* 2022 Aug;16(4):1398-1406. doi: 10.1017/dmp.2021.8. Epub 2021 Jan 8.
 203. Alberdi-Iglesias A, Martín-Rodríguez F, Ortega Rabbione G, Rubio-Babiano AI, Núñez-Toste MG, Sanz-García A et al. Role of SpO₂/FiO₂ Ratio and ROX Index in Predicting Early Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19. A Pragmatic, Retrospective, Multi-Center Study. *Biomedicines.* 2021 Aug 18;9(8):1036. doi: 10.3390/biomedicines9081036. PMID: 34440240;
 204. Monk M, Torres J, Vickery K, Jayaraman G, Sarva ST, Kesavan R. A Comparison of ICU Mortality Scoring Systems Applied to COVID-19. *Cureus.* 2023 Feb 24;15(2): e35423. doi: 10.7759/cureus.35423.
 205. Hajifathalian K, Sharaiha RZ, Kumar S, Krisko T, Skaf D, Ang B, Redd WD, et al. Development and external validation of a prediction risk model for short-term mortality among hospitalized U.S. COVID-19 patients: A proposal for the COVID-AID risk tool. *PLoS One.* 2020 Sep 30;15(9): e0239536. doi: 10.1371/journal.pone.0239536.
 206. Xin Y, Li H, Zhou Y, Yang Q, Mu W, Xiao H, et al. The accuracy of artificial intelligence in predicting COVID-19 patient mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2023 Aug 9;23(1):155. doi: 10.1186/s12911-023-02256-7.
 207. Kwok SWH, Wang G, Soheli F, Kashani KB, Zhu Y, Wang Z et al, Takahashi PY, Murad MH, Yousufuddin M. An artificial intelligence approach for predicting

- death or organ failure after hospitalization for COVID-19: development of a novel risk prediction tool and comparisons with ISARIC-4C, CURB-65, qSOFA, and MEWS scoring systems. *Respir Res.* 2023 Mar 13;24(1):79. doi: 10.1186/s12931-023-02386-6.
208. Galanter WW, Rodríguez-Fernández JM, Chow K, Harford S, Kochendorfer KM, Pishgar M et al. Predicting clinical outcomes among hospitalized COVID-19 patients using both local and published models. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021 Jul 24;21(1):224. doi: 10.1186/s12911-021-01576-w.
209. Duan J, Chen L, Liu X, Bozbay S, Liu Y, Wang K et al. An updated HACOR score for predicting the failure of noninvasive ventilation: a multicenter prospective observational study. *Crit Care.* 2022 Jul 3;26(1):196. doi: 10.1186/s13054-022-04060-7.
210. Leoni MLG, Lombardelli L, Colombi D, Bignami EG, Pergolotti B, Repetti F et al. Prediction of 28-day mortality in critically ill patients with COVID-19: Development and internal validation of a clinical prediction model. *PLoS One.* 2021 Jul 13;16(7):e0254550. doi: 10.1371/journal.pone.0254550.
211. Booker J, Egglestone R, Lushington J, Burova M, Hamilton L, Hunter E et al. Detailed Analysis of Primary Non-invasive Respiratory Support and Outcomes of Subjects With COVID-19 Acute Hypoxaemic Respiratory Failure. *Cureus.* 2022 Dec 9;14(12):e32362. doi: 10.7759/cureus.32362.
212. Farinha I, da Cunha AT, Nogueira AR, Ribeiro A, Silva C, Rua J et al. Factors associated with non-invasive positive pressure ventilation failure in a COVID-19 intermediate care unit. *Int J Emerg Med.* 2023 May 12;16(1):36. doi: 10.1186/s12245-023-00510-3.
213. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020 Jun 6;395(10239):1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2. Epub 2020 May 19.
214. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8.
215. Torres A, Arguimbau M, Bermejo-Martín J, Campo R, Ceccato A, Fernández-Barat L et al. CIBERESUCICOVID: un proyecto estratégico para una mejor comprensión y manejo clínico de la COVID-19 en pacientes críticos [CIBERESUCICOVID: A strategic project for a better understanding and clinical management of COVID-19 in critical patients]. *Arch Bronconeumol.* 2021 Apr;57:1-2. Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2020.10.021. Epub 2020 Nov 11.
216. Benítez ID, de Batlle J, Torres G, González J, de Gonzalo-Calvo D, Targa ADS

- et al; CIBERESUCICOVID Project (COV20/00110, ISCIII). Prognostic implications of comorbidity patterns in critically ill COVID-19 patients: A multicenter, observational study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 May 29;18:100422. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100422.
217. Rodríguez A, Ruiz-Botella M, Martín-Loeches I, Jimenez Herrera M, Solé-Violan J, Gómez J et al; COVID-19 SEMICYUC Working Group. Deploying unsupervised clustering analysis to derive clinical phenotypes and risk factors associated with mortality risk in 2022 critically ill patients with COVID-19 in Spain. *Crit Care.* 2021 Feb 15;25(1):63. doi: 10.1186/s13054-021-03487-8.
 218. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS). Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Estudio Nacional de Infecciones nosocomiales. Informes anuales. 2020-2022. [Acces 2024 May 20] Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics>.
 219. Wu HY, Chang PH, Chen KY, Lin IF, Hsieh WH, Tsai WL et al. GREAT working group. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: Incidence, diagnosis and treatment. *J Microbiol Immunol Infect.* 2022 Dec;55(6 Pt 1):985-992. doi: 10.1016/j.jmii.2022.09.006. Epub 2022 Oct 7.
 220. Baskaran V, Lawrence H, Lansbury LE, Webb K, Safavi S, Zainuddin NI et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol.* 2021 Apr;70(4):001350. doi: 10.1099/jmm.0.001350.
 221. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Lin MC, Jian WS, Hsu MH et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Feb 5;8:620044. doi: 10.3389/fmed.2021.620044.
 222. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med.* 2020 Nov 17;173(10):773-781. doi: 10.7326/M20-3742. Epub 2020 Aug 12.
 223. Yadav R, Aggarwal S, Singh A. SARS-CoV-2-host dynamics: Increased risk of adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Sep-Oct;14(5):1355-1360. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.030. Epub 2020 Jul 21.

8. ANEXOS

8.1. Anexo I. Certificado comité de ética de la investigación

Informe favorable de comité de ética de la investigación de Cádiz



Consejería de Salud y Consumo
Servicio Andaluz de Salud

Junta de Andalucía

Dña. MÓNICA SALDAÑA VALDERAS, COMO SECRETARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE CÁDIZ.

HACE CONSTAR

Que de acuerdo con lo previsto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, este CEI ha revisado en su reunión de fecha 26 de enero de 2023 el proyecto de tesis titulado Factores predictivos de fracaso de la ventilación mecánica no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda en paciente con neumonía por SARS-Cov-2 que requiere ingreso en UCI (código de protocolo TEJUNI; n. de registro 41.22) presentado por el doctorando D. **Alejandro Álvarez Macías** y dirigido por D. Alejandro Úbeda Iglesias. Protocolo versión 3.0 de 07 de julio de 2022.

Y hace constar que el citado proyecto es viable.

Que presenta suficiente rigor metodológico.

Que la evaluación de costes económicos es correcta.

Que, con respecto a su vertiente ética, el proyecto cumple los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.

Centro	Investigador	Servicio
Hospital Punta de Europa	D. Alejandro Úbeda Iglesias	Medicina Intensiva

Y para que así conste, firmo la presente en Cádiz, a 02 de febrero de 2023.



HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR

Avenida Bna de Vya, 21 - 1009 Cádiz
Teléfono 956 00 21 00 www.huom.com



Consejería de Salud y Consumo
Servicio Andaluz de Salud

Junta de Andalucía

Composición del CEIM de Cádiz

Presidenta	D. Encarnación Benítez Rodríguez
Vicepresidenta	D. M. José Martínez Bautista
Secretaria Técnica	D. Mónica Saldaña Valderas
Vocales	D. José Manuel Baena Cañada D. Isabel Benavente Fernández D. Antonio Campos Caro D. Rocío Castaño Lara D. José Escribano Serrano D. M. Mar Espinosa Nogales D. Juan Jesús Fernández Alba D. Fátima Galán Sánchez D. Marcial García Rojo D. Abelardo Guerrero de la Mota D. a Lourdes Hermosín Ramos D. Carmen Iglesias Arrabal D. David Jiménez Pavón D. M. Ángeles Mayo Ossorio D. Alfredo Michán Doña D. M. José Pedrosa Martínez D. M. José Quintero Sierra D. Eduardo Sánchez Sánchez D. Antonio Troncoso Reigada D. Javier Manuel Yagüe Sanchez



HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR

Avenida de Mya, 21 - 1 1009 Cádiz

Teléfono 956 00 21 00 www.huom.com

8.2. Anexo II. Indicio de calidad. Producción científica

ARTICULO PUBLICADO: Factors related to mortality of patients with COVID-19 who are admitted to the ICU Prognostic mortality factors of COVID-19 patients

Álvarez-Macías A, Ubeda-Iglesias A, Macías-Seda J and Gómez-Salgado J.

REVISTA: MEDICINE

EDITORIAL: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS

Journal Impact Factor 2022 1.6 Five Year 1.9

JCR Category MEDICINE, GENERAL & INTERNAL in SCIE edition

Category Rank 119/169

Category Quartile Q3

Observational Study

Medicine

OPEN

Factors related to mortality of patients with COVID-19 who are admitted to the ICU Prognostic mortality factors of COVID-19 patients

Alejandro Álvarez-Macías, MSc^a, Alejandro Ubeda-Iglesias, PhD^b, Juana Macías-Seda, PhD^b, Juan Gómez-Salgado, PhD^{a,*}

Abstract

During the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic, hospital resources, particularly critical care units, were overwhelmed and this had a significant impact on both the therapies and the prognosis of these patients. This study aimed to identify factors and therapies that may improve prognosis and other factors associated with increased mortality. A secondary objective was to evaluate the impact that obesity had on these patients. An observational study was conducted on 482 patients aged 18 years or older who were diagnosed with SARS-CoV-2 pneumonia and admitted to the Intensive Care Units of 5 national hospitals registered in the CIBERESUCOVID database between September 2020 and March 2021. After identifying the sample profile, risk factors were analyzed, the predictive model was constructed, and crude odds ratios were calculated for each factor. Additionally, logistic regression was used to build the multivariate model adjusting for potential confounders. The final model included only the variables selected using the Backward method. A sample of 335 men (69.5%) and 145 women (30.08%) aged 61.94 ± 12.75 years with a body mass index (BMI) of 28.05 (25.7; 31.2) was obtained. A total of 113 patients received noninvasive mechanical ventilation. The most common comorbidities were: high blood pressure (51.04%), obesity (28%), diabetes mellitus (23.44%), other metabolic diseases (21.16%), chronic heart failure (18.05%), chronic obstructive pulmonary disease (11.62%), and chronic kidney disease (10.16%). In-hospital, 3-month and 6-month post-discharge mortality in patients with BMI > 30 (n = 135) versus BMI ≤ 30 (n = 347) was significantly different (P = .05). Noninvasive mechanical ventilation failed in 42.4% of patients with BMI > 30 compared to 55% of patients with BMI ≤ 30. This study identified the factors associated with failure of mechanical ventilation. The most common comorbidities were congestive heart failure, high blood pressure, chronic kidney disease, severe liver disease, diabetes mellitus, and solid organ transplantation. In terms of ventilatory support, patients who received high-flow nasal oxygen therapy on admission had lower mortality rates. The use of renal replacement therapy was also significantly associated with higher mortality.

Abbreviations: BMI = body mass index, FiO₂ = fraction of inspired oxygen, ICU = intensive care unit, IMV = invasive mechanical ventilation, NIV = noninvasive mechanical ventilation, OR = odds ratios.

Keywords: COVID-19, ICU, mortality factors, obesity, prognosis, SARS-CoV2, seriously ill patient

1. Introduction

The COVID-19 pandemic posed a challenge to all health care systems worldwide in terms of material and human resources. Although the incidence of COVID-19 has declined today, respiratory viral infections are still a high-profile problem that consumes considerable resources in intensive care units. It is therefore

essential to analyze the data obtained in order to establish associations that will allow prediction of the behavior of the disease according to the different risk factors and treatments used. With this knowledge, resources will be allocated more effectively and the prognosis for future patients will be improved.

During the critical phase of the pandemic, the surge of critically ill COVID-19 patients imposed unprecedented pressure

The authors have no funding and conflicts of interest to disclose.

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are not publicly available, but are available from the corresponding author on reasonable request.

The research was exempted from the requirement to obtain informed consent owing to the fact that it was a study with data previously collected from clinical records, strictly adhering to the criteria of anonymisation, security, and confidentiality of data required for this type of research. However, the Ethics Committee of the Campo de Gibraltar was consulted to approve this exemption.

^aÁrea de Gestión Sanitaria Campo de Gibraltar Oeste, Hospital Punta de Europa, Algeciras, Spain. ^bDepartment of Nursing, Faculty of Nursing, Physiotherapy and Podiatry, University of Sevilla, Sevilla, Spain. ^cDepartment of Sociology, Social Work and Public Health, Faculty of Labour Sciences, University of Huelva, Huelva, Spain. ^dStudy and Health Postgraduate Programme, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador.

* Correspondence: Juan Gómez-Salgado, Department of Sociology, Social Work and Public Health, Faculty of Labour Sciences, University of Huelva, Avda. Trase de Marzo, S/N, Huelva 21007, Spain (e-mail: jgsalga@unhu.es, jsalga@unhu.es).

Copyright © 2024 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CC BY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and build upon the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

How to cite this article: Álvarez-Macías A, Ubeda-Iglesias A, Macías-Seda J, Gómez-Salgado J. Factors related to mortality of patients with COVID-19 who are admitted to the ICU. Prognostic mortality factors of COVID-19 patients. Medicine 2024;103:21(e38265).

Received: 14 March 2024 / Received in final form: 6 April 2024 / Accepted: 26 April 2024

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000038265>

on healthcare resources, including the availability of beds, ventilators, and specialized healthcare staff.¹⁴ This saturation of intensive care units (ICUs) led to the creation of triage protocols for the ethical and efficient allocation of resources.¹⁵ These protocols involved objective clinical criteria and other factors, such as likelihood of survival, expected duration of the need for additional resources, and severity of the illness. In addition, committees were established for the allocation of medical resources to ensure that allocation decisions were fair and transparent.¹⁶

The pandemic also led to an increased demand for specialized critical care staff, resulting in the reassignment and training of noncritical care clinicians and even the recruitment of retired professionals. The use of telemedicine has also been enhanced to facilitate the provision of advice from highly qualified intensive care specialists to remotely support and monitor less experienced ICU staff. In addition, mandatory and appropriate use of personal protective equipment and activation of isolation protocols were introduced to adapt to the challenges of infection and spread prevention within the hospital.¹⁰

Also, the COVID-19 health crisis has inspired the development of new therapies and treatment approaches for critically ill patients. Both clinical research¹⁷ and collaboration between healthcare professionals have been crucial in identifying effective treatments, such as the administration of corticosteroids in patients with severe disease or the implementation of protective ventilation strategies.

Overall, the COVID-19 pandemic has had a significant impact on critical care services. In this regard, while ICUs have faced major challenges,¹⁰ significant progress has also been made in the understanding and treatment of COVID-19.

On the other hand, increased collaboration between health professionals and the scientific community has led to the rapid generation and dissemination of shared knowledge. This collaborative effort has facilitated the identification of effective treatments and therapies,¹⁷ as well as the development of best practices for the management of critically ill COVID-19 patients. This action is therefore considered essential not only in this specific case, but also as a strategic line for the future.

The resilience and adaptability of health systems and professionals working in them were also crucial in meeting the said challenges, as illustrated by the examples discussed above.¹⁰ However, as the pandemic evolved and control improved, ICUs had to continue to adapt to the various changes brought about by this global crisis.¹⁰

On the other hand, when it comes to predicting prognosis, one of the most important aspects is to identify the factors that can influence the development and course of the disease. The main hypothesis is that the presence of certain risk factors together with the initial response in terms of parameters will have an impact on patients and their prognosis. Patients at risk for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) have been characterized by risk factors such as high blood pressure, cardiovascular disease, diabetes, chronic respiratory disease, or cancer.^{18,19}

In relation to obesity, it has been identified as a severity factor leading to a more severe clinical course and greater complications.^{10,20} In particular, it is associated with ventilatory dysfunction at the base of the lung, resulting in a deficit in pulmonary ventilation with a consequent decrease in blood oxygen transport and saturation.¹⁰ In turn, obesity alters the balance of adipocytes and immune cells, resulting in a disruption of immune surveillance. This results in a dysregulated immune response, increased macrophage chemotaxis and differentiation, which affect the lung parenchyma and bronchi.^{15,16} Overall, it seems likely that obesity itself is an independent risk factor for the severity of severe respiratory SARS-CoV-2 infection. Several studies^{21,22} have found an association between body mass index (BMI) and prognosis in SARS-CoV-2 infection, with a negative impact on mortality and short and long-term complications.

Therefore, identifying the factors associated with poorer prognosis is of paramount importance in clinical practice, as this knowledge may contribute to more efficient decision making and resource reallocation. Additionally, identifying the factors associated with failure of mechanical ventilation may allow prediction of the choice of the most appropriate ventilatory support for each patient. In this way, the aim of this investigation was to examine which factors and comorbidities are associated with increased mortality and, secondarily, to define the impact that obesity, measured as BMI ≥ 30 , has on the prognosis of severe COVID-19 disease.

2. Material and methods

2.1. Design

A multicentre, observational cohort study without a control group was conducted on patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 lung pathology admitted to the ICU and included in the CIBERESÚCICOVID study. Patients requiring invasive mechanical ventilation (IMV) on admission were excluded so as to investigate predictive factors of failure of noninvasive ventilation (NIV). The failure of noninvasive ventilation was defined as the need for orotracheal intubation and initiation of invasive mechanical ventilation.

2.2. Ethical aspects

The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Universal Declaration of Helsinki and the relevant Spanish legislation on biomedical research. These include the Law on Biomedical Research (Law 14/2007 of 3 July), Organic Law 3/2018 on the Protection of Personal Data and the Guarantee of Digital Rights, the General Data Protection Regulation, and the Law on Patient Autonomy (Law 41/2002 of 14 November).

