

Trabajo Fin de Máster

FACTORES PREDICTIVOS DEL FRACASO DE LA OXIGENOTERAPIA ALTO FLUJO EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

PREDICTIVE FACTORS OF HIGH FLOW OXYGEN THERAPY FAILURE IN SARS-COV-2 INFECTION

Autor

Ana García Esteban

Directora

Dra. Laura Anoro Abenoza

Departamento de Medicina
Facultad de Medicina de Zaragoza

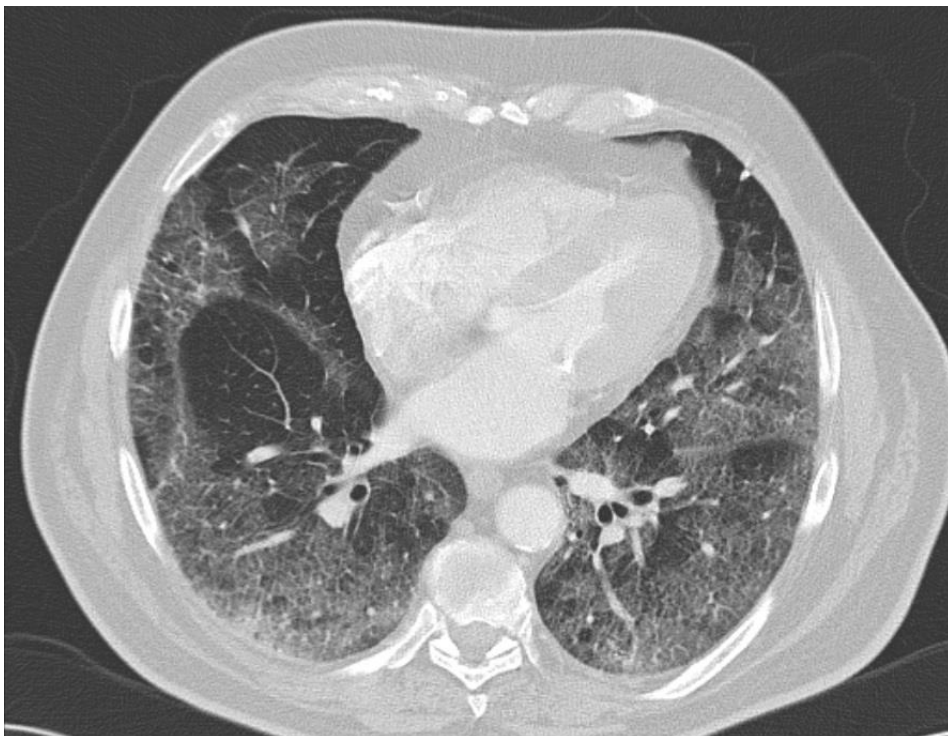
DEDICATORIA

A las más de 80.000 víctimas de la Covid-19 en España.

A mi abuela, que nunca pudo volver a casa.

A todos aquellos que no pudieron despedirse de sus seres queridos.

A todos los profesionales sanitarios que lucharon y siguen luchando día a día por el fin de esta pandemia.



Opacidades alveolares parcheadas difusas bilaterales de predominio periférico, así como áreas de empedrado en LSD y bandas subpleurales en lóbulos superiores en paciente con Covid-19. Fuente: Cohorte.

INFORME FAVORABLE DEL CEICA



Informe Dictamen Favorable

C.P. - C.I. PI20/629
27 de enero de 2021

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 27/01/2021, Acta Nº 02/2021 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Factores clínicos para predecir el éxito de la terapia de oxígeno de alto flujo con cánulas nasales en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda ingresados en un entorno de cuidados no intensivos

Investigadoras Principales: Laura Anoro Abenoza y María Hernández Bonaga, HCU Lozano Blesa

Versión protocolo: 2.0 / 21-01-21

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y se han obtenido los permisos oportunos para su uso.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS
MARIA - DNI
03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ
HINJOS MARIA - DNI
03857456B
Fecha: 2021.01.28
19:25:12 +01'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Página 1 de 1

Tel. 976 71 5836 Fax. 976 71 55 54 Correo electrónico mgonzalezh.ceic@aragon.es

ÍNDICE

1. RESUMEN	5
2. ABSTRACT	6
3. INTRODUCCIÓN	7
3.1 COVID-19.....	7
3.2 OXIGENOTERAPIA.....	10
4. OBJETIVOS	15
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	16
5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	19
5.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	19
5.4 VARIABLES ANALIZADAS	19
5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
5.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	21
6. RESULTADOS.....	22
6.1 RESULTADO ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA COHORTE	23
6.2 RESULTADO ANÁLISIS PREDICTIVO DEL FRACASO DEL OAF	32
6.3 RESULTADO ANÁLISIS COMPARATIVO TEP/NO TEP	33
7. DISCUSIÓN.....	34
8. CONCLUSIONES	38
9. BIBLIOGRAFÍA	39
10. ANEXO	42

1. RESUMEN

TÍTULO: Factores predictivos del fracaso de la oxigenoterapia alto flujo en la infección por SARS-CoV-2

RESUMEN:

Objetivo: Explorar los factores clínicos que predicen el fracaso terapéutico de la oxigenoterapia alto flujo (OAF) con cánulas nasales en pacientes con diagnóstico de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda por SARS-CoV-2 ingresados en un entorno de cuidados no intensivos.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico, retrospectivo, de cohortes, en el que se han recogido datos de pacientes adultos ingresados en el servicio de Neumología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa entre julio de 2020 y febrero de 2021. Los criterios de inclusión fueron infección confirmada de SARS-CoV-2, síntomas, signos y gasometría compatibles con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) definido por PaO_2/FiO_2 ratio ≤ 300 , fallo de la oxigenoterapia convencional e inicio de la OAF en la unidad de cuidados intermedios respiratorios. Los parámetros de la OAF se configuraron para intentar conseguir una $SpO_2 >94\%$. Se definió como criterio de fracaso de la OAF la necesidad de intubación orotraqueal o el éxitus del paciente. Para analizar los posibles factores clínicos que se asociaron al fracaso de la OAF se aplicó un modelo de regresión logística múltiple y se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados: Un total de 168 pacientes han sido incluidos en el estudio (edad media: 68; varones: 61%; entre las comorbilidades más frecuentes, 55% tenían hipertensión arterial, 46% obesidad, 32% eran diabéticos y 29% tenían diagnóstico previo de patología neumológica). Del total de la muestra, un 67% cumplieron criterios de fracaso para la OAF. La probabilidad de fallo de la OAF fue mayor en personas con mayor edad (OR=1.08; [1.04-1.12]), obesas (OR= 2.18; [1.01-4.68]) y en aquellas con requerimiento precoz de OAF tras el inicio de los síntomas (OR= 0.88; [0.81-0.97]). Ni la hipertensión arterial, ni la diabetes, ni la presencia de patología neumológica ni el número de síntomas al ingreso se relacionaron con el fracaso de la OAF.