Confidentiality and anonymity were ensured by recording initials and age and then assigning a code for identifying the patient. Electronic storage of data that could lead to direct patient identification was avoided. After verification and cleaning of the data matrix, and prior to statistical analysis, patients' initials were removed from the dataset.

The contents of the data collection sheets and documents generated throughout the study were protected from unauthorized use by anyone outside the research, except for inspection by health authorities.

This study had a valid and beneficial research purpose, with no risk to participants. It was also reviewed by an Ethics Committee of the Campo de Gibraltar to ensure that it met acceptable ethical standards (COV20_001100).

The research was exempted from the requirement to obtain informed consent owing to the fact that it was a study with data previously collected from clinical records, strictly adhering to the criteria of anonymization, security, and confidentiality of data required for this type of research. However, the Ethics Committee was consulted to approve this exemption.

2.3. Study population

Patients included in the CIBERESÚCICOVID database were the focus of this study. This is a multicentre, observational cohort study of patients with SARS-CoV-2 infection admitted to 55 Spanish Intensive Care Units between September 2020 and March 2021.

The sample was obtained in a non-probabilistic and purposive way according to the established criteria of cases from the CIBERESÚCICOVID database that met the requirement of being a patient > 18 years of age, with a diagnosis of severe SARS-CoV-2 pneumonia confirmed by real-time

polymerase chain reaction, admitted to the ICU, and registered in CIBERESUCICOVID. Cases with the following conditions were excluded: (a) patients with life expectancy < 24 hours or limitation of life support (limitation of therapeutic effort); (b) patients with voluntary refusal of invasive measures; (c) patients with contraindication and/or intolerance to NIV; (d) patients requiring orotracheal intubation and connection to IMV on admission to ICU (first 24 hours).

2.4. Sample size

Published studies on the efficacy of NIV in patients with COVID-19 were reviewed, reflecting a failure rate dependent on the severity of respiratory failure, ranging from 25% to 50%. Assuming a worst-case failure rate of 50%, 95% confidence, and 5% precision, the required sample size would be 384 patients (288 patients for a 25% failure rate).

2.5. Data collection

The data were extracted from the RedCap database, compliant with the CIBERESUCICOVID study, without the need for direct access to the patients' medical records.

This research protocol was approved by the Executive Committee of the CIBERESUCICOVID study, who provided the data anonymized by code, limiting any other patient information that could lead to their identification. Only the main researcher of the CIBERESUCICOVID study was allowed to relate the information collected in this study to each patient's clinical history.

Subsequently, a data matrix was completed by entering the study variables and the parameters obtained. A coding system was developed for the variables in order to detect and correct errors and inconsistencies in the parameters collected. Finally, the data were analyzed.

2.6. Definition of variables

Data were collected for the following variables:

1. Epidemiological history of the patient.
2. Clinical, biological, and treatment data on admission to hospital.
3. Clinical, biological, and treatment data on admission to the ICU and sequentially until discharge from the ICU or death.
4. Specific data on oxygen therapy and invasive and noninvasive ventilatory support.
5. Clinical and biological parameters at discharge from hospital.
6. Clinical follow-up data for patients surviving up to 6 months, including pulmonary function tests, chest radiography, and quality of life questionnaires.
7. In-hospital and intra-ICU mortality data at 28 days, 90 days, 6 months, and 1 year.
8. In order to objectify the concept of obesity, the BMI was applied. The formula is $BMI = \text{weight (kg)/height (m}^2\text{)}$. Specifically, $BMI < 30$ and obesity $BMI \geq 30$ were dichotomized.

2.7. Statistical analysis

Data were analyzed using R software version 4.2.2 for MacOS 10.13. Quantitative variables were presented as mean, standard deviation or median with interquartile range, and qualitative variables as absolute frequencies and percentages.

To analyze the normality of the distribution of quantitative variables, the Kolmogorov-Smirnov test (with Lilliefors

correction) was applied, represented by distribution functions (histogram, Q-Q plot, box-plot).

Different statistical tests were used to analyze the data according to their type and hypotheses, including the chi-squared test to compare observed proportions between groups and Fisher test when expected frequencies were ≤ 5 . Student *t* test was used to compare means between 2 independent groups. In the absence of normality of the data, nonparametric Mann-Whitney test for independent samples and Wilcoxon signed-rank test for paired samples were used.

Several analyses were performed to identify risk factors and develop a predictive model by calculating crude odds ratios (OR) for each factor. A multivariate model was applied using logistic regression and adjusting for potential confounders. The backward method was used to select the variables to be included in the final model.

The model's predictive ability was evaluated using the area under the ROC curve and its 95% confidence interval. Additionally, the optimal cutoff points for estimating diagnostic sensitivity and specificity were determined, with a significance level of $P < .05$.

3. Results

3.1. Clinical-epidemiological characteristics of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to the ICU

A total of 482 patients were admitted to intensive care units due to acute respiratory failure caused by severe SARS-CoV-2 pneumonia. Of these, 335 (69.5%) were male and 145 (30.08%) were female. The mean age of the patients was 61.94 ± 12.75 years and the median BMI was 28.05 [25.7; 31.2].

The most frequent comorbidities (Table 1) were: high blood pressure (51.04%); obesity (28%); diabetes mellitus (23.44%); chronic heart failure (18.05%); chronic obstructive pulmonary disease (11.62%); and chronic kidney disease (10.16%).

The most prevalent symptoms on admission were fever (82.78%); dyspnea (63.9%); dry cough (58.51%); fatigue/asthenia (31.53%); diarrhea (22.82%); myalgia (19.09%); and productive cough (15.35%). Patients were on statins (30.7%); non-steroidal anti-inflammatory drugs (17.63%); antibiotics (11.62%); and oral steroids (10.79%). Antihypertensive drugs were the most commonly used, followed by ACE II (21.37%); diuretics (18.46%); angiotensin-converting enzyme inhibitors (15.35%); beta-blockers (14.52%); and calcium antagonists (13.07%).

On admission, 306 patients (63.48%) required conventional oxygen therapy with fraction of inspired oxygen (FiO_2) (median 60 [40; 80]). Regarding hemodynamic parameters (Tables 2-4), the mean values were: heart rate (85.48 ± 18.71 beats/minute); respiratory rate (28.82 ± 7.55 breaths/minute); systolic blood pressure (132.7 ± 26.59 mmHg); diastolic blood pressure (72.64 ± 16.58 mmHg); and mean blood pressure (91.92 ± 19.3 mmHg).

The multivariate regression model (Table 5) showed the following associated statistics: sensitivity 72.6%, specificity 80.3%, negative pressure ventilator 77%, and positive pressure ventilator 76.3%.

The ROC curve of the obtained model showed an AUC-ROC of 86.1% (95% CI, 79.9-92.4%), indicating an excellent predictive ability (Fig. 1).

3.2. Evaluation of the impact of BMI on the prognosis of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to the ICU

Patients with a BMI ≥ 30 ($n = 135$) were compared with patients with a BMI < 30 ($n = 347$). Both in-hospital mortality and mortality at 3, 6, and 12 months after discharge were lower in patients with a BMI ≥ 30 . As shown in Table 6, the differences observed in mortality at 6 and 12 months after discharge

Table 1
Factors and comorbidities associated with mortality.

Mortality	Alive (n = 340)	Exitus (n = 130)	P-value
Sex			
Male	237 (69.7)	91 (70.5)	.949
Female	103 (30.3)	38 (29.4)	
Age	60 [51; 68]	70.5 [64; 76]	<.001
BMI	28 [25.8; 31.5]	28 [25.3; 30.6]	.371
Comorbidities			
Congestive heart failure	50 (14.7)	35 (26.9)	.003
High blood pressure	153 (44.9)	88 (67.7)	<.001
Asthma	13 (3.8)	4 (3.1)	1
Chronic kidney disease	26 (7.6)	23 (17.7)	.002
Moderate-severe liver disease	2 (0.6)	3 (2.3)	.132
Mild liver disease (cirrhosis without portal hypertension)	11 (3.2)	4 (3.1)	1
Obesity (BMI > 30)	105 (30.8)	28 (21.5)	.060
Chronic neurological disease	21 (6.1)	9 (6.9)	.926
Dementia	0 (0)	4 (3.1)	.006
Rheumatologic disease	15 (4.4)	9 (6.9)	.379
Diabetes mellitus	63 (18.5)	47 (36.1)	<.001
Active malignant neoplasm	11 (3.2)	18 (13.8)	<.001
Solid organ Tx	11 (3.2)	9 (6.9)	.128
HIV or AIDS	4 (1.2)	1 (0.8)	1
Immunosuppression, other causes	5 (1.5)	6 (4.6)	.079

Table 2
Mortality according to clinical parameters.

Clinical parameters on ICU admission	Alive (n = 340)	Exitus (n = 130)	P-value
FiO2	60 [40; 70]	60 [50; 90]	.002
PaO2	71.6 [62.3; 88]	66 [56; 78.8]	.018
PaCO2	33.7 [20.5; 37.6]	34.3 [30; 38]	.496
pH	7.45 [7.42; 7.48]	7.44 [7.41; 7.48]	.136
HCO3, mean (SD)	23.4 (±3.7)	23.4 (4.6)	.945
SeO2	94 [91; 96.1]	90 [86; 94]	<.001
Glasgow Coma Scale	15 [15; 15]	15 [15; 15]	.001
Temperature, mean (SD)	36.8 (±1.02)	36.5 (±1.02)	.007
Heart rate, mean (SD)	84.9 (±18.9)	87 (±17.9)	.260
Respiratory rate, mean (SD)	28.5 (±7.6)	29.6 (±7.5)	.168
Systolic blood pressure, mean (SD)	132.4 (±25.2)	133.9 (±30.3)	.699
Mean blood pressure, mean (SD)	92.3 (±19.1)	91.1 (±19.6)	.545
Diastolic blood pressure, mean (SD)	73.5 (±16.5)	69.9 (±15.3)	.031
Time from symptom onset to hospital admission	7 [5; 10]	6 [4; 7]	<.001
Time from symptom onset to ICU admission	9 [6; 12]	8 [6; 11]	.107
Time from hospital admission to ICU admission	1 [0; 3]	2 [0; 4]	.122
Time from hospital admission to IMV	3 [2; 5.5]	5 [3; 9]	<.001
Time from ICU admission to IMV onset	2 [1; 3]	2.5 [1; 4.2]	.002
HFNC at ICU admission	254 (74.5)	68 (52.3)	<.001
NIV at ICU admission	38 (11.1)	60 (46.5)	<.001
PCR	119.6 [58.3; 201.6]	161.5 [74.7; 257]	.008
SOFA score	3 [3; 4]	4 [3; 6]	<.001
APACHE II score	10 [7; 12]	13 [10; 18]	<.001
PAFI at ICU admission	126 [94.2; 164.2]	124.2 [89.3; 168.1]	.262
NIV failure (for requiring IMV after 24 hours of ICU admission)	79 (26.1)	83 (68.2)	<.001

APACHE = acute physiology and chronic health evaluation, HFNC = high-flow nasal cannula, ICU = intensive care unit, IMV = invasive mechanical ventilation, NIV = noninvasive mechanical ventilation, PAFI = ratio of arterial oxygen partial pressure (PaO2) to fractional inspired oxygen (FiO2), PCR = polymerase chain reaction, SOFA = sequential organ failure assessment.

showed a trend towards statistical significance ($P = .066$ and $P = .06$, respectively). On the other hand, NIV failed in 42.4% of patients with BMI ≥ 30 (Table 7), compared with 55% of patients with BMI < 30 , although this was not statistically significant ($P = .313$).

4. Discussion

With regard to socio-demographic factors, the results of this study are consistent with those of other studies,^[19,20] showing

that older patients have a higher mortality rate. The most common comorbidities follow the same pattern as those published in the scientific literature,^[10,21] which indicate that congestive heart failure, high blood pressure, chronic kidney disease, severe liver disease, diabetes mellitus, and solid organ transplantation are the most common in this type of patient. Among the comorbidities that are found to increase mortality, those of rheumatological etiology, malignant neoplasms, and immunosuppressive processes should be highlighted. This admission history is consistent with that reported in the literature.^[21–23]

Among the clinical parameters quantified on admission to the ICU and associated with mortality,^[24-27] a greater need for a high inspiratory fraction (FiO₂) should be highlighted. This is expected to be associated with greater hypoxemia and lower oxygen saturation in the peripheral pulse wave, reflecting greater hypotension at the hemodynamic level.^[28]

In terms of ventilatory support, patients who received high-flow nasal oxygen therapy on admission had lower mortality rates, while those who received NIV on admission had higher mortality rates. These results may be due to the fact that in most hospital centers the use of NIV was reserved for the most severely ill patients, whereas virtually all patients requiring ICU admission were started on HFNO therapy. Consistent with the scientific literature,^[29-32] these patients requiring IMV had higher mortality rates, which was quite expected, as these patients were the most severely ill.

In similarity to the scientific evidence,^[33] multivariate analysis showed that the independent factors associated with higher mortality were the use of NIV on admission to the ICU, the presence of diabetes mellitus as a preexisting condition, and the time elapsed between hospital admission and NIV initiation, with OR increasing with each day of admission. The risk also increased per unit of polymerase chain reaction and creatinine value. However, a higher ratio of arterial oxygen partial pressure (PaO₂) to FiO₂ was identified with a lower OR.

Consistent with other studies,^[32,34] on the third day of ICU admission, morbidity was associated with the higher need for FiO₂, more frequent hypotension, and consequently a higher need for inotropes. Both the need for muscle relaxants and the use of the prone position were more common in patients with higher mortality.^[35,36] These data reflect the fact that the most

common criteria for the use of these 2 therapies were greater patient severity in terms of PAO₂/FiO₂ index (ratio of arterial oxygen partial pressure [PaO₂] to fractional inspired oxygen [FiO₂]). That is, patients with a higher probability of exitus.

The use of renal replacement therapy was also significantly associated with higher mortality, which is in line with available data and experience.^[37] Another notable finding was the increased incidence of ventilator-associated pneumonia.

Undoubtedly, one of the most relevant data obtained from this research is the association of respiratory pathology with obesity, which has also been reflected in other studies.^[32,38] However, the present results show a decrease in mortality and failure of mechanical ventilation in patients with a BMI ≥ 30 . These findings are to be treated with caution, as one of the exclusion criteria of the study was the need to initiate invasive mechanical ventilation within the first 24 hours of admission to the ICU, bearing in mind that, in accordance with the literature reviewed to date, these patients who received early mechanical ventilation were those with greater severity, a higher number of complications and, probably, a higher BMI.^[37,39]

According to the meta-analysis by Huang, Y et al.^[24] obesity plays an especially significant role in the risk of death due to COVID-19, especially in male patients. Specifically, it increases the risk of hospitalization, ICU admission, need for IMV, and death in patients with COVID-19. In addition, excessive visceral adiposity appears to be associated with severe COVID-19 outcomes.

In another prospective cohort study conducted in Italy,^[24] it was reported that patients with obesity had a 3-fold increased risk of death compared to those with a BMI < 30 kg/m². Similarly, research in the Bronx borough of New York City found that severe obesity (defined as BMI ≥ 30 kg/m²) was associated with increased in-hospital mortality, independent of other factors.^[24] Yet, in line with the present findings, a prospective cohort study in New York involving 1150 adults hospitalized for COVID-19 excluded severe obesity as a risk factor for in-hospital mortality.^[24]

Other studies^[37,38,39] have suggested that increased visceral fat is associated with a worse prognosis in patients with COVID-19, suggesting a possible positive association between visceral obesity and COVID-19 severity. Similarly, a study by Simonnet A, et al.^[40] found that obesity (BMI ≥ 30) and severe obesity (BMI > 35) were present in 47.6% and 28.2% of cases, respectively. A total of 85 patients (68.6%) required IMV. The proportion of patients requiring IMV increased with BMI category ($P < .01$, χ^2 test for trend) and was highest in patients with BMI > 35 (85.7%).^[40]

Table 3
Parameters of mortality at onset of NIV.

At onset of NIV	Alive (n = 340)	Exitus (n = 130)	P-value
PEEP	12 [10; 14]	12 [10; 14]	.063
Plateau pressure	23 [21; 26]	23 [21; 27]	.998
Tidal volume per (m/kg)	6.77 [6.08; 7.22]	6.66 [6.12; 7.23]	.860
FiO ₂	90 [70; 100]	94.9 [70; 100]	.788
P/R	105.9 [67.7; 162]	79.4 [36.8; 135.8]	<.001
SOFA score	4 [2; 5]	7 [5; 8]	<.001

FiO₂ = fraction of inspired oxygen; P/R = ratio of arterial oxygen partial pressure (PaO₂) to fractional inspired oxygen (FiO₂); PEEP = positive end-expiratory pressure; SOFA = sequential organ failure assessment.

Table 4
Mortality parameters at the third day in ICU.

Parameters at third day in ICU	Alive (n = 340)	Exitus (n = 130)	P-value
FiO ₂	50 [40; 66.5]	75 [53; 90.5]	<.001
PaO ₂	71.5 [60.5; 86.1]	75 [59.5; 96.3]	.199
Vasoconstrictors	98.5 [90; 96]	98 [93; 95.9]	.588
SEP	128.4 (± 27.7)	122.1 (± 32.6)	.281
MBP	89.7 (± 19.2)	87.8 (± 19.3)	.390
DBP	70.7 (± 16.7)	68.1 (± 16.8)	.010
Inotropes	55 [17.8]	45 [36.9]	<.001
Neuromuscular relaxants	43 [13.9]	28 [23.1]	.029
PCR	34 [16.1; 75]	84 [37.4; 221.9]	<.001
SOFA score	4 [3; 5]	7 [4; 8]	<.001
Prone position	73 [21.7]	37 [45.1]	<.001
Renal replacement therapy	11 [3.2]	14 [16.3]	<.001
Ventilator-associated pneumonia	16 [8.4]	20 [30.9]	.058
Pulmonary thromboembolism	50 [14.7]	8 [6.3]	.022
P/R	138 [100.7; 206.6]	126.3 [75.5; 175.9]	.008

DBP = diastolic blood pressure; MBP = mean blood pressure; P/R = ratio of arterial oxygen partial pressure (PaO₂) to fractional inspired oxygen (FiO₂); PCR = polymerase chain reaction; SEP = systolic blood pressure; SOFA = sequential organ failure assessment.

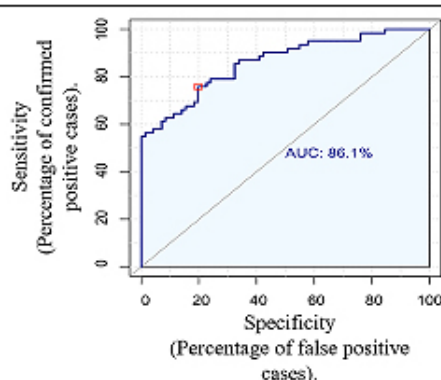


Figure 1. ROC curve.

Table 5
Predictive factors of mortality. Multivariate logistic regression.

	OR	CI 95%	P-value
NIV at ICU admission	12.16	3.60–48.08	<.001
Diabetes mellitus	3.97	1.47–11.37	.008
Time from hospital to IMV	1.24	1.08–1.45	.003
PCR at ICU admission	1.003	1.001–1.007	.039
PAH at day 3	0.98	0.97–0.99	<.001
Creatinine at day 3	4.78	2.23–12.73	<.001

CI = confidence interval, ICU = intensive care unit, IMV = invasive mechanical ventilation, NIV = noninvasive mechanical ventilation, OR = odds ratio, PAH = ratio of arterial oxygen partial pressure (PaO₂) to fractional inspired oxygen (FIO₂), PCR = polymerase chain reaction.

In this regard, the OpenSAFELY study^[43] conducted in the United Kingdom in over 17 million adults with COVID-19 infection, although not specifically on critical patients, showed that obesity and diabetes were independently associated with mortality. A BMI > 40 kg/m² was associated with almost double the COVID-19-related mortality compared to patients without obesity. In the ICU setting, several studies^[44,45] have reported an association between increased incidence of adverse prognosis and obesity.

4.1. Limitations

This study has some limitations that need to be acknowledged. Firstly, the limitations inherent to observational study designs using medical records, namely the possibility of loss of information due to the fact that the data were collected after the event occurred and that the information recorded was incomplete. The second limitation is that the time during which patients received NIV was not recorded, nor was the time elapsed before this therapy failed, which is undoubtedly relevant since delaying intubation and mechanical ventilation has been proven to have a negative impact on mortality. Thirdly, the potential impact of limiting the therapeutic effort, especially during the worst moments of the pandemic, was not considered and cannot be assessed. Fourth, therapeutic strategies changed over the course of the pandemic, resulting in different treatment depending on the wave to which each patient belonged, among other factors, and thus making it difficult to estimate the impact on the morbidity and mortality observed. Fifth and finally, in the assessment

Table 6
Obesity and mortality.

Obesity (BMI ≥ 30) Mortality	Alive (n = 347)	Exitus (n = 136)	P-value
Hospital discharge	107 (29.8)	28 (22.8)	.168
3 months	106 (29.5)	29 (22.3)	.107
6 months	108 (29.5)	28 (21.6)	.066
1 year	105 (29.8)	28 (21.6)	.060

BMI = body mass index.

Table 7
Relationship between BMI and success or failure of NIV.

	BMI ≥ 30	BMI < 30	P-value
NIV failure	135 (42.4%)	247 (56%)	.313

BMI = body mass index, NIV = noninvasive mechanical ventilation.

of mortality, patients receiving invasive mechanical ventilation on admission to the ICU were excluded from the study, as their mortality rates were higher than those of patients who did not require mechanical ventilation. In addition, important variables such as race or certain socio-economic variables may not have been collected, which could have affected the fit of the models.

5. Conclusions

This study does serve as an epidemiological study about COVID in Spain, which has identified the factors associated with failure of mechanical ventilation that may allow prediction of the choice of the most appropriate ventilatory support for each patient. The most common comorbidities were congestive heart failure, high blood pressure, chronic kidney disease, severe liver disease, diabetes mellitus, and solid organ transplantation. Among the comorbidities that are found to increase mortality, those of rheumatological etiology, malignant neoplasms, and immunosuppressive processes should be highlighted. In terms of ventilatory support, patients who received high-flow nasal oxygen therapy on admission had lower mortality rates. The use of renal replacement therapy was also significantly associated with higher mortality.

Author contributions

Conceptualization: Alejandro Álvarez-Macías, Alejandro Úbeda-Iglesias, Juana Macías-Seda, Juan Gómez-Salgado.
Data curation: Alejandro Álvarez-Macías, Alejandro Úbeda-Iglesias, Juana Macías-Seda, Juan Gómez-Salgado.
Formal analysis: Alejandro Álvarez-Macías, Alejandro Úbeda-Iglesias, Juana Macías-Seda, Juan Gómez-Salgado.
Investigation: Alejandro Álvarez-Macías, Alejandro Úbeda-Iglesias, Juana Macías-Seda, Juan Gómez-Salgado.
Methodology: Alejandro Álvarez-Macías, Alejandro Úbeda-Iglesias, Juana Macías-Seda, Juan Gómez-Salgado.
Project administration: Alejandro Álvarez-Macías, Alejandro Úbeda-Iglesias, Juana Macías-Seda, Juan Gómez-Salgado.
Resources: Alejandro Álvarez-Macías, Alejandro Úbeda-Iglesias, Juana Macías-Seda, Juan Gómez-Salgado.
Software: Alejandro Álvarez-Macías, Alejandro Úbeda-Iglesias, Juana Macías-Seda, Juan Gómez-Salgado.
Supervision: Alejandro Álvarez-Macías, Alejandro Úbeda-Iglesias, Juana Macías-Seda, Juan Gómez-Salgado.
Validation: Alejandro Álvarez-Macías, Alejandro Úbeda-Iglesias, Juana Macías-Seda, Juan Gómez-Salgado.
Visualization: Alejandro Álvarez-Macías, Alejandro Úbeda-Iglesias, Juana Macías-Seda, Juan Gómez-Salgado.

Writing – original draft: Alejandro Álvarez-Macías, Alejandro Úbeda-Iglesias, Juana Macías-Seda, Juan Gómez-Salgado.
Writing – review & editing: Alejandro Álvarez-Macías, Alejandro Úbeda-Iglesias, Juana Macías-Seda, Juan Gómez-Salgado.

References

- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323:1574–81.
- Spring CL, Joynt GM, Christian MD, Truog RD, Rello J, Nates JL. Adult ICU triage during the coronavirus disease 2019 Pandemic: Who will live and who will die? Recommendations to improve survival. *Crit Care Med*. 2020;48:1196–202.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization: Geneva, Switzerland. 2020. <https://iris.who.int/handle/10665/331446>.
- Cook TM. Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID) 2019 pandemic – a narrative review. *Anaesthesia*. 2020;75:920–7.
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46:1099–102.
- Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, Prescott H. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324:782–93.
- Cinesi C, Peñaola O, Lujan M, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Med Intensiva*. 2020;44:429–38.
- Mekontso Dessap A, Richard JM, Baker T, Godard A, Carreau G. Technical innovation in critical care in a world of constraints: lessons from the COVID-19 pandemic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207:1126–33.
- Sullivan ZP, Zazzeron L, Berra L, Hess DR, Bittner EA, Chang MG. Noninvasive respiratory support for COVID-19 patients: when, for whom, and how? *J Intensive Care*. 2022;10:3.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62.
- Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. Association of preexisting comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16:e0258154.
- Behl T, Kumar S, Singh S, et al. Reviving the mutual impact of SARS-CoV-2 and obesity on patients: from morbidity to mortality. *Biomed Pharmacother*. 2022;151:113178.
- Li J, Huang DQ, Zou B, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93:1449–58.
- Ganesan R, Mahajan V, Singla K, et al. Mortality Prediction of COVID-19 patients at Intensive Care Unit admission. *Cureus*. 2021;13:e19690.
- Burtscher J, Miller GP, Burtscher M. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021;174:887.
- Alshahr AAD. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clin Med (Lond)*. 2020;20:e109–13.
- Yang Y, Ding L, Zou X, et al. Visceral adiposity and high intramuscular fat deposition independently predict critical illness in patients with SARS-CoV-2. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:2040–3.
- Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S. COVID 19 and the patient with obesity - The Editors Speak Out. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:847.
- Paliadimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262.
- García-Gallo E, Merson L, Kennon K, et al. ISARIC-COVID-19 dataset: a prospective, standardized, global dataset of patients hospitalized with COVID-19. *Sci Data*. 2022;9:454.
- Huang Y, Lu Y, Huang YM, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;113:154378.
- Giacomelli A, Ridolfo AL, Milazzo L, et al. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: a prospective cohort study. *Pharmacol Res*. 2020;158:104931.
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1763–70.
- Abali H, Kurbay Özcelik H, Akdincuk Ongel E, et al. Prognostic predictors for mortality of patients with COVID-19 in an intensive care unit. *J Infect Dev Ctries*. 2022;16:1555–63.
- Nogueira MCA, Nobre V, Pires MC, et al. Assessment of risk scores to predict mortality of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1130218.
- Watanabe M, Caruso D, Tuocinardi D, et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. *Metabolism*. 2020;111:154319.
- Yasuda H, Okano H, Mayumi T, Nakane M, Shime N. Association of noninvasive respiratory support with mortality and intubation rates in acute respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis. *J Intensive Care*. 2021;9:32.
- Romanelli A, Tógo F, Scarpati G, et al. Predictor factors for non-invasive mechanical ventilation failure in severe COVID-19 patients in the intensive care unit: a single-center retrospective study. *J Anesth Analg Crit Care*. 2022;2:10.
- Frat JP, Marchasson L, Arrivé F, Coudroy R. High-flow nasal cannula oxygen therapy in acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19-related respiratory failure. *J Intensive Care*. 2023;3:20–6.
- Yan CE, Lee DYX, Vasudevan A, 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;27:320.
- Conti G, Maggiore SM, Antonelli M. Effect of helmet non-invasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT Randomized Clinical Trial. *COVID-19U Gemelli Study Group*. *JAMA*. 2021;325:1731–43.
- Poopath S, Nuchpramool P, Phairatwet P, Lerwattanasachai T, Trongsakul K. The use of respiratory rate-oxygenation index to predict failure of high-flow nasal cannula in patients with coronavirus disease 2019-associated acute respiratory distress syndrome: a retrospective study. *PLoS One*. 2023;18:e0287432.
- Monk M, Torres J, Vickerly K, Jayaraman G, Sarva ST, Kesavan R. A comparison of ICU mortality scoring systems applied to COVID-19. *Cureus*. 2023;15:e35423.
- Al Mutairi A, Elhazmi A, Althumaidi S, et al. Examining the clinical prognosis of critically ill Patients with COVID-19 admitted to intensive care units: a nationwide Saudi Study. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:878.
- García A, Galeiras R, Ortega-Díaz SJ. Awake prone decubitus positioning in COVID-19 Patients: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care Med (Universitatea de Medicina si Farmacie din Targu-Mures)*. 2023;9:73–86.
- Reichberg B, Einav S, Chaudhuri D, Mancoff J, Mauri T, et al. The role of awake prone positioning in non-intubated patients with acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2022;161:85–96.
- Tanof SY, Qian L, Hong V, et al. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: results from an integrated health care organization. *Ann Intern Med*. 2020;173:773–81.
- Yadav R, Aggarwal S, Singh A. SARS-CoV-2-bio dynamics: increased risk of adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Diabetes metab syndr*. 2020;14:1355–60.
- Yang Y, Song Y, Hou D. Obesity and COVID-19 pandemics: epidemiology, mechanism, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:1417–56.
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:1195–9.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–6.

8.3. Anexo III. Escala SOFA

Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)					
CRITERIOS	0	1	2	3	4
SNC Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dl) Diuresis (ml/día)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 ou < 500	> 5 ou < 200
Hepático Bilirrubina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	> 12
Coagulación Plaquetas 10 ⁹ /mm ³	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Respiratorio PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 y soporte ventilatorio	< 100 y soporte ventilatorio
Cardiovascular TAM (mmHg) Drogas vasoactivas (µg/kg/min)	≥ 70	< 70	Dopamina a < 5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina 5-15 Noradrenalina o adrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 Noradrenalina o adrenalina > 0,1

SNC: sistema nervioso central; PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; TAM: tensión arterial media.

8.4. Anexo IV. Escala APACHE II

Puntuación APACHE II																					
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4												
Temperatura rectal (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30												
Pres. art. media (mmHg)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50												
Frec. cardíaca (lpm)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40												
Frec. respiratoria (rpm)	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6												
Oxigenación																					
Si FiO ₂ ≥ 0.5 (AaDO ₂)	499	350-499	200-349		>200																
Si FiO ₂ ≤ 0.5 (PaO ₂)					<70	61-70		56-70	<56												
pH arterial	>7,9	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15												
Na plasmático (mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111												
K plasmático (mmol/L)	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5												
Creatinina* (mg/dL)	>3,4	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6														
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20												
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1												
Suma de puntos																					
Total APS																					
15- GSC																					
Enfermedad crónica	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Edad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 44</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>45-64</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>55-64</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>65-74</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>≥75</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>									Edad		≤ 44	0	45-64	2	55-64	3	65-74	5	≥75	6
Edad																					
≤ 44	0																				
45-64	2																				
55-64	3																				
65-74	5																				
≥75	6																				
Preoperatorio programado	2	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Puntos APS (A)</th> <th>Puntos GCS (B)</th> <th>Puntos edad (C)</th> <th>Puntos enf. previa (D)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>								Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enf. previa (D)								
Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enf. previa (D)																		
Preoperatorio urgente o médico	5	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Total de puntos APACHE II A+B+C+D =</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"></td> </tr> </tbody> </table>								Total de puntos APACHE II A+B+C+D =											
Total de puntos APACHE II A+B+C+D =																					

8.5. Anexo V. Escala HACOR

Variables	Category (j)	Assigned points
Heart rate, beats/min pH	≤120	0
	≥121	1
	≥7.35	0
	7.30-7.34	2
	7.25-7.29	3
GCS	<7.25	4
	15	0
	13-14	2
	11-12	5
PaO ₂ /FiO ₂	≤10	10
	≥201	0
	176-200	2
	151-175	3
	126-150	4
	101-125	5
Respiratory rate, breaths/min	≤100	6
	≤30	0
	31-35	1
	36-40	2
	41-45	3
	≥46	4

8.6. Anexo VI. Escala ROX

ROX Index	
ROX = (SpO ₂ /FIO ₂)/ respiratory rate	
Success: ROX≤4.88	Consider Intubation: <3.85
SpO ₂ : 94%	SpO ₂ : 92%
FIO ₂ : 0,6	FIO ₂ : 0,8
SpO ₂ /FIO ₂ : 157	SpO ₂ /FIO ₂ : 115
Rate: 25	Rate: 35
ROX: 6.27	ROX: 3.29

Roca, Am J Respir Crit care Med Epub 2018

8.7. Anexo VII. Escala CURB-65

C	Confusión
U	Urea plasmática > 44 mg/dl
R	Frecuencia Respiratoria > 30rpm
B	TA Sistólica <90 mmHg
65	Edad > 65 años
Puntos	Estratificación (mortalidad en %)
0	Posible tratamiento ambulatorio (0,7%)
1	Posible tratamiento ambulatorio (2,1%)
2	Ingreso (Observación/planta) (9,2%)
3	Ingreso en planta (14,5%)
4-5	Ingreso (considerar UCI) (>40%)

8.8. Anexo VIII Tabla descriptiva variables incluidas en el estudio

NOMBRE	Definición	Definición operacional	Escala de medición	Codificación
Edad	Edad del paciente que cumple el criterio de inclusión	Medida en años	Continua, razón	Años cumplidos
Sexo	Condición biológica que distingue entre hombre y mujer		Cualitativa, Dicotómica	0=Hombre 1=Mujer
Comorbilidades				
Antecedente de dislipemia	Diagnóstico, previo al ingreso en UCI, de dislipemia o alteración en los niveles de lípidos en sangre		Cualitativa, Dicotómica	0=NO 1=SI

Asma	Presencia del diagnóstico de asma en un periodo de tiempo anterior al ingreso.	Se acepta que el diagnóstico haya tenido lugar a raíz tanto de criterios clínicos como espirométricos.	Cualitativa, Dicotómica	0=NO 1=SI
Diabetes Mellitus	Trastorno caracterizado por hiperglicemia crónica debido a falta de secreción de insulina, falla en su acción o ambas alteraciones	Diagnóstico de hipertensión arterial referido por el paciente o reportado en la historia clínica	Cualitativa, Dicotómica	0=NO 1=SI
Enfermedad renal crónica	Pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración-glomerular a lo largo de un tiempo variable expresada por una reducción del aclaramiento de creatinina estimado $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	Diagnóstico de enfermedad renal crónica referido por el paciente o reportado en la historia clínica	Cualitativa, Dicotómica	0=NO 1=SI
Enfermedad hepática crónica	Proceso difuso de fibrosis y conversión de la arquitectura normal a una estructura nodular anormal del hígado	Diagnóstico de enfermedad hepática crónica referido por el paciente o reportado en la historia clínica	Cualitativa, Dicotómica	0=NO 1=SI
Enfermedad respiratoria crónica	Diagnostico de cualquier patología respiratoria crónica previo al ingreso.			
Fallo cardiaco	Incapacidad del corazón para funcionar adecuadamente como bomba, lo cual deriva en una disminución progresiva del gasto cardíaco o en un aumento exagerado de la presión de fin de llenado ventricular.	Diagnóstico de falla cardíaca referido por el paciente o reportado en la historia clínica	Cualitativa, Dicotómica	0=NO 1=SI

Hipertensión arterial	Elevación continua de la presión arterial por encima de unos límites establecidos	Diagnóstico de hipertensión arterial referido por el paciente o reportado en la historia clínica	Cualitativa, Dicotómica	0=NO 1=SI
Obesidad	IMC > 30 kg/m ² .		Cualitativa, Dicotómica	0=NO 1=SI
Presencia de cáncer o neoplasia	Presencia de proceso neoplásico diagnosticado previamente al ingreso. Se acepta como patología englobada en esta definición la neoplasia de órgano sólido (diseminada o no		Cualitativa, Dicotómica	0=NO 1=SI
Parámetros				
Frecuencia respiratoria, respiración / minuto	Número de respiraciones que realiza un ser vivo en un periodo específico (respiraciones por minuto)	Frecuencia respiratoria antes del inicio de la VMNI	Cuantitativa, discreta	
Frecuencia cardíaca, latidos/ minuto	Número de contracciones del corazón o pulsaciones por unidad de tiempo	Frecuencia cardíaca antes del inicio de la VNI	Cuantitativa, discreta	
Tensión arterial sistólica, mmHg	Presión más elevada ejercida por la onda de sangre expulsada por la sístole ventricular contra la pared arterial (medida en milímetros de mercurio, mmHg)	Tensión arterial sistólica antes del inicio de la VNI	Cuantitativa, discreta	