Conclusiones: En pacientes con infección por SARS-CoV-2, la edad, la obesidad y el requerimiento precoz de OAF tras el inicio de los síntomas, parecen ser factores predictivos del fracaso de la OAF en una unidad de cuidados intermedios respiratorios.

Palabras clave: SARS-CoV-2, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), Oxigenoterapia alto flujo (OAF), Fracaso

2. ABSTRACT

TITLE: Predictive factors of high flow oxygen therapy failure in SARS-CoV-2 infection

ABSTRACT:

Objective: To explore the clinical factors that predict the therapeutic failure of high-flow oxygen therapy (HFO) with nasal cannula in patients diagnosed with acute hypoxemic respiratory failure due to SARS-CoV-2 admitted to a non-intensive care setting.

Methods: An observational, analytical, retrospective, cohort study has been undertaken where data was collected from adult patients admitted to the Pneumology service of the Lozano Blesa Clinical University Hospital between July 2020 and February 2021. The inclusion criteria were : confirmed SARS-CoV-2 infection, symptoms, signs and blood gas compatible with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) [defined by PaO₂ / FiO₂ ratio ≤ 300], failure of conventional oxygen therapy and initiation of OAF in the respiratory intermediate care unit. The HFO parameters were configured to try to achieve SpO₂> 94%. The need for orotracheal intubation or the death of the patient was defined as a criterion for failure of the HFO. A multiple logistic regression model was applied to analyze the possible clinical factors that were associated with HFO failure and a value of p <0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 168 patients were included in this study (average age: 68; males: 61%; among the most frequent comorbidities, 55% had arterial hypertension, 46% obesity, 32% were diabetic and 29% had a previous diagnosis of pneumological pathology). Of the total sample, 67% met the failure criteria for HFO. The probability of HFO failure was higher in older people (OR = 1.08; [1.04-1.12]), obese (OR = 2.18; [1.01-4.68]) and in those with an early requirement of HFO after the start of symptoms (OR = 0.88; [0.81-0.97]). Neither arterial hypertension, nor diabetes, nor the presence of pneumological pathology nor the number of symptoms on admission were related to the failure of the HFO.

Conclusions: In patients with SARS-CoV-2 infection, age, obesity, and the early requirement for HFO after the onset of symptoms appear to be predictive factors for failure of HFO in an intermediate respiratory care unit.

Keywords: SARS-CoV-2, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), High-flow Oxygen therapy (HFO), Failure

3. INTRODUCCIÓN

3.1 COVID-19

En noviembre de 2019, se detectaron en Wuhan (provincia de Hubei, China) los primeros casos de un tipo de neumonía de origen desconocido. Su rápida propagación en un corto período de tiempo obligó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar, el 11 de marzo de 2020, que la enfermedad provocada por dicho agente, denominada por consenso como COVID-19, constituía una emergencia de salud pública de alarma internacional¹.

Las autoridades chinas identificaron como organismo causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, posteriormente denominado SARS-CoV-2, que fue designado como un nuevo miembro del género *Betacoronavirus* y que se clasifica como un virus ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva¹. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (espícula), la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside). La proteína S, asociada a la envuelta viral, y que determina el tropismo del virus, es la que permite la fusión de la membrana viral con la membrana celular y, de esta manera, liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar².

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2). La ECA-2 transforma la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales se han relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. Por el contrario, la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que transforma la Angiotensina I en Angiotensina II, favorece un efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relaciona con la fisiopatología de la hipertensión arterial. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy elevados y estos niveles se correlacionan con la carga viral y el daño pulmonar³.

Además, la infección por SARS-CoV-2 desencadena una liberación masiva de citoquinas pro-inflamatorias, especialmente de IL-6, en aquellos pacientes con un sistema inmune debilitado. Esta hiperactivación, denominada síndrome de liberación de citoquinas (CRS), o coloquialmente conocido como “tormenta de citoquinas”⁴, conduce a una depleción linfocitaria asociada a un mayor daño tisular, que es observable en pacientes graves que presentan linfopenia e hiperferritinemia y que estaría asociada al Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), una de las principales causas de mortalidad en la infección por SARS-CoV-2 y la principal indicación del inicio de la terapia con oxígeno alto flujo⁵.

Por otra parte, esta activación excesiva del sistema inmune innato ocasiona daño del sistema microvascular y desencadena la coagulación intravascular diseminada (CID). Así, se ha observado que, en la COVID-19, los niveles de antitrombina son menores y los niveles de dímero D y fibrinógeno son mayores que en la población general. Además, la progresión de la gravedad de la enfermedad va ligada a un aumento gradual del D-dímero⁶.

Se cree que la infección por SARS-CoV-2 se trata de una enfermedad zoonótica, lo cual significa que el virus puede transmitirse de los animales a los humanos. La hipótesis más aceptada actualmente por la OMS sobre el origen del SARS-CoV-2, basada en el análisis del genoma, es que un virus de murciélago (RaTG13) ha podido evolucionar a través de hospedadores intermediarios (pangolín) y que dicho virus haya podido transmitirse de la fuente animal a los primeros casos humanos a través del contacto directo con los animales infectados o con sus secreciones⁷. No obstante, el principal motor de transmisión que contribuye a la pandemia es la transmisión humano-humano.

La vía principal de transmisión del SARS-CoV-2 de persona a persona es el contacto y la inhalación de las gotículas y aerosoles respiratorios generados por una persona infectada cuando tose, estornuda o espira hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible⁸.