Tensión arterial diastólica, mmHg	Es el valor mínimo de la curva de presión en la fase de diástole o relajación ventricular del ciclo cardíaco (medida en milímetros de mercurio, mmHg)	Tensión arterial diastólica antes del inicio de la VMNI	Cuantitativa, discreta
pH arterial	Medida de acidez o alcalinidad que indica la cantidad de iones de hidrógeno presentes en la sangre arterial	Determinación del pH en los gases arteriales antes del inicio de la VMNI	Cuantitativa, discreta
PaCO ₂ , mmHg	Presión parcial de dióxido de carbono (CO ₂) en la sangre arterial	Determinación de la PaCO ₂ en los gases arteriales antes del inicio de la VNI	Cuantitativa, discreta
Índice Masa Corporal (IMC).		<30 Normopeso >30 obesidad	Cuantitativa, discreta
Presión positiva continua en la vía aérea, CPAP	Modo ventilatorio con presión positiva continua en la vía aérea	Elección del modo ventilatorio	Cualitativa, Dicotómica 0=NO 1=SI
Presión soporte	Nivel de presión se debe suministrar, la cual será mantenida durante todo el ciclo inspiratorio espontáneo del paciente.	Presión suministrada	Cuantitativa, discreta
Presión Positiva de vía Aérea de dos niveles, BIPAP	Modo ventilatorio con presión Positiva de vía Aérea de dos niveles.	Elección del modo ventilatorio	Cualitativa, Dicotómica
IPAP, cmH ₂ O	Nivel de presión durante la inspiración o presión soporte	Registro del nivel de presión en cmH ₂ O durante la inspiración en la 1 – 2 hora de la VMNI en litros / minuto	Cuantitativa, discreta

EPAP, cmH ₂ O	Nivel de presión durante la espiración o presión positiva al final de la espiración (peep).	Registro del nivel de presión en cmH ₂ O durante la espiración en la 1 – 2 hora de la VNI en litros / minuto	Cuantitativa, discreta
Frecuencia respiratoria	La frecuencia respiratoria mínima que recibirá el paciente será la programada en el ventilador.	Registro por terapia respiratoria de la frecuencia respiratoria durante la VMNI	Cuantitativa, discreta
Evolución radiográfica	Evolución radiológica que muestra el paciente durante las primeras 48 horas de estancia en UCI.	Empeoramiento (aumento de los infiltrados pulmonares en tamaño o condensación), estabilización (imagen radiográfica sin modificación) o mejoría (disminución de los infiltrados en tamaño o condensación).	Cualitativa nominal
Antecedentes			
Tabaquismo	Consumidor activo de tabaco en el momento del ingreso frente a no haber fumado nunca		Cualitativa, Dicotómica 0=NO 1=SI
Escalas			
Escala de coma de Glasgow	Valoración del nivel de conciencia consistente en la evaluación de tres criterios de observación clínica: la respuesta ocular, la respuesta verbal y la respuesta motora	Puntuación entre 3 y 15 en la escala de coma de Glasgow antes del inicio de la VMNI	Cuantitativa, discreta
Puntaje HACOR	Sistema con cinco variables de calificación de riesgo para predecir el fracaso de la VMNI.	Resultado del puntaje HACOR, en una escala de un total de 27 puntos.	Cuantitativa, discreta

APACHE II.	Sistema de evaluación de gravedad basado en los peores valores hemodinámicos y analíticos de un paciente a lo largo de las primeras 24 horas de estancia en una UCI, añadiendo parámetros de la salud previa del paciente y datos demográficos como la edad.	Con estos parámetros, y dependiendo de la desviación de cada uno de los datos respecto a la normalidad, permite evaluar, mediante ¹⁸⁷ una ecuación logística, la probabilidad de muerte del enfermo en el episodio actual, siempre desde el punto de vista estadístico.	Cuantitativa, discreta
SAPS II.	Sistema de evaluación de la gravedad basado en los peores valores hemodinámicos y analíticos de un paciente a lo largo de las 24 horas iniciales de ingreso en una UCI	Engloba los siguientes ítems: modo de admisión en UCI, cáncer metastásico, neoplasia de origen hematológico, SIDA, nivel de conciencia según la escala de Glasgow, edad, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, temperatura, PaO ₂ /FiO ₂ (presión arterial de oxígeno/FiO ₂), diuresis en 24 horas, urea, leucocitos, potasio, sodio, bicarbonato y bilirrubina	Cuantitativa, discreta
SOFA	Sistema de evaluación de la gravedad del paciente mediante la evaluación de la disfunción multiorgánica. Mediante este índice se valoran 6 sistemas orgánicos: respiratorio, hemodinámico, renal, hepático, hematológico y neurológico.	Incluye los siguientes ítems: PaO ₂ /FiO ₂ (presión arterial de oxígeno/FiO ₂), creatinina, diuresis, bilirrubina, presión arterial media, plaquetas, nivel de conciencia según la Escala de Coma de Glasgow y necesidad de uso drogas vasoactivas. Cada uno de los ítems descritos recibe una puntuación del 0 (normal) ¹⁸⁸ a 4 (gravedad máxima). La medición del SOFA se hace de forma diaria.	Cuantitativa, discreta

Desenlace				
IOT tras fracaso VMNI como primera opción o tras ONAF.	Precisar intubación orotraqueal tras recibir soporte respiratorio con VMNI como primera opción o VMNI tras el fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo.		Cuantitativa, discreta	
ARA II.	Antagonistas del receptor de la angiotensina previamente a su ingreso en UCI.		Cualitativa, Dicotómica	0=NO 1=SI
Días con VMNI	Número de días que el paciente ha recibido VNI como soporte respiratorio inicial.		Cuantitativa, discreta	
Fracaso temprano de VMNI	Necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva	Intubación orotraqueal o muerte dentro de las 48 h de VMNI	Cualitativa, Dicotómica	0=NO 1=SI
Fracaso tardío de VMNI	Necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva	Intubación orotraqueal o muerte dentro de las 48 h de VMNI		
Mortalidad en cuidados intensivos	Defunción	Fallecimiento del paciente durante la hospitalización en cuidados intensivos (UCI)	Cualitativa, Dicotómica	0=NO 1=SI
Mortalidad en cuidados intensivos a los 28 días	Defunción	Fallecimiento del paciente a los 28 días de la hospitalización en cuidados intensivos (UCI)	Cualitativa, Dicotómica	0=NO 1=SI

8.9. Anexo IX. Tabla características de los estudios incluidos

La tabla de carácterística de los artículos extraído en la revisión de la literatura afin al objeto de estudio presenta sinteticamente los detalles mas relevantes de cada uno de ellos, la primera columna corresponde a la numeración de aparaiación en la tabla, la segunda es la numeración correspondiente segun referencia en el texto, seguidamente el título, revista, año, contexto donde se ha realizado, tipologia del estudio junto con el enfoque y las aportaciones.

1	N° Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logia	Enfoque	Aportación
1)	41	Jalil Y, Ferioli M, Dres M.J	The COVID-19 Driving Force: How It Shaped the Evidence of Non-Invasive Respiratory Support.	Clin Med.	2023 May 16; 12(10): 3486	Francia	RS Muy	VMNI uso de ONAF y CPAP en las vías respiratorias en pacientes adultos con IRA por COVID-19	HFNO soporte respiratorio de primera línea más utilizado
2)	43	Forrest IS, Jaladanki SK, Paranjpe I, Glicksberg BS, Nadkarni GN, Do R.	Non-invasive ventilation versus mechanical ventilation in hypoxemic patients with COVID-19.	Infection.	2021 Oct; 49(5): 989-997.	EE. UU	Retrospectivo Multicentrico 2381 163 were admitted to the ICU (24%)	VMI mayor mortalidad que VMNI (128/154 [83 %] versus 171/534 [32 %], OR = 30, IC 95 % 16-60) supervivencia media 6 versus 15 días.	La VNI se asoció con una menor mortalidad y morbilidad por intervención respiratoria que la VM.
3)	44	Menga LS, Berardi C, Ruggiero E, Grieco DL, Antonelli M.	Noninvasive respiratory support for acute respiratory failure due to COVID-19	Curr Opin Crit Care.	2022 Feb 1; 28(1): 25-50.	Italia	Retrospectivo 134	El riesgo de fracaso VMNI es mayor en pacientes con la alteración de oxigenación más grave (PaO2/FiO2 <200 mmHg). El oxígeno nasal de alto flujo (HFNO) es la intervención más ampliamente aplicada en pacientes con COVID-19 con IRA	El uso de OFAN al ingresar en UCI en pacientes adultos con IRA puede provocar un aumento de los días sin ventilador y una reducción de la duración de la estancia en la UCI, en comparación con el inicio temprano de oxígeno mecánico invasivo.
4)	45	Luviaño-García JA, Loo-se-Esparza A, Hernández-Ruiz YG, Sanz-Sánchez MA, Mahedat al.	Risk factors for intubation and mortality in patients treated with high flow nasal cannula due to COVID-19 infection. Survival Analysis Study in a Northern Mexican Population	PLoS One.	2024 Mar 15; 19(3): e0296931.	México	Recomendaciones	Los antecedentes obesidad (n = 89, 66,4%) IMC medio de 31,8 (5,9), hipertensión (n = 67, 50,0%), diabetes tipo 2 (n = 55, 41,0). %) y dislipidemias (n = 43, 32,1%).	Las variables asociadas con un mayor riesgo de requerir intubación después de la terapia de alto flujo fueron la Una mayor edad y un IMC se asociaron con un mayor riesgo de intubación en pacientes con HFNO y COVID-19. La hipertensión y las dislipidemias se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad.

2	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
5)	46	Chawla R, Dixit SB, Zirpe KG, Chaudhry D, Khilnani GC, et al.	ISCCM Guidelines for the Use of Non-invasive Ventilation in Acute Respiratory Failure in Adult ICUs Indian	J Crit Care Med.	2020 Jan; 24 (Suppl 1): S61-S81.	India	Reco- menda- ciones		
6)	48	Wen- del-Garcia PD, Mas A, González-Isern C, Ferrer R, 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	España	Retros- pectivo Cohorte ICU 110 VMNI	ONAF puede ser el enfoque de elección como estrategia principal de apoyo a la oxigenación no invasiva (n = 439) (70% y 88%, respectivamente) p < 0,001.	La VMNI (se asociaron con una menor tasa de intubación endotraqueal
7)	51	Daniel P, Mecklen- burg M, Massiah C, Joseph MA, Wilson C, Parmar P et al.	Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients requiring ventilatory support.	Am J Emerg Med.	2021 May; 43: 103-108.	EEUU	Retros- p Cohorte	Causas de mortalidad 30 días VMNI e intubación VMI	Edad, sexo, puntaje qSOFA ≥ 2, presentar saturación de oxígeno, uso de vasopresores y más de tres comorbilida- dCon VMNI mortali- dad más baja que los pacientes intubados (OR: 0,44; IC del 95%, 0,21-0,95).
8)	52	Brusasco C, Corradi F, Di Domenico A, Raggi F, et al.	Continuous Positive Airway Pressure in Covid-19 Patients with Moderate-to-Severe Respiratory Failure	Eur Respir J.	2021; 57(3): 2002-2024.	Italia	Retros- pect 258	CPAP	Fracaso de la CPAP asociado al sexo masculino, hipertensión, diabetes, EPOC, tener tres comorbilidades
9)	55	Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, et al.	Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study.	Eur Respir J.	2020; 56(4): 2001-935.	Italia	Retros- pectivo	La aplicación de CPAP con casco en pacientes con COVID-19	Debe considerarse y monitorearse cuidadosamente para evitar un retraso en la intubación endotraqueal.
10)	58	Abubacker AP, Ndakotsu A, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, et al.	Non-invasive Positive Pressure Ventilation for Acute Cardiogenic Pulmonary Edema and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Prehospital and Emergency Settings.	Cureus.	2021 Jun 13; 13(6): e15624.	USA	RS		Analizar eficacia y seguridad VMNI EPOC COPD
11)	60	Duan J, Chen B, Liu X, et al.	Use of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in patients with COVID-19: a multicenter observational study	Am J Emerg Med.	2021; 46: 276-281.	China	Retros- pectiva 23	HFNC y VMNI	En pacientes crítica- mente enfermos con COVID-19 que utilizaron HFNC y VMNI como terapia de primera línea, la duración de HFNC + VMNI, la tasa de intubación y la mortalidad no difirieron entre dos grupos.

	N° Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
12)	61	Jonsson Fagerlund M, Franklin KA.	Perioperative Continuous Positive Airway Pressure Therapy: A Review With the Emphasis on Randomized Controlled Trials and Obstructive Sleep Apnea.	Anesth Analg	2021 May 1; 132(5): 1306-1313.	Suecia	Revisión sistemática	CPAP Ánea obstructive del Sueño AOS	Efecto posoperatorio de la CPAP en pacientes con AOS son escasos se necesitan estudios unicéntricos y multi- céntricos controlados, aleatorios.
13)	62	Bracey A, Weingart SD.	Non-invasive positive pressure ventilation with average volume assured pressure support may benefit patients with acute hypercapnic respi- ratory failure.	Clin Exp Emerg Med.	2020 Dec; 7(4): 243-244	EEUU	Narra- tiva	Ventilación con presión positiva no invasiva (VNIPP)	La VMNI ha tenido un impacto dramático en el tratamiento y los resulta- dos de los pacientes que acuden al hospital con EPOC aguda y exacer- baciones de insuficiencia cardiaca congestiva.
14)	63	Vasche- tto R, Gregoret C, Scotti L, De Vita N, et al.	A pragmatic, open-label, mul- ti-center, rando- mized controlled clinical trial on the rotational use of interfaces vs standard of care in patients treated with noninvasive positive pressure ventilation for acute hyper- capnic respiratory failure: t	Trials	2023 Aug 13; 24(1): 527.	Italia	ECA Multi- centrico 239	VMNI	El desarrollo de úlceras por presión es un efecto secundario común de la VMNI que afecta negativamente la como- didad y la tolerancia de los pacientes, lo que a menudo conduce al fracaso de la VNI y a resultados adversos.

3	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
15)	64	Al Hashim AH, Al Reesi A, Al Lawati NM, Burad J, Al Kha- bori M, Chandwa- ni J,	Comparison of Noninvasive Mechanical Ventilation With High-Flow Nasal Cannula, Face- Mask, and Helmet in Hypoxemic Respiratory Failure in Patients With COVID-19: A Ran- domized Controlled Trial.	Crit Care Med.	2023 Jun 13.	Oman Emiratos Arabes	Ensayo control aleatorio ECA	Pao2/Fio2 < 300 HNFNC, CPAC Casco, CPAC con Mascarilla Hombres 54 años para la HFNC y de 1,0 (IC del 95 %: 0,66-1,51) para la CPAP con casco	En comparación con la CPAP con máscara facial, el riesgo relativo de intubación fue de 0,97 (IC del 95 %: 0,63-1,49) Mortalidad 28 y 90 días 23%, 32% y 38% a los 28 días (p = 0,24) y del 43%, 38% y 40% (p = 0,89) a los 90 días para HFNC, CPAP con mascarilla y CPAP con casco. , respectivamente. No diferencias, estudio inacabado
16)	65	Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, et al.	High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success.	Respir Care.	2021 Jun; 66(6): 909-919.	EE.UU.	Cohorte multicen- trico Retros- pectivo ICU 272	ROX HFNC	El índice ROX fue sensi- ble para la identificación de sujetos destetados exitosamente de HFNC.
17)	66	Mella- do-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernán- dez-Sanz M, Arruti E, et al.	High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-as- sociated acute respiratory failure.	Critical Care.	2021; 25(1): 58.	España	Multi- centrico Retros- pectivo Cohorte ICU 122 suje- tos 61 en cada grupo	El resultado prima- rio fueron los días sin ventilador a los 28 días. La duración de la estancia en la UCI y la mortalidad hospitalaria	Comparación con la intubación temprana, el uso de oxígeno nasal de alto flujo se asoció con un aumento en los días sin ventilador- (diferencia de medias: 8,0 días; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 4,4 a 11,7 días) y una reducción en la duración de la UCI
18)	67	Vianello A, Arcaro G, Molena B, Turato C, Sukthi A, Guarnie- ri G,	High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection.	Thorax.	2020 Nov; 75(11): 998-1000	Italia	Estudio Obser- vacional 28 sujetos		La gravedad de la hipoxemia y el nivel de proteína C reactiva se correlacionaron con el fracaso de la HFNC La HFNC es un tratamien- to seguro para pacientes menos graves de SDRA
19)	68	Nair PR, Haritha D, Behera S, Kayina CA, Maitra S, Anand RK, et al.	Comparison of High-Flow Nasal Cannula and Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to Severe COVID-19 Pneu- monia.	Respir Care.	2021 Dec; 66(12): 1824-1830.	India	ECA	Eficacia de la HFNC sobre la ven- tilación no invasiva (VNI) CNAF (n = 55) o VNI (n = 54)	

4	N° Ref.	Autor	Artículo	Revis-ta	Fecha	Con-texto	Tipo-logía	Enfoque	Aportación
20)	69	Carrié C, Rieu B, Benard A, Trin K, Petit L, Massri A,	Early non-invasive ventilation and high-flow nasal oxygen therapy for preventing endotracheal intubation in hypoxemic blunt chest trauma patients: the OptiTHO randomized trial.	Crit Care..	2023 Apr 26; 27(1): 163.	Francia	Randomi-zado ECA ICU		Asociación rápida de HFNC-O2 con VNI preventiva no redujo la tasa de intubación endotraqueal o compli-caciones En comparación con la VNI tardía
21)	70	Munroe ES, Prevalska I, Hyer M, Meurer WJ, Mosier JM, Tidswell MA,et al.	High-Flow Nasal Cannula Versus Noninvasive Ventilation as Initial Treatment in Acute Hypoxia: A Propen-sity Score-Matched Study.	Crit Care Explor.	2024 May 8; 6(5): e1092.		Retrospec-tive cohort 62% HFNC Emer-gencias vs. 37,1% VMI 1154	Mortalidad a los 28 días (16,5 % frente a 23,4 %, p = 0,033) y requirió tratamiento no invasivo durante menos horas (mediana 7,5 frente a 13,5, p < 0,001)	Estos hallazgos subrayan la necesidad de realizar ensayos controlados aleatorios para com-prender mejor el impac-to de las estrategias de soporte respiratorio no invasivo.
22)	71	Rochwerg B, Einav S, Chaudhuri D, Mance-bo J, Mauri T, et al.	The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline.	Intensi-ve Care Medicine.	2020; 46(12): 2226-2237.	Multi-nacional	Recomen-daciones HFNC		Esta guía de práctica clínica sintetiza la mejor evidencia actual en cuatro recomendaciones para el uso de CNAF en pacientes con IRA hipoxémica, después de la extubación, en el período periintubación y posoperatoriamente para los médicos de cabecera.
23)	72	Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J.	The experience of high-flow nasal can-nula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-in-fected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China.	Ann Intensi-ve Care.	2020; 10(1): 37.	China	Retrospec-tivo 318 Sujetos	HFNC La tasa de fracaso fue del 0 % (0/6) en pacientes con PaO2/FiO2 > 200 mm Hg frente al 63 % (7/11) en aque-llos con PaO2/FiO2 ≤ 200 mm Hg (p = 0,04)	HFNC fue el soporte ventilatorio más común. Los pacientes con PaO2/FiO2 más bajas tenían más probabili-dades de experimentar fracaso de la HFNC.

5	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
24)	73	Guy T, Créac'hac-dec A, Ricordel C, Salé A, Arnouat B, Bizec JL, et al.	High-flow nasal oxygen: a safe, efficient treatment for COVID-19 patients not in an ICU.	Eur Respir J.	2020 Nov 12; 56(5): 2001 154.	Varios países Italia España EE.UU. Portugal	Prospectivo Multicéntrico 128 Cuidados Intermedios	La precisión de HACOR para predecir el fracaso de la CPAP fue del 82,03 %, mientras que la precisión de PaO ₂ /FiO ₂ fue del 81,25 %.	HACOR buen rendimiento diagnóstico para predecir el fracaso de la CPAP en la IRA relacionada con COVID-19; la PaO ₂ /FiO ₂ también ha demostrado ser un buen predictor del fracaso.
25)	74	Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, Montomoli J	Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENI-VOT Randomized Clinical Trial.	JAMA	2021 May 4; 325(17): 1731-1743	Italia	Randomizado ECA 109 UCI	HFNC	La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 24 % en el grupo de casco y del 25 % en el grupo de oxígeno nasal de alto flujo (diferencia absoluta, -1 % [IC del 95 %: -17 % a 15 %]; P > 0,99) .
26)	75	Zucman N, Mullaert J, Roux D, et al.	Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure.	Intensive Care Med.	2020; 46(10): 1924-1926. (147).	Francia	116 ICU	ICU ROX VMNI	El índice ROX medido dentro de las primeras 4 h después del inicio de la HFNC podría ser un marcador fácil de usar de la respuesta ventilatoria temprana.
27)	76	Hultström M, Hellkvist O, Covaciu L, Fredén F, Frithiof R, Lipcsey M,	Limitations of the ARDS criteria during high-flow oxygen or non-invasive ventilation: evidence from critically ill COVID-19 patients.	Crit Care.	2022 Mar 7; 26(1): 55	Suecia	Retrospectivo Cohorte	La relación PaO ₂ /FIO ₂ se ha utilizado cada vez más en soporte respiratorio no invasivo, como la cánula nasal de alto flujo (HFNC) y la ventilación no invasiva (NIV)	La relación PaO ₂ /FIO ₂ no cambia al cambiar entre VM, VNI y HFNC. El cambio de HFNC a VM mostró un aumento variable en la relación PaO ₂ /FIO ₂ que oscilaba entre 52 y 140 mmHg (mediana de 127 mmHg).

6	N° Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
28)	77	Li Y, Li C, Chang W, Liu L.	High-flow nasal cannula reduces intubation rate in patients with COVID-19 with acute respira- tory failure: a meta-analysis and systematic review.	BMJ Open.	2023 Mar 30; 13(3)	China	Metaana- lisis	Efecto terapia con cánula nasal de alto flujo (HFNC) versus oxígeno- terapia conven- cional (COT) sobre la tasa de intubación, morta- lidad en UCI a 28 días sin ventilador y duración de la estancia en UCI	La HFNC puede reducir la tasa de intu- bación y la mortalidad en la UCI a los 28 días, y mejorar las VFD de 28 días en pacientes con IRA debido a COVID-19 en compa- ración con la COT.
29)	78	Peng Y, Dai B, Zhao HW, Wang W, Kang J, Hou HJ, Tan W.	Comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventila- tion in COVID-19 patients: a syste- matic review and meta-analysis..	Ther Adv Respir Dis.	2022 Jan- Dec; 16: 1753 466 6221 113 663.	China	Metaana- lisis ECA 23 estudios	El impacto de la HFNC frente a la VNI en los resultados clínicos de la COVID-19 es incierto.	Mortalidad PaO2/FiO2, duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) No hubo diferencias en la mortalidad entre HFNC y VNI en un subgrupo de casco o grupo de CPAP
30)	79	Aswanet- manee P, Limsuwat C, Manee- chotesuwan K, Wong- surakiat P.	Noninvasive ventila- tion in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Sci Rep.	2023 May 22; 13(1): 8283	Tailandia	Rs Meta- nalisis		Evaluar el efecto de la VNI en comparación con la oxigenoterapia convencional (COT)/ cánula nasal de alto flujo (HFNC)
31)	81	Bertaina M, Nuñez- Gil IJ, Franchin L, Fernández Rozas I, Arroyo.	Non-invasive ventilation for SARS-CoV-2 acute respiratory failure: a subanalysis from the HOPE COVID-19 registry.	Emerg Med J.	2021 May; 38(5): 359- 365.		Retrospect 390	Mortalidad y necesidad de intubación	20% con VMNI (15,9%) necesitaron VMI
32)	82	Hiraba- yashi R, Nagata K, Sato Y, Naka- gawa A, Tachikawa R, Kuroda H, Seo R, Morimoto T, Tomii K	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	Japón	Retrospec- tivo	The ROX index is a useful predictor for HFNC success and 28-day	Exito High-flow nasal cannula (HFNC)

7	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revis- ta	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
33)	83	Burns KEA, Stevenson J, Laird M, Adhikari NKJ, Li Y, Lu C, He X, , et al.	Non-invasive ventilation versus invasive weaning in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis.	Thorax.	2022 Aug; 77(8): 752-761.	Canada	Metanálisis		La VMNI reduce la mortalidad, y la duración de la ventilación en pacientes con EPOC. Los efectos beneficiosos son menos claros (o se requiere una selección más cuidadosa de los pacientes) en pacientes que no padecen EPOC.
34)	85	Reyes LF, Murthy S, Garcia-Gallo E, Merson L, Ibáñez-Prada ED, et al.	ISARIC Characterization Group. Respiratory support in patients with severe COVID-19 in the International Severe Acute Respiratory Infection (ISARIC) COVID-19 study: a prospective, multinational, and observational study.	Emerging Crit Care.	2022 Sep 13; 26(1): 276.	Multinacional India, Nepal, Belgica, Chile, Brasil, Irlanda, Francia, Canada, Indonesia, Àkistan, Sudafrica, España,	Multi-centrico Retrospectivo 66565 sujetos	Las variables más fuertemente asociadas con el fallo de la VMNI, definida como progresión a VMI, fueron: recuentos elevados de leucocitos al ingreso hospitalario (OR [IC del 95%]; 5,86 [4,83-7,10]), taquipnea al ingreso hospitalario (OR [IC 95%]; 1,16 [1,14-1,18]). Los pacientes con fracasó de VMNI tuvieron una tasa de mortalidad a los 28 días más alta (OR [IC del 95%]; 1,27 [1,25-1,30]).	La asistencia respiratoria avanzada más utilizada fue la HFNC. Sin embargo, la VMI se utilizó con más frecuencia en los países de ingresos bajos y medianos. El mayor recuento de leucocitos, la taquipnea y el tratamiento en los países de ingresos bajos y medianos fueron factores de riesgo de fracaso de la CNAF/VNI. El fracaso de la CNAF/VNI se relacionó con peores resultados clínicos, como la mortalidad a los 28 días.
35)	87	Faqihi BM, Trethewey SP, Morlet J, Parekh D, Turner AM.	Bilevel positive airway pressure ventilation for non-COPD acute hypercapnic respiratory failure patients: A systematic review and meta-analysis	Ann Thorac Med.	2021 Oct-Dec; 16(4): 306-322	Arabia Saudi	RS	Efectividad de BiPAP en pacientes con IRA sin EPOC.	La eficacia de BiPAP parece similar a la de CPAP para reducir las tasas de intubación y mortalidad en pacientes con AHRF debido a ACPO.
36)	88	Jog S, Zirpe K, Dixit S, Godavorthy P, Shahane M, Kadamatti K, Shah J.	Noninvasive Respiratory Assist Devices in the Management of COVID-19-related Hypoxic Respiratory Failure: Pune ISCCM COVID-19 ARDS Study Consortium (PICASo).	Indian J Crit Care Med.	2022 Jul; 26(7): 791-797.	India	Multi-centrico Retrospectivo 12 ICUs	High-flow nasal oxygen (HFNO) o VMNI Predictores mortalidad Relación PaO2/FiO2 <150	Aquellos que necesitaron VMI debido al fracaso de la HFNO o la VMNI tuvieron una mortalidad alta (87,5%)

8	N° Ref.	Autor	Artículo	Revis- ta	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
37)	90	Watson A, Yadollahi S, Fahmy A, Mahar S, Fritche D, Beecham R, et al.	Non-Invasive Ventilation for Community-Acquired Pneumonia: Outcomes and Predictors of Failure from an ICU Cohort.	Medicina (Kau-nas).	2023 Dec 30; 60(1): 81.	UK	Retrospectivo Cohorte 140 ICU	La relación PaO ₂ /FiO ₂ y la puntuación SOFA al ingreso en UCI fueron 151 mmHg y 6, respectivamente. En general, la mortalidad a los 28 días fue del 25 %, mientras que en los pacientes con éxito de la VMNI, la mortalidad fue significativamente menor, del 13 % ingreso en la UCI, mientras que HACOR tAUC de 0,76 después de 2 h de VMNI.	SOFA tAUC de 0,75 para el fracaso de la VMNI al momento del SOFA ≤ 4 y un HACOR ≤ 5 son umbrales razonables para identificar a los pacientes con NAC grave que probablemente se beneficiarán de la VMNI.
38)	92	Hussain Khan Z, Maki Aldulaimi A, Varpaei HA, Mohammadi M.	Various Aspects of Non-Invasive Ventilation in COVID-19 Patients: A Narrative Review.	Iran J Med Sci.	2022 May; 47(3): 194-209	Iran	Revisión sistemática	5.450 artículos, 73 estudios y 24 guías sobre el uso de VNI.	Beneficios de la VNI aún no respalda completamente su uso rutinario
39)	93	Sivaloganathan AA, Nasim-Mo-hi M, Brown MM, et al., Medicine Teams and the REACT investigators;	Noninvasive ventilation for COVID-19-associated acute hypoxaemic respiratory failure: experience from a single centre.	Br J Anaesth	2020 Oct; 125(4): e368-e371.	UK	Cohorte longitudinal 586 ICU	Variable asociada con el riesgo de intubación fue la puntuación SOFA al ingreso. Mayor riesgo de intubación traqueal (OR 2,4, IC95%: 1,34–4,38, p <0,0001).	La mortalidad y el resultado clínico fueron mejores en pacientes con VMNI que los de los pacientes que fueron intubados. Evitar las complicaciones de la intubación traqueal y la ventilación en pacientes seleccionados con insuficiencia respiratoria asociada a COVID-19. Se necesita ECA para perfilar el tipo de paciente susceptible de VMNI
40)	99	Arabi YM, Aldekhyl S, Al Qahtani S, Al-Dorzi HM, et al.	Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs Usual Respiratory Support on Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19: The HELMET-COVID Randomized Clinical Trial.	JAMA	2022 Sep 20; 328(11): 1063-1072.	Arabia Saudí	ensayo clínico multicéntrico, pragmático y aleatorizado	VMNI con casco (n = 159) o soporte respiratorio habitual (n = 161), VMNI con mascarilla, oxígeno nasal de alto flujo y oxígeno estándar.	La VMNI con casco en comparación con la asistencia respiratoria habitual reduce la mortalidad

9	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
41)	102	Belenguer Muncharaz A, Hernández-Garcés H, López-Chicote C, Ribes...	Effectiveness of non-invasive ventilation in intensive care unit admitted patients due to SARS-CoV-2 pneumonia	Med Intensiva (Engl Ed).	2020 Sep 4; 45(9): e56-8.	España	Retrospectivo	Comparación de variables demográficas, comorbilidades y parámetros clínicos entre los grupos de VNI y VMNI, únicamente destacó un mayor grado de puntuación SOFA en el grupo VMI (6 ± 2 vs. 4 ± 1 en el grupo VMNI, $p < 0,05$)	Mayor duración de la VM, de estancia hospitalaria, así como de mortalidad en UCI, y hospitalaria,
42)	103	Schifino G, Vega ML, Pisani L, Prediletto I, Catalanotti V, Comellini V, et al.	Effects of non-invasive respiratory supports on inspiratory effort in moderate-severe COVID-19 patients. A randomized physiological study.	Eur J Intern Med.	2022 Jun; 100: 110-118.		ECA 21 sujetos se Aleatorizados	Sometieron a tres pruebas de 30 minutos aplicadas en orden aleatorio: HFNC, presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) y ventilación no invasiva (VMNI)	CPAP mejora la oxigenación frente a la VM. La VMNI fue superior
43)	104	Antonelli A, Ferri C.	Covid-19 Epidemiology, Pathogenesis and Therapy.	Curr Pharm Des	2021; 27(41): 4195-4196				
44)	105	Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, Antonini L, Borelli M, et al.	Noninvasive Ventilatory Support of Patients with COVID-19 outside the Intensive Care Units (WARd-COVID).	Ann Am Thorac Soc.	2021 Jun; 18(6): 1020-1026	Italia	Retrospectivo 909	VMNI fuera de UCI Fallo en 300 pacientes (37.6%) mortalidad de 25%.	La proteína C reactiva, la PaO ₂ /FiO ₂ y los recuentos de plaquetas se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de fracaso de la VMNI
45)	106	Cinesi C, Peñuelas O, Luján MI, Egea C, Masa JF, García J et al.	Clinical Consensus Recommendations Regarding Non-Invasive Respiratory Support in the Adult Patient with Acute Respiratory Failure Secondary to SARS-CoV-2 infection.	Revista Española de Anestesiología y Reanimación.	2020 May 67 (5) 261-270	España	Narrativa Guía		

10	N° Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
46)	107	Schroeder I, Irlbeck M, Zoller M	Noninvasive respi- ratory support and invasive ventilation in COVID 19 : Where do we stand today?.	Anaes- thesist.	2022 May; 71(5): 333- 339	Alemania	RS		¿Cuándo es el momen- to adecuado para intubar?
47)	108	Crimi C, Noto A, Madotto F, Ippolito M, Nolasco S, Campisi R et al. COVID-HI- GH Investi- gators.	High-flow nasal oxygen versus con- ventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial.	Thorax.	2023 Apr; 78(4): 354- 361	Italia	Multicen- trico Rado- mizado ECA HFNC UCI	Mejora en la oxigenación (SpO2 ≥96% FiO2) ≤30% o presión parcial de la relación dióxido de carbono arterial/ FiO2 >300 mm Hg)	No hubo diferencias significativas entre ambos métodos
48)	109	Frat JP, Marchasson L, Arrivé F, Coudroy R.	High-flow nasal cannula oxygen therapy in acute hypoxemic respi- ratory failure and COVID-19-related respiratory failure.	J Intensi- ve Med.	2023 Jan 31; 3(1): 20-26.	Francia	Revisión narrativa	VMNI UCI	Menor riesgo de intubación con oxígeno de alto flujo en compa- ración con el oxígeno estándar, su beneficio en supervivencia es incierto.
49)	110	Fisher JM, Subbian V, Essay P, Pungitore S, Bedrick EJ, Mosier JM.	Outcomes in Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Fai- lure Secondary to COVID-19 Trea- ted with Noninva- sive Respiratory Support versus Invasive Mechani- cal Ventilation	medRxiv [Pre- print]	2022 Dec 20; 2022. 12. 19.2 228 3704.	EE. UU.	Retros- pectivo 2354	VMNI vs VMI	La asistencia respirato- ria inicial no invasiva se asoció con un mayor riesgo de muerte en comparación con la ventilación mecánica invasiva inicial (HR: 1,61, p <0,0001, IC del 95%: 1,33 - 1,94).
50)	111	Patel M, Gangemi A, Marron R, Chowdhury J, Yousef I, et al.	Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-se- vere hypoxaemic respiratory failure.	BMJ Open Respi- ratory Research.	2020; 7(1): e000 650	EE. UU.	Retros- pective HFNC	Mortalidad del 14,44% (n = 15) 13 (34,4%) en el grupo que progresó a intubación y 2 (2,9%) en el grupo sin intubación.	La HFNC se asocia con una reducción en la tasa de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad general en pacientes con infección por COVID-19.