Jones y Brosseau⁹ establecen tres condiciones para demostrar la transmisión de SARS-CoV-2 a través de los aerosoles:

- Los aerosoles generados deben contener partículas viables de SARS-CoV-2

- Las partículas de SARS-CoV-2 deben sobrevivir el tiempo suficiente en el entorno para alcanzar a personas susceptibles
- Los aerosoles deben alcanzar el tejido pulmonar donde se encuentra el receptor del SARS-CoV-2 para que la transmisión de la infección sea efectiva

Asimismo, el contagio también se puede producir a través del contacto indirecto con superficies contaminadas con las secreciones respiratorias del enfermo. La transmisión vertical a través de la placenta también es posible, aunque poco frecuente.

A día de hoy a nivel mundial se han contagiado más de 253 millones de personas, resultando mortal para más de 4 millones de infectados. Concretamente en España, desde que se confirmó el primer caso de COVID-19 en el país el 31 de enero de 2020, se han detectado más de 5 millones de casos, de los cuales han fallecido 87.904 (datos actualizados por el Ministerio de Sanidad a día 24 de noviembre de 2021)¹⁰.

En cuanto al curso clínico, según los resultados publicados del brote en China, el 80% de los casos confirmados tuvieron sintomatología entre leve y moderada, un 13,8% presentaron un curso clínico grave (disnea, taquipnea, SDRA y/o infiltrados pulmonares) y un 6,1% presentaron un curso crítico (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico)¹.

La mortalidad es variable entre los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2. Algunos estudios de cohortes estiman una mortalidad hospitalaria de entre un 4 y un 28%⁵. Además, un estudio reciente del Reino Unido mostró una mortalidad global del 26% en pacientes hospitalizados¹¹. La mayoría de estos fallecimientos estaban relacionados con la sepsis, el síndrome de distrés respiratorio agudo o la insuficiencia cardíaca⁵. Además, las tasas de mortalidad de los pacientes en unidades de cuidados críticos (incluyendo UCI y UCRI) oscilaban entre el 26 y el 32%.¹¹

Entre las complicaciones clínicas descritas asociadas a la COVID-19 destaca el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo como la complicación más grave tras la aparición de la disnea. Este agravamiento de la enfermedad puede progresar hacia el fallo respiratorio, de tal manera que estos pacientes pueden llegar a requerir soporte ventilatorio y atención en una unidad de cuidados intensivos (UCI)¹².

Como consecuencia, la pandemia de la COVID-19 condicionó un incremento significativo de la carga asistencial sanitaria en Europa, llegando a producirse incluso el colapso, ya que entre el 17 y el 32% de los pacientes ingresados requerían atención en una unidad de cuidados intensivos^{1,5}. Por ello, las unidades de cuidados respiratorios intermedios (UCRI) se convirtieron en una herramienta útil para el manejo multidisciplinario de pacientes con COVID-19 grave que requieran asistencia respiratoria no invasiva con vigilancia estrecha, logrando disminuir la carga asistencial de la UCI.

3.2 OXIGENOTERAPIA

La oxigenoterapia es la primera línea de tratamiento de la hipoxemia en el fallo respiratorio agudo, ya que es indispensable para mantener la oxigenación adecuada de los tejidos en los pacientes que presentan esta patología. Este tratamiento puede llevarse a cabo con dispositivos de bajo flujo, tales como las gafas nasales, la máscara facial simple o la máscara con bolsa reservorio. Sin embargo, estos dispositivos de bajo flujo solo pueden proporcionar un flujo de oxígeno máximo de 6-15 litros por minuto, lo cual puede ser insuficiente. Además, la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) no es predecible y depende de varios factores: el patrón respiratorio del paciente, el pico de flujo y el sistema utilizado. Con dispositivos de alto flujo, como la máscara Venturi, la FiO_2 es más predecible, siempre y cuando el flujo aportado supere la demanda de flujo del paciente. El siguiente escalón de la pirámide terapéutica es la terapia de alto flujo mediante cánulas nasales (TAFCN), que emerge recientemente como una alternativa a la oxigenoterapia convencional en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica secundaria a la infección por SARS-CoV-2. Esta terapia consiste en la aplicación de una mezcla de aire y oxígeno, caliente y humidificado, con una tasa de flujo que puede llegar a los 60 litros por minuto con una fracción inspiratoria de oxígeno de hasta el 100%, que puede ser administrado a través de cánulas nasales de diferentes tamaños o bien mediante conectores para cánulas de traqueotomía. Esta terapia puede proporcionar una presión positiva específica al final de la espiración que podría tener un potente efecto en la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica.¹³

El flujo de inicio de la terapia sugerido en el paciente adulto es de 40 – 60 litros por minuto, ya que se debe cubrir el pico de demanda ventilatoria inspiratoria (PDI) para alcanzar una FiO₂ estable. En pacientes COVID el PDI está, como mínimo, entre 30 – 40 litros por minuto.

Se han descrito numerosas ventajas de la TAFCN con respecto a la oxigenoterapia convencional. En primer lugar, favorece la reducción y lavado del espacio muerto orofaríngeo y el sistema de humidificación del aire mejora la función mucociliar y estimula la expectoración de secreciones. En segundo lugar, la OAF ofrece una mayor oxigenación del paciente al generar una presión positiva espiratoria (efecto PEEP), mejora el patrón respiratorio produciendo una disminución de la frecuencia respiratoria (FR) y disminuye el esfuerzo inspiratorio. En tercer lugar, suele ser mejor tolerado y ofrece un mayor confort, permitiendo la ingesta oral del paciente. Otras ventajas son el incremento del cociente entre la presión de oxígeno arterial [PaO₂] y la FiO₂, la generación de un efecto hemodinámico favorable en la insuficiencia cardiaca o la disminución de la presión de insuflación pulmonar, lo que conlleva un menor daño pulmonar autoinfligido.¹³

Actualmente, todavía existe controversia respecto a las indicaciones del soporte respiratorio no invasivo (SRNI) en el manejo terapéutico de la COVID-19 dado que la evidencia disponible respecto al papel de la TAFCN en el manejo del fallo respiratorio hipoxémico secundario al SARS-COV-2 es limitada.