11	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
51)	112	Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, et al.	Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data.	Lancet Respir Med.	2021 Apr; 9(4): 407-418.	Brasil	Retrospectivo ICU 2		La mortalidad hospitalaria fue alta, incluso en pacientes menores de 60 años, y empeoró por las disparidades regionales existentes dentro del sistema de salud.
52)	113	Xu Q, Wang T, Qin X, et al..	Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a La Posición Prono	Crit Care	2020; 24(1): 250.	China	Retrospectivo	En comparación con la VMNI los pacientes se sintieron más cómodos al utilizar la terapia HFNC y se redujo la demanda de personal médico.	La pp despierta combinada con la terapia HFNC podría usarse de manera segura y efectiva en pacientes graves con COVID-19, y puede reducir la conversión a una enfermedad crítica y la necesidad de intubación traqueal.
53)	114	Ferrando C, Mella-do-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, et al. COVID-	Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study.	Critical Care.	2020; 24(1): 597.	España	Prospectivo Multicéntrico 1076	Pacientes con HFNO + PP despierto mostraron tendencia al retraso en la intubación en comparación con HFNO	Pacientes con IRA por COVID-19 tratados Con HFNO, el uso de PP despierto no redujo la necesidad de intubación ni afectó la mortalidad.
54)	115	García A, Galeiras R, Pertega-Díaz SJ	Awake Prone Decubitus Positioning in COVID-19 Patients: A Systematic Review and MetaAnalysis.	Crit Care Med (Targu Mures).	2023 May 8; 9(2): 73-86.	España	RS Metaanálisis	Disminución significativa en la tasa de mortalidad en el grupo de pacientes pronados	Beneficios de la pronación sobre la oxigenación, la necesidad de intubación endotraqueal (IET) y mortalidad
55)	116	Li J, Luo J, Pavlov I, Perez Y, Tan W, Roca O, Tavernier E,	Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis.	Lancet Respir Med	2022 Jun; 10(6): 573-583.	Canada, Israel, España, Italia, Francia, Tailandia, Australia, Francia, Tunes, Brasil, Hong Kong, EE.UU., India, UK	29 estudios Diez ECA (1985 pacientes) y 19 observacionales (2669 pacientes). En diez ECA, la posición DPP vs posición supina redujo significativamente la necesidad de intubación (RR 0,84 [IC del 95%: 0,72-0,97]).		La posición prona redujo la necesidad de intubación, particularmente entre aquellos que requieren soporte respiratorio avanzado y aquellos en entornos de UCI.
56)	117	Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P,	Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study.	Lancet Respir Med.	2020 Aug; 8(8): 765-774.	Italia		Datos de demografía, antropometría, gases en sangre arterial y parámetros de ventilación. La oxigenación mejoró sustancialmente desde la posición supina a la posición prona (relación PaO ₂ /FiO ₂ 180,5 mm Hg [DE 76,6] en posición supina frente a 285,5 mm Hg [112,9] en posición prona; p <0,0001).	La posición boca abajo fue factible y eficaz para mejorar rápidamente la oxigenación de la sangre en pacientes despiertos con neumonía relacionada con COVID-19 que requerían suplementos de oxígeno.

12	N° Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
57)	118	Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, Touchon E, Martínez S, et al.	Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure.	JAMA.	2020; 323(22): 2336-2338.	Francia	Prospective 88	La oxigenación aumentó durante la PP en sólo el 25%	No diferencias significativas entre Pao2 antes de la PP y después de la resupinación (P = .53). Ninguno de los pacientes icxpérimentó complicaciones importantes.
58)	119	Cao W, He N, Luo Y, Zhang Z.	Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxic respiratory failure: a systematic review based on eight high-quality randomized controlled trials	BMC Infect Dis.	2023 Jun 19; 23(1): 415.	China	Revisión sistemática	VMNI posición prono	Posición prono despierto es segura y factible en pacientes no intubados con IRA causada por COVID-19 y puede reducir significativamente la tasa de intubación
59)	120	Wang J, Chen D, Deng P, Zhang C, Zhan X, Lv H et al	Efficacy and safety of awake prone positioning in the treatment of non-intubated spontaneously breathing patients with COVID-19-related acute respiratory failure: A systematic review and meta-analysis.	J Intensive Med	2023 Mar 30; 3(4): 365–72	China	RS Metanalysis 495	Prono vs. Supino	La Prono fue segura y redujo la necesidad de intubación. Sin embargo, no redujo significativamente la mortalidad en comparación con la atención habitual sin posición prona.

13	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
60)	121	Goel NN, Eschbach E, McCon- nell D, Beattie B, Hickey S.,	Predictors of Res- piratory Support Use in Emergency Department Patients With COVID-19-Related Respiratory Failure.	Respir Care.	2022 Sep; 67(9): 1091-1099.	EE.UU.	Retros- pectivo multicen- trico Emer- gencias	VMNI vs VMI	La alta carga de trabajo en el servicio de urgencias se asoció con mayores proba- bilidades de recibir HFNC/ NIV antes de la ventilación mecánica invasiva.
61)	122	Tobin MJ, Laghi F, Jubran A.	Caution about early intubation and mechanical ventila- tion in COVID-19.	Annals of Intensive Care.	Care. 2020 Jun 9; 10(1):78	EE.UU.	Reco- menda- ciones	Soporte ventilatorio COVID-19	
62)	123	Grieco DL, Munshi L, Piquilloud L.	Personalized nonin- vasive respiratory support for acute hypoxemic respira- tory failure.	Intensive Care Med.	2023 Jul; 49(7): 840-843	Italia	RS		HFNC, la presión positiva continua en las vías respi- ratorias (CPAP) y la ventilación no invasiva con presión de soporte (VMNI) son las modalidades de soporte respiratorio no invasivo más ampliamente aplicadas en UCI Mediante una máscara facial o una interfaz de casco
63)	124	Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al.	Risk Factors Asso- ciated with Morta- lity among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy	JAMA Intern Med.	2020 Oct 1; 180(10): 1345-1355.	Italia	Retros- pectivo Cohorte ICU 3988	Evaluar los fac- tores de riesgo independientes asociados con la mortalidad ICU	Mortalidad hospitalaria y en la UCI fueron 12 (IC del 95%, 11-12) y 27 (IC del 95%, 26-29) por 1000 días-paciente, respectiva- mente.
64)	125	Park J, Lee HY, Lee J, Lee SM.	Effect of prone positioning on oxy- genation and static respiratory system compliance in COVID-19 ARDS vs. non-COVID ARDS.	Respir Res.	2021 Aug 6; 22(1): 220	Repu- blica de Korea	Retros- pectivo compara- tivo	Pacientes con SDRA COVID-19 mostraron una mejoría más pronunciada en la relación PaO2/FiO2	La respuesta fisiológica a la primera sesión de posición prona fue predic- tiva del resultado clínico de los pacientes con SDRA COVID-19. 23 pacientes con SDRA por COVID-19 y 145 pacientes con SDRA no relacionado con COVID tratados en decúbito prono
65)	126	Paul V, Patel S, Royse M, Odish M. et al.	Prone in Non-Intubated (PINI) in Times of COVID-19: Case Series and a Review.	Intensive Care Med.	2020 Aug; 35(8): 818-824.	EE.UU.	Serie de casos de 2 pacien- tes		2 pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda que experimentaron mejoras significativas en la oxigenación con PP

14	N° Ref.	Autor	Artículo	Revis- ta	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
66)	127	Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, Al Duhailib Z, Alshahrani M, Al-Fares A, et al.	Effect of Awake Prone Positioning on Endotracheal Intubation in Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial.	JAMA	2022 Jun 7; 327(21): 2104-2113.	Arabia Saudi Canada	Ensayo clínico aleatorizado, pragmático y no ciego		No reduce mortalidad a los 60 días No redujo significativamente la intubación endotraqueal a los 30 días. Eficacia y los eventos adversos del posicionamiento en decúbito prono en pacientes adultos no intubados
67)	128	Costa WNDS, Miguel JP, Prado FDS, Lula LHSM, et al.	Noninvasive ventilation and high-flow nasal cannula in patients with acute hypoxemic respiratory failure by covid-19: A retrospective study of the feasibility, safety and outcomes	Respir Physiol Neurobiol.	2022 Apr; 298: 103842	Brasil	Estudio retrospectivo	La tasa de mortalidad fue del 35,7 % para VMNI frente al 21,4 % para HFNC (P = 0,45), mientras que la tasa de intubación endotraqueal total fue del 57,1 % para VMNI frente al 69,6 % para HFNC (P = 0,49).	La aplicación de VNI y CNAF en la unidad de cuidados críticos es factible y se asocia con resultados favorables
68)	129	Zaccagnini G, Berni A, Pieralli E.	Correlation of non-invasive oxygenation parameters with paO2/FiO2 ratio in patients with COVID-19 associated ARDS	Eur J Intern Med.	2022 Feb; 96: 117-119	Italia	Prospectivo UCI	ROX	La relación S/F es un parámetro confiable, no invasivo y fácil de rastrear para monitorear pacientes con COVID con SDRA moderado y grave,
69)	131	Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al.	Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).	Intensive Care Med.	2020; 46(5): 854-887.	Multinacional	Guía	Recomendaciones	Recomendaciones para profesionales de UCI
70)	132	Antoniou KM, Vasarmidi E, et al.	European Respiratory Society statement on long COVID follow-up.	Eur Respir J.	2022 Aug 4; 60(2): 2102-174.				
71)	133	Bai C, Chotirmall SH, Rello J, et al.	Updated guidance on the management of COVID- 19: from an American Thoracic Society/ European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020).	Eur Respir Rev	2020 Oct 5; 29(157): 200287		Guía	Recomendaciones	

15	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
72)	134	Nishikimi M, Jafari D, Singh N, Shinozaki K, Sison CP, Shoaib M, et al.	Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Mortality of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients in Traditional versus Expanded Intensive Care Units in New York.	Ann Am Thorac Soc	2022 Aug; 19(8): 1346-1354.	EEUU En UCI	Multicen- tro Retros- pectivo cohorte	VM Morta- lidad 28 días	A los 28 días los pacien- tes con VMI ingresaron en UCI ampliadas no fue diferente de los ingresados en UCI tradicionales.
73)	135	Gorman E, Connolly B, Couper K, Perkins GD, McAuley DF.	Non-invasive respi- ratory support strate- gies in COVID-19	Lancet Respir Med.	2021 Jun; 9(6): 553- 556.	UK	Multicen- trico Retros- pectivo ECA 109 IRA VMNI CPAP		VMNI administrada tanto por el casco como por la interfaz de la máscara reducía el riesgo de mortalidad por todas las causas y de intubación traqueal, y que la HFNO reducía la necesidad de intubación traqueal.
74)	136	Ballesteros Sanz MÁ, Hernández-Tejedor A, Alcaraz, et al. Grupos de Trabajo (SEMICYUC) Grupo Trabajo Insuficiencia Respiratoria Aguda;	Recommendations of the Working Groups from the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) for the management of adult critically ill patients in the coronavirus disease (COVID-19).	Med Intensiva (Engl Ed).	2020 Aug- Sep; 44(6): 371- 388. English, Spani- sh.		Guía	Recomen- daciones	
75)	138	Rochwerf B, Brochard L, Elliott MW, et al., Members Of et al. Mem- bers Of The Task Force.	Official ERS/ATS clinical practice gui- delines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure.	Eur Respir J.	2017 Aug 31; 50(2): 1602 426.	Canada EE. UU.	Narrativa		Recomendación, Valoración, Desarrollo y Evaluación) para cada pregunta procesable. Para generar reco- mendaciones se utilizó el marco GRADE de Evidencia a la Decisión en la herramienta de desarrollo de directrices.

16	N° Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
76)	139	Conti G, Maggiore SM, Antonelli M;	Effect of Hel- met Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respira- tory Failure	JAMA.	2021 May 4; 325(17): 1731- 1743.				
77)	140	Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM,	Prevalence, Seve- rity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis	PLoS One	2020 May 11; 15(5): e0233 147.	UK	Hospital		Los fumadores activos tenían un mayor riesgo de sufrir complicacio- nes graves y una mayor tasa de mortalidad
78)	141	Avdeev SN, Yaroshets- kiy AI, Tsareva NA, et al.	Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respira- tory failure in patients with COVID-19.	Am. J. Emerg. Med	2021 Jan; 39: 154- 157.	Rusia	Cohorte retrosp	Fallo VMNI Mortali- dad	Tasa de mortalidad global fue del 24,6% VMNI es útil en pacientes fuera de UCI
79)	142	Pinzón DAP, Gómez CCV, Garnica JAB, Nieto MAL.	Usefulness of non-invasive methods for the monitoring of oxygenation param- eters in patients with COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS).	Eur J Intern Med.	2022 Apr; 98: 113	Colombia	Carta al editor		
80)	143	Fernández R, Gon- zález de Molina FJ, Batlle M, et al. Grupo Semicríti- cos Covid.	Soporte ventilatorio no invasivo en pacien- tes con neumonía por COVID-19: un registro multicéntrico español [Non-invasive ventilatory support in patients with COVID-19 pneu- monia: A Spanish multicenter registry].	Med Inten- siva (Engl Ed).	2021 Jun- Jul; 45(5): 315- 317. Spani- sh.	España	Retrospectivo		ONAF y CPAP) útil en pacientes con insuficiencia cardíaca y EPOC descom- pensada, aunque menos demostrado en neumonías.

17	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
81)	144	Wang Z, Wang Y, Yang Z, Wu H, Liang J, Liang H, et al.	The use of non-invasive ventilation in COVID-19: A systematic review.	Infect Dis. 2021	May; 106: 254-261.	China	Revisión de 26 Guía VMNI		Mejorar la calidad metodológica de las directrices debería ser un objetivo de cara a futuras pandemias
82)	145	Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, et al.	Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia.	Eur Respir J.	2020 Nov 5; 56(5): 2002 130	Italia	Retrospectivo 670 fuera de UCI	HFNC CPAP	La aplicación de VMNI fuera de la UCI es factible y se asocia con resultados favorables.
83)	146	Grosgurin O, Leidi A, Farhoumand PD, Carballo S, Adler D, Reny JL,	Role of Intermediate Care Unit Admission and Noninvasive Respiratory Support during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Cohort Study.	Respira- tion.	2021; 100(3): 786-793.	Suiza	Retrospectivo ICU Características 85	Intubación Mortalidad 28 días PaO2/FiO2 (OR 0.98; 95% CI: 0.96-0.99) and BMI (OR 0.88; 95% CI: 0.78-0.98)	Previenen criterios de clasificación estandarizados, autopronación y soporte respiratorio no invasivo.
84)	147	Oates CP, Goldman SA, Giustino G, Goldman ME.	Trimming the need for invasive ventilation: pragmatic critical care during the COVID-19 pandemic.	BMJ Case Rep.	2020 Sep 8; 13(9): e237 597.	EE.UU.	Recomendaciones		Optimizar la ventilación con presión positiva no invasiva (VNI) como medio para limitar la intubación.
85)	148	Jha OK, Kumar S, Mehra S, Sircar M, Gupta R.	Helmet NIV in Acute Hypoxemic Respiratory Failure due to COVID-19: Change in PaO2/FiO2Ratio a Predictor of Success.	Indian J Crit Care Med.	2021 Oct; 25(10): 1137-1146	India	Retrospectivo 30	21 VMNI Helmet Mortalidad 9 VMI	VMNI con interfaz de casco puede ser una herramienta segura y eficaz en pacientes con neumonía grave por COVID-19 con IRA. Se necesitan más estudios para evaluar el papel de la VMNI con casco, especialmente en pacientes con PFR inicial <150 mm Hg, para definir el límite de PFR/dPFR en el momento más temprano para predecir el éxito de la VMNI con casco.

18	N° Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
86)	149	Shen Y, Shao J.	Efficacy of noninvasive ventilation in patients with COVID-19.	Crit Care.	2022 Nov 29; 26(1): 368.	China	RS	Mortaliad Comparación de VMI con VMNI	
87)	150	Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Cooper K.	Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial.	JAMA.	2022 Feb 8; 327(6): 546-558.	UK	ECA 1273 CPAP (n = 380), HFNO (n = 418), or conventional oxygen therapy (n = 475).	CPAP o HFNO, en comparación con oxigenoterapia convencional, mejoran los resultados clínicos en pacientes hospitalizados con IRA hipoxémica por COVID-19.	CPAP redujo significativamente el riesgo de intubación traqueal o mortalidad en comparación con la oxigenoterapia convencional, pero no hubo diferencias significativas entre una estrategia inicial de HFNO
88)	151	Ferreyro BL, Angri- man F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, et al.	Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis.	JAMA.	2020 Jul 7; 324(1): 57-67	Canadá	Revisión sistemática Metaanálisis		El tratamiento con estrategias de oxigenación en comparación con la oxigenoterapia estándar se asoció con un menor riesgo de muerte Se necesita más investigación para comprender mejor los beneficios relativos de cada estrategia.
89)	152	Tetaj N, Piselli P, Zito S, De Angelis G, Marini MC, Rubino D, Gaviano I.	Timing and Outcomes of Noninvasive Ventilation in 307 ARDS COVID-19 Patients: An Observational Study in an Italian Third Level COVID-19 Hospital.	Medicina (Kaunas).	2022 Aug 15; 58(8): 1104	Italia	Retrospectivo Cohorte	Tasa de fracaso de la VNI definida por la aparición de intubación orotraqueal y/o muerte dentro de los 28 días posteriores al inicio de la VNI su eficacia y el riesgo relativo de muerte asociado.	El fracaso de la VMNI se correlacionó de forma independiente con la gravedad del SDRA por COVID-19. El inicio de la VMNI (P/F > 200 mmHg) parece aumentar la su eficacia y reducir el riesgo de intubación orotraqueal y/o muerte. El tratamiento temprano con VMNI (P/F > 200 mmHg) parece reducir el riesgo de mortalidad en la UCI a los 28 días

19	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
90)	153	Yasuda H, Okano H, Mayumi T, Nakane M, Shime N.	Association of noninvasive respiratory support with mortality and intubation rates in acute respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis.	J Intensi- ve Care.	2 021 Apr 12; 9(1): 32.				
91)	154	Romanelli A, Toigo P, Scarpati G, Caccavale A, Lauro G, et al.	Predictor factors for non-invasive mechanical ventila- tion failure in severe COVID-19 patients in the intensive care unit: a single-center retrospective study.	J Anesth Analg Crit Care.	2022 Feb 15; 2(1): 10.				
92)	155	Piazza I, Esquinas A, Cosentini R.	Hospital morta- lity and failure of non-invasive ventilation in COVID-19: looking inside the predictive scores.	Intern Emerg Med	2023 Mar; 18(2): 681-682	Italia	Revision Sistemá- tica	Tres puntuaciones contemporáneas (índice ROX, HACOR y el nomo- grama elaborado por Liu et al.	Modelo predictive con variable indepen- dientes las puntuaciones para predecir el éxito de VNI funcionan bien si se aplican de forma prospectiva,
93)	156	Satici MO, Islam MM, Satici C, Uygun CN,	The role of a noninvasive index 'Spo2/ Fio2' in predicting mortality among patients with COVID-19 pneumonia.	Am J Emerg Med.	2022 Jul;57: 54-59.	Turquia	Retrspec- tivo 272 sujetos CURB-65 Emergen- cias	SpO2/FiO2 combi- nado con CRB-65 como SpO2/FiO2 combinado con CURB-65 tienen una buena capacidad discriminativa y parecieron ser más favorables que el PSI para predecir la mortalidad a 30 días (AUC: 0,83 frente a 0,75; AUC: 0,84 frente a 0,75).	SpO2/FiO2 es un índice prometedor para predecir la mor- talidad. La adición de SpO2/FiO2 a CRB-65 mejoró la función de CRB-65 solo, aunque tuvo un rendimiento similar al de PSI. El modelo no invasivo combi- nado de SpO2/FiO2 y CRB-65 puede ayudar a los médicos a estratificar rápida- mente a los pacientes con COVID-19
94)	157	Satici C, Demirkol MA, Sargin Altunok E, Gursoy B, Alkan M, Kamat S,	Performance of pneumonia severity index and CURB- 65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19	Int J Infect Dis.	2020 Sep;98: 84-89.	Turquia	Retros- pectivo 681 pneumo- nia seve- rity index (PSI) CURB-65	CURB-65 (AUC: 0,91, IC del 95 %: 0,88-0,93 vs AUC: 0,88, IC del 95 %: 0,85-0,90; p = 0,01) y la adición de niveles de PCR al PSI no mejoraron el rendimiento del PSI en la predicción mortalidad (AUC: 0,91, IC 95%: 0,88-0,93 vs AUC: 0,92, IC 95%: 0,89-0,94; p = 0,29).	PSI tuvo mejores resultados que CURB-65 para pre- decir la mortalidad. Agregar los niveles de PCR al PSI no mejoró la predicción de mor- talidad a 30 días.

20	N° Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
95)	158	AlRe- meithi R, Uppal M, Singh N, Abraham MSH.	The role of a noninvasive index ‘Spo2/ Fio2’ in predicting mortality among patients with COVID-19 pneumonia.	Am J Emerg Med.	2022 Dec; 62:108			Carta editor	
96)	159	Gu Y., Wang D., Chen C., Lu W., Liu H., Lv T., et al.	PaO 2/FiO 2 and IL-6 are risk factors of morta- lity for intensive care COVID-19 patients.	Sci Rep.	2021 Apr 1; 11(1): 7334	China	Retros- pectivo 123 ICU Factores mortalidad		AUC fue 0,9 (IC 95%: 0,791-0,964, p < 0,0001) para IL-6 y 0,865 (IC 95%: 0,748- 0,941, p < 0,0001) para PaO2/FiO2. PaO2/ FiO2 e IL-6 podrían servir como factores de riesgo independien- tes para predecir la muerte en pacientes con COVID-19 que requieren cuidados intensivos.
97)	160	Ganesan R, Mahajan V, Singla K, et al.	Mortality Predic- tion of COVID-19 Patients at Intensive Care Unit Admis- sion.	Cureus.	2021 Nov 18; 13(11)	India	Retros- pectivo Cohorte	(SOFA) score: 5 (4, 7) vs. 4 (3, 4), p < 0.001 higher Charlson comor- bidity index (CCI): 3 (2, 4) vs. 2 (1, 3), p = 0.0019	El CCI, la puntuación SOFA, el dímero D, la LDH y la relación N/L se asocian de forma independiente con la mortalidad.
98)	161	Al Mutair A, Elhazmi A, Alhu- maid S, Ahmad GY, Rabaan AA, Algh- deer MA,	Examining the Cli- nical Prognosis of Critically Ill Patients with COVID-19 Admitted to Inten- sive Care Units: A Nationwide Saudi Study; Medicina (Kaunas).	Medicina (Kaunas).	2021 Aug 26; 57(9): 878.	Ara- bia Saudi	Retros- pect. Cohorte	Características SOFA VMNI	La edad, fumar y VMI influye en mayor mortalidad
99)	162	Yang Y, Ding L, Zou X, Shen Y, Hu D, Hu X, et al	Visceral Adiposity and High Intramus- cular Fat Deposition Independently Predict Critical Illness in Patients with Sars-COV-2	Obesity (Silver Spring)	2020 Nov; 28(11): 2040- 2048.	China	Retros- pectivo 143	La adiposidad visceral o el alto depósito de FMI aumentaron el riesgo de ventilación mecánica (P = 0,013, P < 0,001, res- pectivamente). Las altas deposiciones del FMI aumentaron el riesgo de muerte (P = 0,012).	Os pacientes con obe- sidad abdominal deben ser monitoreados más cuidadosamente cuando estén hospitalizados.

21	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
100	163	Watanabe M.Caruso D.Tuccinar- di D. et al.	Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive Care in Patients with COVID-19	Metabo- lism	2020 Oct; 111: 154 319	Italia	Retros- pectivo 150 sujetos UCI		La grasa visceral fue significativamente mayor en los pacien- tes que requirieron cuidados intensivos (p = 0,032), junto con la edad (p = 0,009)
101	164	Giacomelli A, Ridolfo AL, Milazzo L, Oreni L, Bernacchia D, Siano M, et al.	30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidem- ic: A prospective cohort study.	Pharma- col Res.	2020 Aug; 158: 104 931.	Italia	Cohorte 233	Características clínicas La edad (razón de riesgo ajustada [aHR] 2,08, IC 95 % 1,48-2,92 por diez años más) y la obesidad (aHR 3,04, IC 95 % 1,42-6,49) se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de muerte.	La edad avanzada, la obesidad y una enfer- medad más avanzada son factores asociados a un mayor riesgo de muerte
102	165	Palaodimos L.Kokkinidis D.G.Li W.Karama- nis.D et al.	Severe obesity, increasing age and male sex are inde- pendently associated with worse in-hos- pital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx. New York.	Metabo- lism	2020; 108: 154262	EE.UU.	Retros- pectivo 200	Obesidad mortalidad	La obesidad grave, el aumento de la edad y el sexo masculino se asociaron de forma independiente con una mayor mortali- dad hospitalaria y, en general, peores resul- tados hospitalarios.
103	166	Singer AJ, Morley EJ, Meyers K, Fernandes R, et al.	Cohort of Four Thousand Four Hundred Four Persons Under Investigation for COVID-19 in a New York Hospital and Predictors of ICU Care and Ventilation.	Ann Emerg Med.	2020 Oct; 76(4): 394- 404	EE.UU NY	Retros- pectivo 4,404 Emer- gencias	Factores predictivos ingresar en UCI VMI Mortalidad	Saturaciones de oxígeno más bajas se asociaron con la necesidad de UCI y ventilación mecánica invasiva, y con la muerte.
104	167	Álvarez- Macías A, Úbeda- Iglesias A, Macías- Seda J, Gómez-S algado J.	Factors related to mortality of patients with COVID-19 who are admitted to the ICU: Prognostic mortality factors of COVID-19 patients.	Medicine (Baltimo- re).	2024 May 24; 103(21): e38266	España	Retros- pectivo		167

22	N° Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
105	168	Kreivi HR, Itälüoma T, Bachour A.	Effect of ventilation therapy on mortality rate among obesity hypoventilation syndrome and obstructive sleep apnoea patients.	ERJ Open Res.	2020 May 11; 6(2): 00101-2019	Filandia	ECA 206 obesity hypo-ventilation syn- drome (OHS) 236 obstruc- tive sleep apnoea OSA	Mortalidad	La tasa de mortalidad en el SHO fue signifi- cativamente mayor que la de los pacientes con AOS, incluso después del ajuste por covaria- bles. La terapia de venti- lación mediante presión positiva continua en las vías respiratorias o ventilación no invasiva ha reducido significati- vamente la mortalidad en todos los pacientes.
106	169	Racisi T, Mozaffari H, Sepehri N, Darand M, Razi B, Garousi N,	The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a syste- matic review and meta-analysis.	Eat Weight Disord.	2022 Apr; 27(3): 893-911	Canada Iran	RS Metaa- nalisis ICU		Obesity is associated with COVID-19, need for hospitalization, mechanical ventila- tion, ICU admission, and death due to COVID-19.
107	170	Simon- net A, Chetboun M, Poissy J, RaverdV, et al.	LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coro- navirus-2 (SARS- CoV-2) Requiring Invasive Mechan- ical Ventilation.	Obesity (Silver Spring).	2020 Jul; 28(7): 1195-1199.	Francia	Retros- pectivo Cohorte	Obesidad VMI	La necesidad de VMI se asoció significativamente con el sexo masculino (P <0,05) y el IMC (P <0,05), independien- temente de la edad, la diabetes y la hiper- tensión. El odds ratio para IMV en pacientes con IMC > 35 versus pacientes con IMC < 25 fue 7,36 (1,63-33,14; P = 0,02).
108	171	Liu L, Xie J, Wu W, Chen H, Li S, He H, Yu Y, Hu M, Li J, Zheng R, Li X, Qiu H,	A simple nomo- gram for predicting failure of non-in- vasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study.	Lancet Digit Health	2021 Mar; 3(3): e166- e174	China	Multi- centrico Retros- pectivo	el nomograma tenía un estadístico C de 0,80 (IC del 95 %: 0,74-0,85) para pre- decir el fracaso de la VNI, y un estadístico C de 0,85 (0,82-0, 89) para predecir el fracaso de la CNAF.	Predictores Non-invasive respira- tory strategies (NIRS) nomogram
109	172	Abali H, Kutbay Ozelik H, et al.	Prognostic predic- tors for mortality of patients with COVID-19 in an intensive care unit.	J Infect Dev Ctries	2022 Oct 31; 16(10): 1555-1563.	Turquia	Cohorte	APACHE-II >28,5 P/F ratio <110,5 >Edad y tabaquismo Mayor mortalidad	Analizar factores mortalidad Comorbilidades Respiratorio, radiologi- cos estancia UCI

23	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
110	174	Wu C, Chen X, Cai Y.	Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China.	JAMA Intern Med.	2020	China	Retrospective cohort study	La edad avanzada se asoció con un mayor riesgo de desarrollar SDRA y muerte probablemente debido a una respuesta inmune	characteristics and outcomes in patients with COVID-19 pneumonia who developed acute respiratory distress syndrome (ARDS) or died
111	175	Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L.	Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis	Eur J Clin Invest.	2020 Oct; 50(10): e13362.	UK	Revisión sistemática	12 factores asociados con el criterio de valoración compuesto y la muerte, respectivamente.	La historia clínica y el perfil de laboratorio pueden ayudar a identificar a los pacientes con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria.
112	176	Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X.	Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study.	PLoS One.	2021 Oct 5; 16(10): e0258154.	Canada	Retrospectivo Cohorte 167500	Comorbilidades el trasplante de órganos sólidos, la demencia, la enfermedad renal crónica, las enfermedades mentales graves, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la EPOC, el cáncer, la diabetes, la artritis reumatoide, el VIH y el asma se asociaron con la mortalidad o la gravedad.	Los individuos con comorbilidad tuvieron mayor riesgo de mortalidad en comparación con los que no la tenían (HR = 2,80, IC95% 2,35-3,34; p<0,001).
113	177	Yadaw AS, Li YC, Bose S, Iyengar R, Bunyavanich S, Pandey G.	Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model.	Lancet Digit Health.	2020 Oct; 2(10): e516-e525	USA	Retrospectivo cohorte	Mortalidad modelos de predicción basados en características clínicas y características del paciente Este modelo se basó en tres características clínicas: la edad del paciente, la saturación mínima de oxígeno	Guiar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes afectados por esta enfermedad. Se necesita una validación externa de este modelo de predicción en otras poblaciones.
114	178	Nogueira MCA, Nobre V, Pires MC, Ramos LEF, et al.	Assessment of risk scores to predict mortality of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit.	Front Med (Lausanne)	2023 Apr 10; 10: 1130218.	Brasil	Mortalidad ICU	La puntuación ABC2-SPH para predecir la mortalidad hospitalaria por COVID-19, durante el ingreso en UCI y para comparar su desempeño con otras puntuaciones (SOFA, SAPS-3, NEWS2, 4C Mortality Score, SOARS, CURB-65, CHA2DS2-VASc modificado y una nueva puntuación de gravedad).	ABC2-SPH fue superior a otras puntuaciones de riesgo, pero aún no demostró una excelente capacidad de predicción de la mortalidad

24	N° Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
115	180	Sekar L , Sehgal IS, Kajal K, Kataria S, Premkumar M, Singla K, et al.	Factors Associated With Non-invasive Oxygen The- rapy Failure in COVID-19 Pneu- monia: A Single Center, Retros- pective Study in a Tertiary Hospital in North India.	Cureus.	2022 Sep 28; 14(9): e29721	EE.UU. India	Retrospec- tive 254 sujetos ICU Predictores de éxito/ fracas VMNI	Índice ROX) de <2,97 a las dos horas y <3,63 a las seis horas de ingre- so a la UCI predijo el fracaso de la VMNI con un alto valor predictivo positivo.	Índice ROX medido en las primeras seis horas de ingreso a la UCI ayuda a identificar pacientes con riesgo de falla del VMNI con SDRA por COVID-19 de moderado a grave.
116	181	Mujaković A, Kovač- ević T, Begić E, Fajkić A, Barić G, et al.	Ventilation as Initial Respiratory Support in Patients with Chronic Obstructive Pulmo- nary Disease and Covid-19: Explo- ratory Analysis in TwoIntensive Care	Acta Med Acad.	2022 Dec; 51(3): 199- 208.	Bosnia	Cohorte UCI HFNC EPOC	Los supervivientes tuvieron estancias hospitalarias y en UCI significativa- mente más largas, pero una FiO2 significativamente menor (0,60 frente a 1) y valores más altos de PaO2/ FiO2 (78/32,4) frente a 56,3(17,8)) que los no supervi- vientes.	En pacientes críticos con EPOC y COVID-19, tanto la HFNC como la VMNI se utiliza- ron comúnmente como modo inicial de ventilación. El cambio a un modo diferente y los resultados adversos para los pacientes fueron más frecuentes en los pacientes tratados inicialmente con NPPV. Los supervivientes tuvie- ron valores más altos de PaO2/FiO2 que los no supervivientes.
117	182	Bartoszko J, Dranitsaris G, Wilcox ME, Del Sorbo L, Mehta S,	Development of a repeated-measures predictive model and clinical risk score for morta- lity in ventilated COVID-19 patients.	Can J Anaesth	2022 Mar; 69(3): 343- 352	Canada	Cohorte retrospect En UCI	0 al 15, edad, temperatura, nivel de lactato, volumen tidal de ventilación y uso de vasopre- sores predijeron significativamente la mortalidad.	

25	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
118	183	Bhuiyan AI, Hossain M, Khan MJ, Hossain B, Sultana SA, Sharmin F, et al.	The Use of the “Respiratory Rate Oxygenation (ROX) Index” in the Assessment of Respiratory Support and Observation of Its Outcome in COVID-19 Patients With Acute Respiratory Failure	Cureus	2023 May 26; 15(5): e39529	Bangla- desh	Retrospect ICU	ROX HFNC CPAP Valor de corte de 3,90, la curva ROC mostró una sensibilidad del 90,3 % y una especificidad del 76,9 % para predecir el éxito de la CNAF AUC 0,909)	ROX predice el resultado de la asistencia respiratoria en la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con COVID-19.
119	184	Esteban Ronda V, Ruiz Alca- raz S, Ruiz Torregrosa P, Giménez Suau M, Gil	Application of validated severity scores for pneumonia caused by SARS-CoV-2.	Med Clin (Barc).	13; 157(3): 99-105. English, Spanish.	España	Retros- pectivo 208 ICU	Comparar la precisión de las puntuaciones de pronóstico PSI, CURB-65, MuLBSTA y COVID-GRAM para predecir la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva. ROX	El puntaje COVID-GRAM fue el más preciso para identificar pacientes con mayor mortalidad con neumonía por SARS-CoV-2; ninguna de estas puntuaciones predice con precisión la necesidad de VMI. 10% de los pacientes presentaban coinfección respiratoria bacteriana
120	185	Carrillo A, Lopez A, Carrillo L, Caldeira V, et al	Validity of a clinical scale in predicting the failure of non-invasive ventilation in hypoxemic patients.	J Crit. Care	2020, 60, 152 – 158.	España	Retros- pectivo 2749 ICU 963 VMNI	HACOR	La escala HACOR medida 1 h después del inicio de la VNI predice con precisión el fracaso de la VNI, especialmente en la neumonía y el SDRA.
121	186	Guia, M.F.; Boléo-To- mé, J.P.; Imitazione, P. et al.	Usefulness of the HACOR Score in Predicting Success of CPAP in COVID-19-Related Hypoxemia.	Respir. Med.	2021, 187, 106 550.	Portugal			
122	187	Valencia CF, Lucero OD, Castro OC, Sanko AA, Olejua PA.	Comparison of ROX and HACOR scales to predict high-flow nasal cannula failure in patients with SARS-CoV-2 pneumonia.	Sci Rep.	2021 Nov 19; 11(1): 22559.	Colom- bia	Retros- pectivo Cohorte	Intubación y mortalidad ROX HACOR HFNC El punto de corte óptimo para el índice ROX 5,6 (sensibilidad 62% especificidad 65%), mientras que el punto de corte óptimo para HACOR 5,5 (sensibilidad 66% especificidad 65%).	La escala HACOR y el índice ROX tienen una moderada capacidad predictiva para predecir fallos de la estrategia CNAF. Se pueden utilizar junto con otras variables clínicas para definir qué pacientes pueden requerir ventilación mecánica invasiva.