Actualmente, las terapias respiratorias que definen el soporte respiratorio no invasivo son la TAFCN y la VMNI. Los criterios para iniciar este soporte en la IRA secundaria a COVID-19 serían los siguientes¹⁴:

Criterios clínicos:

- Disnea moderada-grave con signos de trabajo respiratorio y uso de musculatura accesoria o movimiento abdominal paradójico
- Taquipnea mayor de 30 rpm

Criterios gasométricos:

- PaO₂/FiO₂ < 200 o la necesidad de administrar una FiO₂ superior a 0,4 para conseguir una SpO₂ de al menos el 92%

- Fallo ventilatorio agudo ($\text{pH} < 7,35$ con $\text{PaCO}_2 < 45$ mmHg)

En aquellos pacientes que no cumplan ninguno de los criterios precedentes, inicialmente el tratamiento indicado sería la oxigenoterapia convencional.

Aunque es imprescindible individualizar la elección terapéutica de cada paciente, de forma global, podríamos distinguir tres escenarios¹⁴:

GRUPO 1: Pacientes sin patología respiratoria previa con insuficiencia respiratoria hipoxémica de novo, candidatos de UCI, en los que se pretende evitar la intubación orotraqueal (IOT). Aunque hay que tener en cuenta que no se debería retrasar el traslado a UCI y la IOT en los siguientes supuestos, ya que en estas situaciones se ha observado un incremento de mortalidad con el uso de SRNI si:

- $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100$
- Fallo multiorgánico (APACHE II > 20)
- Progresión del deterioro después de una hora de iniciar el tratamiento (Índice HACOR > 5)
- Progresión del fallo respiratorio con Índice ROX ($[\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2] / \text{Frecuencia respiratoria}$) < 3 , $< 3,5$ y < 4 a las 2, 6 y 12 horas respectivamente del inicio del tratamiento con SRNI
- Ausencia de equipo experto con monitorización continua

En aquellos pacientes que no cumplieran los criterios previos, la TAFCN sería la modalidad de primera elección para tratar la IRA de novo, mientras que la VMNI se sitúa como segunda opción en caso de respuesta insuficiente y sin criterios inmediatos de VMI.

GRUPO 2: Pacientes con fallo hipoxémico moderado sin indicación de IOT y con techo terapéutico en el SRNI. En estos casos la indicación siempre debe ser consensuada con el paciente y su familia, estableciendo los objetivos y delimitando el techo terapéutico del tratamiento. Al igual que en el grupo 1, se recomienda iniciar el tratamiento con TAFCN antes que con VMNI. Para su utilización, se recomienda seguir las siguientes consideraciones:

- Titular la FiO_2 para conseguir una SpO_2 objetivo en torno al 95%

- En caso de usar TAFCN, utilizar flujos superiores a 50 litros e iniciar, si es posible, con 60 litros

GRUPO 3: Pacientes con exacerbación grave de la EPOC con fallo respiratorio hipercápnico agudo o agudizado. Estaría indicado realizar una prueba terapéutica con SRNI, especialmente con VMNI. La TAFCN también puede ser útil en estos pacientes en el caso de no tolerancia a la VMNI o para los descansos de la VMNI.

En resumen, serían candidatos a estas técnicas pacientes con criterios clínicos y fisiológicos de un SDRA.

El síndrome de distrés respiratorio agudo es un tipo de daño pulmonar inflamatorio agudo y difuso que tiene como consecuencia el incremento de la permeabilidad vascular pulmonar y la disminución del tejido pulmonar aireado. La presentación clínica incluye hipoxemia, alteraciones radiológicas bilaterales, incremento del espacio muerto fisiológico y una disminución de la distensibilidad pulmonar¹⁵. En 2012, un equipo internacional de expertos en Berlín revisó la definición de este cuadro respiratorio, con el fin de aumentar la capacidad predictiva de la mortalidad¹⁶:

Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation ^b	
Mild	200 mm Hg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥5 cm H ₂ O ^c
Moderate	100 mm Hg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O
Severe	PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O
Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; FIO ₂ , fraction of inspired oxygen; PaO ₂ , partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.	
^a Chest radiograph or computed tomography scan.	
^b If altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: [PaO ₂ /FIO ₂ × (barometric pressure/760)].	
^c This may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.	
Imagen 1. Definición de Berlín (2012) del síndrome de distrés respiratorio agudo¹⁶	

Es decir, se trata de pacientes semicríticos con riesgo de complicaciones graves, en los que el retraso de instauración de la IOT, en caso de estar indicada, se ha relacionado con un peor pronóstico. De hecho, en un estudio observacional retrospectivo de pacientes que recibieron oxigenoterapia alto flujo con cánulas nasales, los resultados mostraron que una intubación temprana tras el fracaso de la OAF se asocia a una menor mortalidad en UCI y, además, a un mayor éxito en la extubación¹⁷. Es decir, un retraso en la instauración de la IOT tras el fracaso de la TAFCN puede desencadenar peores resultados clínicos en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

Se desconoce cuál es el modo óptimo de aporte respiratorio a través de la oxigenoterapia alto flujo. No obstante, la Sociedad de Medicina Intensiva recomienda la TAFCN por encima de la VMNI para el fallo respiratorio hipoxémico agudo por SARS-COV-2, aunque, debido a la escasa evidencia científica existente en cuanto a la COVID-19, esta afirmación se basa en una extrapolación de la evidencia disponible en otros cuadros respiratorios críticos¹⁸.

Al inicio de la pandemia, las guías favorecían la intubación orotraqueal precoz debido a la preocupación por la transmisión del SARS-COV-2 a través de los aerosoles de la TAFCN o la VMNI. Sin embargo, conforme la pandemia ha evolucionado y la experiencia clínica ha aumentado, se ha prestado más atención a las estrategias de apoyo respiratorio no invasivas al inicio de la enfermedad¹⁸. Una publicación reciente sugiere que la oxigenoterapia alto flujo, comparada con el oxígeno convencional, podría reducir la necesidad de ventilación mecánica invasiva en estos pacientes¹⁹. No obstante, como ya se ha comentado, retrasar la intubación en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) podría asociarse a peores resultados²⁰. Por ello, identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de fracaso podría ser especialmente útil a la hora de elegir el manejo más adecuado de manera individualizada.

Durante la pandemia de la COVID-19, numerosos estudios han evaluado la eficacia del índice ROX como factor predictivo del fracaso de la terapia de oxígeno alto flujo con cánulas nasales y, por lo tanto, de la necesidad de intubación²¹⁻²⁴. Roca et al. publicó el primer estudio sobre la utilidad de este índice en pacientes con neumonía en tratamiento con OAF en una unidad de cuidados intensivos²⁵.

Un índice ROX $\geq 4,88$ a las 2, 6 y 12 horas es un buen predictor de que el paciente no necesitará IOT, mientras que entre 3,85 – 4,87 requiere monitorización estrecha y si es $< 3,85$ predice un alto riesgo de necesidad de intubación o fracaso terapéutico¹⁴.

La utilidad del índice ROX para predecir el fracaso de la terapia con OAF en pacientes con COVID-19 es fundamental para evitar la demora en la intubación y, en consecuencia, para reducir la tasa de mortalidad, sobre todo en aquellas áreas sanitarias con recursos limitados, en las que el número de dispositivos de ventilación es reducido y la decisión de recurrir a ellos o trasladar al paciente a una unidad de cuidados intensivos no puede demorarse. Además, como las variables necesarias para calcular este índice son fáciles de obtener, incluso en estos centros sanitarios su determinación puede ser útil para que los facultativos identifiquen anticipadamente a aquellos pacientes con una alta probabilidad de éxito, así como a aquellos en los que es importante no demorar la escalada terapéutica.

Por último, es importante destacar que estos pacientes precisan de una estrecha vigilancia con monitorización y, a poder ser, con sistema de videovigilancia ya que puede interrumpirse el soporte de oxígeno por desconexiones, vaciado de las cámaras humidificadoras, obstrucción de las cánulas por secreciones, mal posicionamiento o simplemente por agitación del paciente¹⁴.

4. OBJETIVOS

El objetivo primario será explorar los factores clínicos que predicen el fracaso terapéutico de la oxigenoterapia alto flujo con cánulas nasales en pacientes con diagnóstico de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda por SARS-CoV-2 ingresados en un entorno de cuidados no intensivos.

Como objetivos secundarios nos interesa:

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda que han sido subsidiarios de la terapia de OAF con cánulas nasales en un entorno de cuidados no intensivos

- Explorar y comparar los factores clínicos y analíticos al ingreso que podrían relacionarse con el desarrollo de tromboembolismo pulmonar entre pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 y TEP y pacientes con infección por SARS-CoV-2 en los que se ha descartado la presencia de TEP

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Tras la obtención del permiso necesario para la revisión de historias clínicas por parte del Servicio de Dirección del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, se presentó el proyecto de investigación al CEICA (Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad autónoma de Aragón). Una vez aprobado, se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de cohortes de los pacientes adultos ingresados en la planta de hospitalización del servicio de Neumología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa entre el 1 de julio de 2020 y el 28 de febrero de 2021 subsidiarios de tratamiento con oxigenoterapia alto flujo debido a neumonía por SARS-CoV-2 y con obtención de todas las variables por medio de su historia clínica electrónica.

Todos los pacientes incluidos en este estudio presentaron infección respiratoria por SARS-CoV-2 durante su estancia hospitalaria, confirmada por la prueba de laboratorio correspondiente, ya fuera a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o a través de un test rápido de antígenos de una muestra nasofaríngea.

Además, todos ellos presentaron en algún momento fallo hipoxémico respiratorio agudo de grado moderado a severo, requiriendo terapia de alto flujo por cánulas nasales (TAFCN) a lo largo del ingreso.

Los pacientes de la muestra de este estudio fueron atendidos en el servicio de Neumología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, que disponía de 6 habitaciones con monitorización centralizada y cuatro con monitor portátil no centralizado y cámara de video-vigilancia que era posible visualizar desde el control de enfermería. Al inicio de la pandemia se estableció que las necesidades de equipos de alto

flujo deberían estar entre el 5 y el 10% de pacientes ingresados por COVID, porcentaje que se correspondía con aquellos pacientes infectados por SARS-CoV-2 que, según los datos aportados por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE), desarrollaban síndrome de distrés respiratorio agudo (4.8%)⁶.

El dispositivo empleado en este estudio para administrar la terapia de alto flujo fue el AIRVO 2²⁶. Este dispositivo permitía modificar fundamentalmente tres parámetros:

- **Temperatura:** Existen tres ajustes de temperatura (31, 34 y 37°C) que favorecen la comodidad y distensibilidad
- **Flujo:** Proporciona una amplia gama de flujos, desde 10-60 L/min para pacientes adultos como de 2-25 L/min para pacientes pediátricos
- **Fracción inspirada de oxígeno:** Se controla mediante el caudalímetro, pudiendo variar entre 21% (aire ambiente) hasta un 100%.

Para su adecuado manejo, debe disponerse de una serie de recursos:

- Interfaz nasal: Se trata de unas cánulas nasales contorneadas según la morfología facial del paciente, disponibles en talla mediana y grande.
- Oxígeno suplementario: El oxígeno puede suministrarse desde un dispositivo de pared o una botella.
- Tubuladura respiratoria calentada con cables calefactores que no requiere sondas de temperatura ni adaptadores externos
- Cámara de agua para humidificación



La TAFCN se mantuvo de manera indefinida cuando los parámetros de oxigenación y ventilación eran adecuados y solo se retiró en caso de disminución de las necesidades del paciente. La fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) se ajustó para alcanzar saturaciones superiores al 94%. La temperatura inicial del flujo de aire se estableció en 34°C, pudiendo oscilar entre 31°C y 37°C en función de la comodidad del paciente. La decisión de traslado de un paciente a la UCI siempre fue tomada por el equipo multidisciplinar responsable de dicho paciente, incluyendo neumólogos, internistas y facultativos de medicina intensiva.

La recogida de datos se realizó respetando la confidencialidad de cada individuo utilizando únicamente la información necesaria para el proyecto de investigación. Se generó una base de datos anonimizada, que se guardó en formato digital SPSS en un ordenador del servicio de Neumología, al que solo ha tenido acceso el personal implicado en el proyecto y protegida mediante una clave que únicamente los investigadores conocen.

Como se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, no vimos la necesidad de incluir consentimiento informado para revisar la información cada uno de los pacientes. Asimismo, el estudio tampoco precisó financiación ni ha interferido en modo alguno con la actividad asistencial diaria del servicio de Neumología.

Los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión y no presentar ningún criterio de exclusión.