26	N° Ref.	Autor	Artículo	Revis- ta	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
123	188	Yau CE, Lee DYX, Vasudevan A, Goh KJ, Wong E, Ho AFW, Lim DYZ.	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.	UK	Meta- nálisis	Índice de oxigenación respiratoria (ROX), que combina SpO2/FiO2 y frecuencia respiratoria, puede predecir el fracaso de la CNAF.	Utilidad general del índice ROX en la estratificación del riesgo de pacientes con COVID-19 con IRA con HFNC y proporciona puntos de corte potencialmente útiles para diferentes momentos desde el inicio de HFNC.
124	189	Kim JH, Baek AR, Lee SI, Kim WY, Na YS, Lee BY, Seong GM, Baek MS..	ROX index and SpO2/FiO2 ratio for predicting high-flow nasal cannula failure in hypoxemic COVID-19 patients: A multicenter retrospective study.	PLoS One.	2022 May 12; 17(5): e0268431.	Korea	Multi- centrico Retros- pectivo	ROX FFNC Relación a 1 h, 4 h y 12 h después del inicio de HFNC	La relación SpO2/FiO2 después del inicio de la CNAF fue un predictor aceptable de fracaso de la CNAF. La relación SpO2/FiO2 puede ser un buen marcador pronóstico para predecir la intubación en pacientes con COVID-9 que reciben CNAF.
125	190	Basoulis D, Avramopoulos P, Aggelara M, Karamanakos G, et al,	Validation of Sequential ROX-Index Score Beyond 12 Hours in Predicting Treatment Failure and Mortality in COVID-19 Patients Receiving Oxygen via High-Flow Nasal Cannula	Can Respir J	2023 Feb 8; 2023: 7474564.	Grecia	Obs/ retros- pect	HFNC Reduce Intubación El índice ROX (4,22 vs. 4,95 y p=0,02) se asoció con la mortalidad hospitalaria. La puntuación SOFA y la edad mantuvieron su importancia en el análisis de supervivencia multivariado	El índice ROX es una herramienta valiosa y fácil de usar para los médicos en la evaluación de pacientes con COVID-19 bajo HFNC.
126	191	Goswami A, Bhattacharya D, Mandal M, Rodriguez AE. ”.	Comment on “Dynamic Assessment of the ROX Index as a Predictive Tool During High-flow Nasal Oxygen Therapy: Underpinning Facts	Balkan Med J.	2023 Jul 12; 40(4): 303-304.	India	Carta al editor ROX HFNO		La terapia HFNO se puede predecir utilizando el índice ROX Puede ayudar a decidir si el paciente se beneficiaría de HFNO/VMNI o de una intubación temprana
127	192	Vega ML, Dongilli R, Olaizola G, Colaiani N, et al.	COVID-19 Pneumonia and ROX index: Time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU.	Pulmo- nology.	2022 Jan- Feb; 28(1): 13-17	Italia	Retros- pectivo Multi- centrico Cohorte	HFNC Fuera de ICU Predictores de fallo de la VMNI Índice ROX como mejor predictor de intubación con un AUC de 0,7916 [IC 95% 0,6905-0,8927] y el mejor umbral es 5,99 [Especificidad 96% Sensibilidad 62%]	El índice ROX puede ser útil para guiar a los médicos en su decisión de intubar a los pacientes.

27	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
128	193	Hanci P, Uysal A, Yüksel B, İnal V.	Rox Index Dynamics According to High Flow Nasal Cannula Success in Intensive Care Unit Patients with COVID-19-Related Acute Respira- tory Failure.	Balkan Med.J.	2023 Mar 8; 40(2);1 11-116.	Turquia	Retrospectivo ICU 69	ROX 48 horas con HFNC La mortalidad a los 28 fue 44.9%	ROX podrían ser más sugestivos que una evaluación pun- tual para identificar a los pacientes que se beneficiarían de la cánula nasal de alto flujo o que empeorarían en la insuficiencia respira- toria aguda
129	194	Praphruetkit N, Boonchana N, Monsom- boon A, Ruangsom- boon O.	ROX index versus HACOR scale in predicting success and failure of high- flow nasal cannula in the emergency department for patients with acute hypoxemic respiratory failure: a prospective obser- vational study.	Int.J Emerg Med.	2023 Jan 10; 16(1);3.	Tailandia	Prospectivo ROX HACOR HFNC Antes del COVID-19 75 sujetos	El índice ROX es una herra- mienta más apropiada para guiar el manejo adicional y la posible terapia para pacientes con IRA con terapia HFNC	ROX tuvo una utilidad pronóstica superior para predecir el resultado de la CNAF (éxito/ fracaso) en compa- ración con la escala HACOR
130	195	Okano H, Yamamoto R, Iwasaki Y, Irimada D, Konno D, Tanaka T, et al.	External validation of the HACOR score and ROX index for predicting treatment failure in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia managed on high- flow nasal cannula therapy: a multi- center retrospective observational study in Japan.	J Intensive Care.	2024 Feb 15; 12(1);7.	Japón	Retrospectivo Multicentrico 300 ICU	HACOR HFNC	El rendimiento predictivo de la puntuación HACOR y el índice ROX en el momen- to de 2 h puede ser inadecuado.

28	N° Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
131	196	Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.	APACHE II: a severity of disease classification system.	Crit Care Med.	1985; 13(10): 818-29	EE.UU.	Retros- pectivo 5815 ICU 13 hospi- tales	APACHE II	Las puntuaciones APA- CHE II se combinan con una descripción precisa de la enfermedad, pueden estratificar el pronóstico de los pacientes con enfermedades agudas y ayudar a los investigadores a comparar el éxito de formas de terapia nuevas o diferentes.
132	197	Beigmo- hammadi MT, Amoo- zadeh L, Rezaei Motlagh F, Rahimi M.	Mortality Predictive Value of APACHE II and SOFA Scores in COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit.	Can Respir J	2022 Mar 28; 2022: 5129-314.	Iran	Cohorte retros- pect 114 pacientes	SOFA APACHE	El SOFA diario fue un mejor predictor de mor- talidad que el APACHE II en pacientes críticos con COVID-19. Pero no pudieron predecir la muer- te con gran precisión
133	198	Sun W, Luo Z, Cao Z, Wang J, Zhang L, Ma Y.	A combination of the APACHE II score, neutrophil/ lymphocyte ratio, and expired tidal volume could predict non-invasive ventilation failure in pneumonia-induced mild to moderate acute respiratory distress syndrome patients.	Ann Transl Med.	2022 Apr; 10(7): 407.	China	Retros- pectivo 364	Eficacia VMNI APACHE Mortalidad 28 días	Un valor combinado que comprenda una puntua- ción APACHE II >16,5, un NLR >7,22 y un Vte >8,96 ml/kg puede ser un sustituto útil para predecir el fracaso de la VNI
134	199	Preti C, Biza R, Novelli L, Ghirardi A, Conti C, Galimberti C, Della Bella L.	Usefulness of CURB-65, pneumonia severity index and MuLBS- TA in predicting COVID-19 mortality.	Monaldi Arch Chest Dis.	2022 Feb 22; 92(4).	Italia	Retros- pectivo CURB- 65 431 sujetos	Mortalidad a 28 días Emergencias	La puntuación CURB-65, e útil para discriminar entre supervivientes y no supervivientes su precisión diagnóstica para discriminar la mortalidad a 28 días en la neumonía por COVID-19 es moderada, como lo confirman los AUC <0,80.
135	200	Zaki HA, Hamdi Alkahlout B, Shaban E, Moha- med EH, et al.	The Battle of the Pneumonia Predic- tors: A Comprehen- sive Meta-Analysis Comparing the Pneumonia Severity Index (PSI) and the CURB-65 Score in Predicting Mortality and the Need for ICU Support.	Cureus	2023 Jul 29; 15(7): e42672.	Emi- ratos Arabes	RS	CURB-65 para predecir la mor- talidad y la necesi- dad de apoyo en la UCI.	CURB-65 parece ser la herramienta preferida para predecir la mor- talidad y la necesidad de ingreso en cuidados intensivos.

29	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
136	201	Vaid A, Somani S, Russak AJ, De Freitas JK, Chaudhry FF, Paranjpe I, et al.	Machine Learning to Predict Mortality and Critical Events in a Cohort of Patients With COVID-19 in New York City: Model Development and Validation.	J Med Internet Res.	2020 Nov 6; 22(11): e24018.	EE.UU.	Retrospectivo	Registros médicos electrónicos (EHR) Modelos para predecir la mortalidad hospitalaria y los eventos críticos en ventanas de tiempo de 3, 5, 7 y 10 días desde el ingreso.	El clasificador XGBoost superó a los modelos de referencia, con un área bajo la curva característica operativa del receptor (AUC-ROC) para la mortalidad de 0,89 a los 3 días, 0,85 a los 5 y 7 días, y 0,84 a los 10 días.
137	203	Alberdi-Iglesias A, Martín-Rodríguez F, Ortega Rabbione G, et al.	Role of SpO2/FiO2 Ratio and ROX Index in Predicting Early Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19. A Pragmatic, Retrospective, Multi-Center Study.	Biomedicine.	2021 Aug 18; 9(8): 1036.		Retrospect. Cohorte	ROX VMNI	La relación SpO2/FiO2 es una herramienta no invasiva simple y prometedora para predecir el riesgo VMI
138	204	Monk M, Torres J, Vickery K, Jayaraman G, Sarva ST, Kesavan R.	A Comparison of ICU Mortality Scoring Systems Applied to COVID-19.		2023 Feb 24; 15(2): e35423.		Retrospectivo Multicéntrico 16 hospitales 262 sujetos	La puntuación de fisiología aguda simplificada (SAPS) II, la evaluación de fisiología aguda y salud crónica (APACHE) II, la puntuación de evaluación de insuficiencia orgánica secuencial (SOFA) y las puntuaciones de mortalidad 4C se calcularon el día inicial de ingreso a la UCI.	Todos predijeron con precisión la mortalidad en pacientes críticamente enfermos con COVID-19. La puntuación SOFA tendió a tener el mejor rendimiento.
139	205	Hajifathalian K, Sharaiha RZ, Kumar S, Krisko	Development and external validation of a prediction risk model for short-term mortality among hospitalized U.S. COVID-19 patients: A proposal for the COVID-AID risk tool.	PLoS One.	2020 Sep 30; 15(9): e0239536.	EE.UU.	Multicéntrico retrospectivo Mortalidad 7 y 14 días 9 Hospitales	La validación interna predicción de mortalidad a los 7 días tuvo un AUC de 0,86 (IC95% 0,74-0,98; GOF p = 0,744	La validación con 265 pacientes de una cohorte externa y confirmó el rendimiento de la predicción de mortalidad a los 7 días con un AUC de 0,85 (IC del 95%: 0,78-0,92; GOF p = 0,340) y 0,83 (IC del 95%: 0,76,

30	N° Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Con- texto	Tipo- logía	Enfoque	Aportación
140	206	Xin Y, Li H, Zhou Y, Yang Q, Mu W	The accuracy of artificial intelligence in predicting COVID-19 patient mortality: a systematic review and meta-analysis.	BMC Med Inform Decis Mak.	2023 Aug 9; 23(1): 155.	China	RS 25 estudios	Efectos predictivos de la inteligencia artificial sobre la mortalidad entre los pacientes con COVID-19.	Los modelos de inteligencia artificial tienen una alta precisión para predecir la mortalidad entre los pacientes con COVID-19 y un alto valor pronóstico. Entre ellos, KNN, SVM, ANN, RF, XGBoost y otros modelos tienen los niveles más altos de precisión.
141	207	Kwok SWH, Wang G, Soheli F, Kashani KB, Zhu Y, Wang Z,	An artificial intelligence approach for predicting death or organ failure after hospitalization for COVID-19: development of a novel risk prediction tool and comparisons with ISARIC-4C, CURB-65, qSOFA, and MEWS scoring systems.	Respir Res	2023 Mar 13; 24(1): 79	Australia	Retrospectivo 1796	Algoritmos para generar una herramienta de predicción de riesgos Y para predecir la combinación de intubación endotraqueal de 30 días,	El modelo CORE-COVID-19 asignó con precisión al 88 % de los pacientes que potencialmente progresaron a eventos adversos a 30 días puede ser que de utilidad potencial en la práctica clínica.
142	208	Duan J, Chen L, Liu X, Boz- bay S, Liu Y, Wang K, et al.	An updated HACOR score for predicting the failure of noninvasive ventilation: a multicenter prospective observational study.	Care. Crit	2022 Jul 3; 26(1): 196.	China	Multi- centrico Cohorte	HACOR SOFA Entre los pacientes con puntuaciones HACOR actualizadas de ≤ 7 , 7,5-10,5, 11-14 y > 14 después de 1-2 h de VNI, la tasa de fracaso de la VNI fue del 12,4%, 38,2%, 67,1% y 83,7%, respectivamente.	La puntuación HACOR actualizada tiene un alto poder predictivo del fracaso de la VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica. Puede utilizarse para ayudar en la toma de decisiones cuando se utiliza la VNI.
143	209	Leoni MLG, Lombardelli L, Colombi D, Bignami EG, et al.	Prediction of 28-day mortality in critically ill patients with COVID-19: Development and internal validation of a clinical prediction model.	PLoS One.	2021 Jul 13; 16(7): e0254 550.	Italia	Retrospectivo Cohorte 242 ICU	Datos demográficos, clínicos y de laboratorio para evaluar el valor predictivo de estas variables. La validación interna se realizó mediante la técnica de remuestreo bootstrap.	Modelo de predicción multivariable de la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 en UCI. Después del ajuste por otros factores, la edad, la obesidad, la procalcitonina, el SOFA y la PaO ₂ /Fio ₂ se asociaron de forma independiente con la mortalidad a los 28 días en pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

31	Nº Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Contexto	Tipología	Enfoque	Aportación
144	211	Booker J, Egglestone R, Lushington J, Burova M, et al.	Detailed analysis of primary non-invasive respiratory support and outcomes of subjects with COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure.	Cureus	2022 Dec 9;14(12): e32362.	UK	Obs/retrosp 291 ICU	Demografía, comorbilidades, variables de laboratorio de ingreso, APA-CHE, SOFÁ, HACOR ROX	Fracaso tardío de la VMNI (>24 horas) se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad (44%).
145	212	Farinha I, da Cunha AT, Nogueira AR, Ribeiro A, Silva C, et al.	Factors associated with non-invasive positive pressure ventilation failure in a COVID-19 intermediate care unit	Emerg Med.	2023 May 12; 16(1): 36.	Portugal	Retrospectivo 163 Cuidados intermedios	Eficacia VMNI (CPAP, HELMET-CPAP)	Fracaso de la VMNI en 66 (40,5%) pacientes, 26 (39,4%) fueron intubados y 40 (60,6%) fallecieron durante su estancia hospitalaria.
146	213	Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, et al.	Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study.	Lancet	2020 Jun 6; 395 (10239): 1763-1770.	EE. UU.	Cohorte 1150		Hombres. 212 (82%) pacientes tenían al menos una enfermedad crónica, las más comunes eran hipertensión (162 [63%]) y diabetes (92 [36%]). 119 (46%) pacientes tenían obesidad.
147	215	Torres A, Arguimbau M, Bermejo-Martin J, Campo R, Ceccato A, Fernandez-Barat L.	CIBERESUCICVID: un proyecto estratégico para una mejor comprensión y manejo clínico de la COVID-19 en pacientes críticos [CIBERESUCICVID: A strategic project for a better understanding and clinical management of COVID-19 in critical patients].	Arch Bronco-neumol.	2021 Apr; 57:1-2.	España	Estudio observacional multicéntrico, prospectivo/retrospectivo 6095 sujetos		Determinar mediante análisis de inteligencia artificial cuales son los factores de riesgo y pronóstico de los pacientes infectados por COVID-19 que ingresan en las UCI españolas

32	N° Ref.	Autor	Artículo	Revista	Fecha	Contexto	Tipología	Enfoque	Aportación
148	216	Benítez ID, de Batlle J, Torres G, González J, de Gonzalo-Calvo D, Targa ADS, et al	CIBERESUCI-COVID Project (COV20/00110, ISCIII). Prognostic implications of comorbidity patterns in critically ill COVID-19 patients: A multicenter, observational study.	Lancet Reg Health Eur.	2022 May 29;18: 100422.	España	MulticentriRetrospe UCI 5866	Comorbilidades	Comorbilidad se asociaron con complicaciones
149	217	Rodríguez A, Ruiz-Botella M, Martín-Loeches I, et al.	COVID-19 SEMICYUC Working Group. Deploying unsupervised clustering analysis to derive clinical phenotypes and risk factors associated with mortality risk in 2022 critically ill patients with COVID-19 in Spain.	Crit Care	2021 Feb 15;25(1): 63.				
150	219	Wu HY, Chang PH, Chen KY, Lin IF, et al. GREAT working group.	Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: Incidence, diagnosis and treatment	J Microbiol Immunol Infect.	2022 Dec; 55 (6 Pt 1): 985-992.	Taiwan	Narrativa	Los pacientes con coinfección bacteriana o infección secundaria tienen una mayor mortalidad hospitalaria y una estancia hospitalaria más prolongada;	El uso oportuno y adecuado de antibióticos, ayudado por un diagnóstico preciso, es crucial para mejorar el resultado del paciente y prevenir la resistencia a los antimicrobianos.
151	220	Baskaran V, Lawrence H, Lansbury LE, Webb K, NI, et al.	Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England.	J Med Microbiol	2021 Apr; 70(4): 001350	UK	Cohorte retrospect ICU	Sobreinfecciones	Con coinfecciones más probabilidad de morir en la UCI (OR bruto 1,78, IC del 95 %: 1,03-3,08, P = 0,04)
152	221	Poly TN, Islam MM, Yang HC, Lin MC, et al.	Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.	Metabolism	2020 Dec; 113: 154378.	Taiwan	RS 17 artículos Obesidad Mortalidad	Pacientes con obesidad > 65 años tuvieron mayor riesgo de mortalidad (RR: 2,54; IC95%: 1,62-3,67, p < 0,001).	

153	222	Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, Li Z, et al.	Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization.	Ann Intern Med.	2020 Nov 17; 173(10): 773-781.	EE.UU.	Retrospectivo 6916	Efecto ajustado del índice de masa corporal (IMC), las comorbilidades asociadas al riesgo de muerte por COVID-19.	La obesidad juega un papel profundo en el riesgo de muerte por COVID-19, particularmente en pacientes masculinos y poblaciones más jóvenes.
154	223	Yadav, R., Aggarwal, S., & Singh, A	SARS-CoV-2-host dynamics: Increased risk of adverse outcomes of COVID-19 in obesity.	Diabetes & metabolic syndrome	2020 September-October 14(5), 1355–1360.	India	RS	Obesidad y riesgo de mortalidad	Importancia de la obesidad en la formulación de estrategias terapéuticas y de prevención de COVID-19