5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos con una edad ≥ 18 años
- Diagnóstico de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda definida por una ratio entre la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) en relación con la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) ≤ 300 mmHg; así como la presencia de signos de distrés respiratorio (taquipnea, mala mecánica ventilatoria)
- Indicación de OAF con gafas nasales en los 14 primeros días de ingreso hospitalario siguiendo las directrices clínicas nacionales e internacionales sobre el manejo de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda
- El inicio de OAF con gafas nasales se realiza en habitación monitorizada de cuidados intermedios, pero fuera de las unidades de cuidados intensivos

5.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Inestabilidad hemodinámica (hipotensión con una presión arterial media < 60 mmHg a pesar de tratamiento vasoactivo y adecuado balance hídrico)
- Traqueostomía
- Presencia de neumotórax
- Antecedentes de trauma nasal o alteraciones importantes del tabique nasal

5.4 VARIABLES ANALIZADAS

Las variables epidemiológicas, demográficas, clínicas, bioquímicas y terapéuticas de los pacientes incluidos en el estudio fueron capturadas accediendo a su historia clínica electrónica de manera retrospectiva. Las variables analizadas fueron:

<p>Variables sociodemográficas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad ▪ Sexo
<p>Comorbilidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertensión arterial ▪ Diabetes mellitus ▪ Obesidad ▪ Patología respiratoria ▪ Patología neurológica ▪ Patología neoplásica
<p>Datos previos al ingreso:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Síntomas: tos, fiebre, disnea, dolor torácico, mialgias, astenia, anosmia, ageusia o diarrea ▪ Días con síntomas antes del ingreso
<p>Patrón radiológico en el momento del ingreso</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Afectación unilateral / bilateral
<p>Analítica sanguínea en el momento del ingreso: Ferritina, PCR, LDH, Leucocitos, Linfocitos, ALT, Dímero-D, IL-6 y ADE</p>
<p>Parámetros relacionados con la terapia de OAF:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gasometría arterial inicial ▪ SpO2 inicial ▪ Días de ingreso antes de iniciar terapia con OAF ▪ Días con síntomas antes del inicio de tratamiento con OAF ▪ Días de tratamiento con OAF ▪ Días de estancia hospitalaria hasta alta hospitalaria, ingreso en UCI o éxitus ▪ Fracaso de tratamiento: necesidad de VMNI, IOT, ingreso en UCI o éxitus
<p>Tratamiento recibido durante el ingreso hospitalario: Corticoterapia, Anticoagulación, Plasma y Remdesivir</p>

5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de la investigación y estadística se utilizó el programa SPSS (versión 25). Las variables fueron descritas utilizando medidas descriptivas como la media (DE), la mediana (P₂₅ -P₇₅), la moda, la desviación típica, la varianza y el error estándar de la media, según la normalidad en la distribución de los datos, analizada mediante test de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se presentan como n (%).

Para analizar los posibles factores clínicos que se asociaron al fracaso de la oxigenoterapia alto flujo se aplicó un modelo de regresión logística múltiple, usando la variable 'OAF fracaso' como variable resultado y las variables sociodemográficas, antecedentes clínicos, variables clínicas al ingreso y al inicio de tratamiento de OAF con cánulas nasales como variables predictoras. Para construir el modelo, se utilizó el procedimiento de *Stepwise regression* con una aproximación *backward selection* que implica introducir todas las variables predictoras en el modelo e ir eliminando una a una según la significación estadística que presenten. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

Al tratarse de un estudio de cohortes retrospectivo, se ha llevado a cabo la extracción y recopilación de la información de la práctica clínica habitual registrada en la Historia Clínica Electrónica de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. La recogida de datos ha sido realizada por varios miembros del equipo del servicio de Neumología, entre ellos la autora principal de este estudio.

La recogida de datos se ha realizado respetando la confidencialidad de cada individuo, utilizando únicamente la información necesaria para el estudio de investigación. Se ha creado una base de datos anonimizada, sin los nombres ni los números de historia clínica del paciente, asignando a cada paciente un número de manera correlativa al incluirlos en la base. Dicha base se ha guardado en formato SPSS digital en un ordenador del servicio de Neumología, al que solo tiene acceso el servicio de Neumología y que está protegida

mediante una clave que únicamente los investigadores conocen. No serán utilizados los datos por ninguna persona ajena al estudio ni serán extraídos de ese ordenador.

Dada la fragilidad de los pacientes afectados de infección por SARS-CoV-2 que requieren oxigenoterapia alto flujo, la situación epidemiológica actual y tratándose de un estudio de cohortes retrospectivo, se ha considerado prudente no incluir consentimiento informado para revisar electrónicamente las historias clínicas de cada uno de los pacientes. Asimismo, este estudio tampoco ha precisado financiación ni ha interferido en modo alguno con la actividad asistencial diaria del servicio.

Este estudio pretende estudiar aquellos factores que predicen el fracaso de la oxigenoterapia alto flujo en la infección por SARS-CoV-2. Teniendo en cuenta la situación de pandemia global actual, esperamos que los resultados obtenidos sean de utilidad para mejorar la calidad y eficacia de la labor asistencial en el servicio de Neumología.

Previo a la redacción de este informe, se ha solicitado autorización a la dirección del centro para acceder a las historias clínicas con fines de investigación y este permiso ha sido concedido.

6. RESULTADOS

A continuación, se exponen los resultados del trabajo de investigación realizado. Se dividen los resultados en 3 apartados diferentes:

1. Resultados del estudio descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda por SARS-CoV-2 que han sido subsidiarios de la terapia de OAF con cánulas nasales en un entorno de cuidados no intensivos
2. Resultados del análisis estadístico para explorar los factores clínicos que predicen el fracaso terapéutico del OAF con cánulas nasales en pacientes con diagnóstico de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda por SARS-CoV-2 e ingresados en un entorno de cuidados no intensivos

3. Resultados del análisis estadístico para comparar factores clínicos y analíticos al ingreso que podrían relacionarse con el desarrollo de tromboembolismo pulmonar entre pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 y TEP y pacientes con infección por SARS-CoV-2 en los que se ha descartado la presencia de TEP.

Estos resultados serán comentados posteriormente en el apartado discusión. Todas las tablas y gráficos son de elaboración propia.

6.1 RESULTADO ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA COHORTE

Se describen en el estudio diferentes variables de la cohorte. Se comienza la descripción con las variables cuantitativas: edad, días de síntomas previos al ingreso, número de comorbilidades previas, estancia media, días de síntomas antes de instaurar tratamiento con OAF, días totales de tratamiento con OAF, parámetros analíticos y parámetros relacionados con la terapia de OAF.

La edad media de los pacientes es de 68 ± 11 años, mientras que la mediana es de 69 y la moda de 76. En cuanto a los días de síntomas previos al ingreso, debemos destacar que la media se encuentra en 7, la mediana en 6 y la moda en 3. Respecto al número de comorbilidades, en el estudio se obtiene una media y mediana de 2 y una moda de 1 [Tabla I].

Si nos fijamos en los parámetros analíticos, comprobamos que la media de los reactantes de fase aguda es compatible con una elevación de dichos marcadores, siendo éste un hallazgo habitual en los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Del mismo modo, la media de linfocitos es de 783.76, correspondiendo con la linfopenia típica que aparece en dicha enfermedad [Tabla II].

En cuanto a la estancia total del ingreso, la media se eleva a 29 días, la mediana a 22 y la moda a 14. Asimismo, podemos distinguir diferentes variables temporales, destacando que la media de días totales de tratamiento con OAF es de 5, mientras que la media y

mediana de días que los pacientes presentan síntomas hasta el comienzo de la terapia con OAF es de 9 [Tabla I].

Es importante destacar que, dentro de los parámetros que nos permiten ajustar la terapia con oxígeno alto flujo, se encuentra la gasometría arterial previa al inicio de dicha terapia. No obstante, el estudio se encuentra limitado a este respecto, ya que, aproximadamente en la mitad de los pacientes de la muestra, no se solicitó gasometría previa, ya fuera por necesidad urgente de iniciar la terapia debido a la situación clínica y hemodinámica del paciente o bien por desconocimiento de la necesidad de dicha prueba [Tabla III].

	MEDIA	MEDIANA	MODA	DESVIACIÓN TÍPICA
EDAD	67,9	69	76	11,29
Nº COMORBILIDADES PREVIAS	1,9	2	1	1,26
DÍAS SÍNTOMAS PRE-INGRESO	6,9	6	3	5,87
ESTANCIA MEDIA	29,25	22	14	24,4
DÍAS DE SÍNTOMAS PRE-OAF	9,48	9	8	6,8
DURACIÓN OAF	4,51	3	1	4,04

Tabla I. Variables cuantitativas (edad, comorbilidades previas, días de síntomas antes del ingreso, días totales de ingreso, días de síntomas antes del tratamiento con OAF, días de tratamiento con OAF)

PARÁMETROS ANALÍTICOS	MEDIA	MEDIANA	MODA	DESVIACIÓN TÍPICA
FERRITINA	1057,75	859	778	918,6
PROTEÍNA C REACTIVA	136,19	129,5	350	85,36
LDH	404,83	383,5	387	142,35
LEUCOCITOS	9304,47	7250	6600	17779,42
LINFOCITOS	783,76	700	700	471,27
ALT	41,78	30	18	57,47
DIMERO-D	2727,25	931,5	215	7345,15
INTERLEUQUINA 6	55,35	50	50	158,48
ADE	29,29	14	13	41,51

Tabla II. Variables cuantitativas. Parámetros analíticos (Ferritina, PCR, LDH, Leucocitos, Linfocitos, ALT, Dímero-D, IL-6 y ADE)

<i>PARÁMETROS DEL OAF</i>	MEDIA	MEDIANA	MODA	DESVIACIÓN TÍPICA
<i>FiO2 INICIAL</i>	90,6	95	100	11,93
<i>SAT O2 CONSEGUIDA</i>	94	94	94	3,77
<i>GASOMETRÍA ARTERIAL INICIAL</i>				
<i>PH</i>	7,43	7,44	7,44	0,04
<i>PaO2</i>	67,8	62,5	62	23,4
<i>PaCO2</i>	35	34	33	5,92
<i>BICARBONATO</i>	32	23	21	42,6
<i>LACTATO</i>	4	1,9	1	6,38
<i>PaFI</i>	139,4	114	89	75

Tabla III. Variables cuantitativas. Parámetros del OAF (FiO2 inicial, Sat O2 conseguida y valores de gasometría arterial previa al inicio del OAF)

Una vez vistas las variables cuantitativas, se describirán las cualitativas.

De los 175 pacientes incluidos en el estudio, 108 (62%) fueron varones. Con respecto a las comorbilidades, 152 pacientes tenían comorbilidades previas (87%). Dentro de los factores de riesgo cardiovascular, 97 (64%) tenían hipertensión arterial, 85 (56%) presentaban obesidad y 58 (38%) estaban diagnosticados de diabetes mellitus. En la tabla de datos se especifica más detalladamente las diferentes combinaciones posibles de estas comorbilidades. Además, 54 pacientes (36%) padecían una patología neumológica previamente conocida, siendo la más frecuente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (31%), seguida por el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (20%). Únicamente 20 pacientes (13%) tenían antecedente de neoplasia y 19 (12%) presentaban antecedentes de patología neurológica [Tabla IV].

Respecto a la clínica manifestada por los pacientes de la muestra, el síntoma más frecuente fue la fiebre (81%), seguido por la disnea (76%) y, por último, la tos (66%). Otros síntomas menos frecuentes fueron la presencia de mialgias o astenia generalizada (61%), el dolor torácico (7%), la expectoración (16%), la diarrea (23%) o el desarrollo de anosmia (12%) o ageusia (14%) [Tabla V].

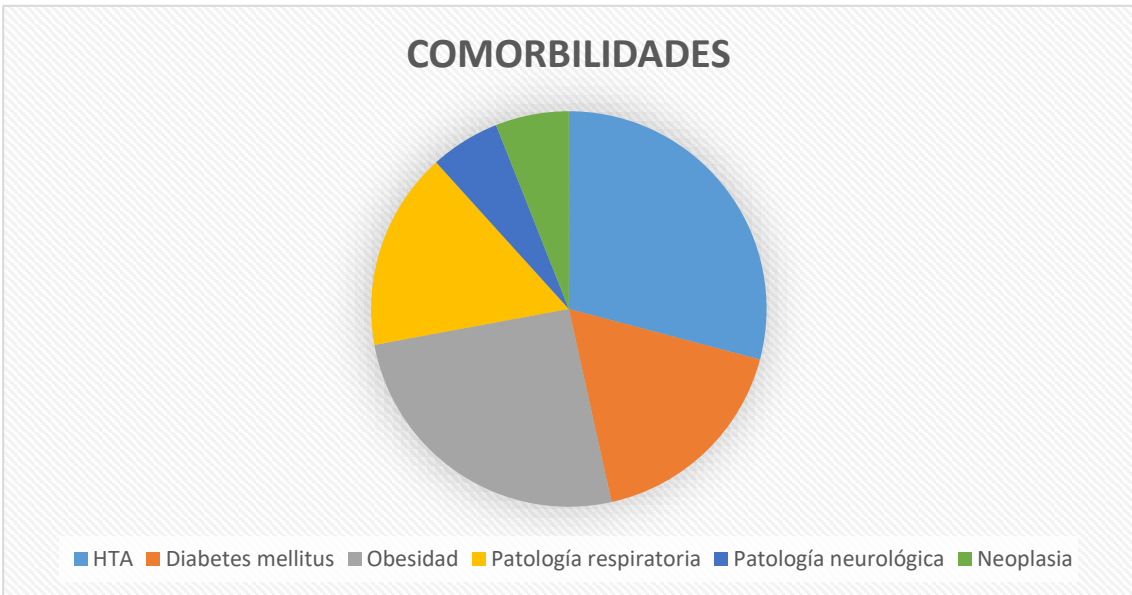
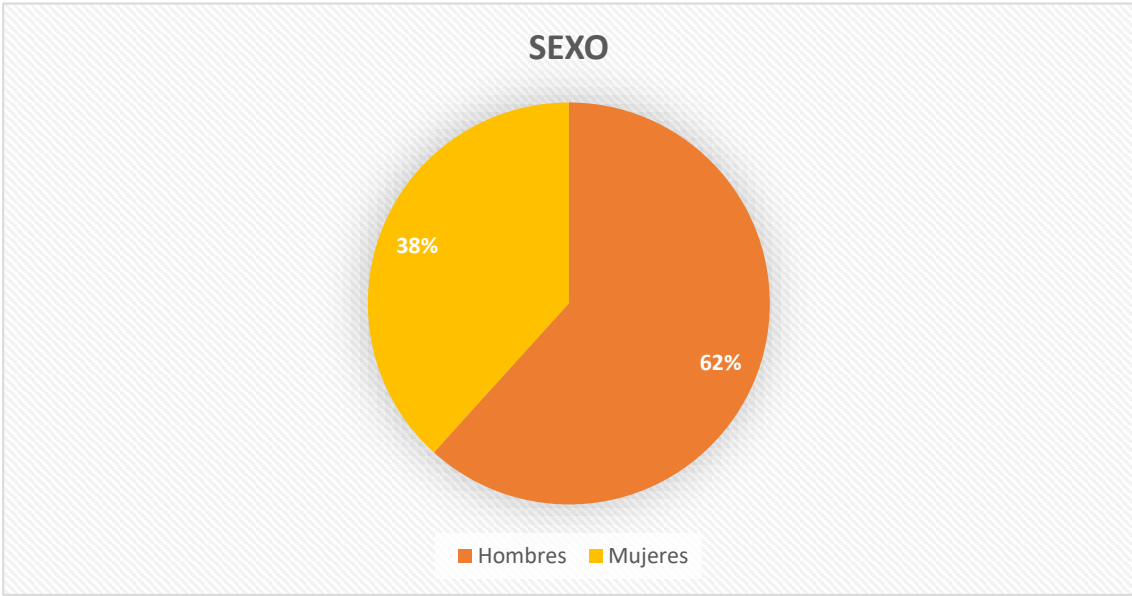
A nivel radiológico, 140 pacientes (80%) presentaron infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax solicitada en el momento del ingreso, mientras que solo 35 (20%) presentaron una afectación radiológica unilateral [Tabla VI]. El patrón radiológico más frecuentemente encontrado fue la consolidación neumónica, hallado en 36 de los 54 pacientes de la muestra (67%) a los que se les solicitó TAC torácico durante el ingreso, siendo el según patrón radiológico más frecuente la presencia de vidrio deslustrado (54%).

También se analizó el tratamiento que recibieron los pacientes recogidos en la muestra. Un total de 171 pacientes (98%) recibieron tratamiento con corticoides, siendo el más frecuentemente empleado la dexametasona (95%), 105 pacientes (60%) recibieron tratamiento con remdesivir, 86 (49%) plasma y 169 (97%) heparina de bajo peso molecular [Tabla VII].

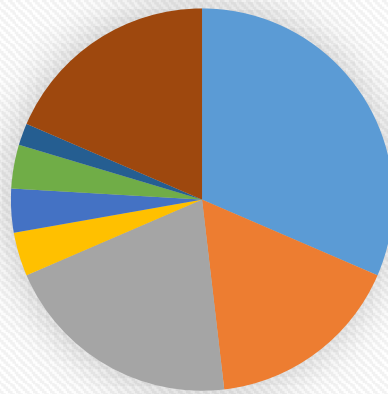
Del total de la muestra, 120 (69%) cumplieron criterios de fracaso para la terapia con OAF. Dentro de la definición de fracaso, se incluyó tanto el éxito, que se produjo en un total de 74 pacientes (42%), como el ingreso en UCI, produciéndose éste en 101 pacientes (58%), de los cuales 90 (89%) requirieron intubación orotraqueal [Tabla VIII].

Tabla IV. Datos sociodemográficos	
Demográficos	n= 175
Sexo (H)	108 (61.7%)
Comorbilidades	152 (87%)
Factores de riesgo cardiovascular	
HTA	97 (55.4%)
Obesidad	85 (48.6%)
Diabetes mellitus	58 (33.1%)
Patología respiratoria	
EPOC	17 (9.7%)
Asma	9 (5.1%)
SAHS	11 (6.3%)
Bronquiectasias	2 (1.1%)
TEP	2 (1.1%)
Asbestosis	2 (1.1%)

Histiocitosis X	1 (0.6%)
Otros	10 (5.7%)
Patología neurológica	19 (10.9%)
Neoplasia	20 (11.4%)



Patología respiratoria

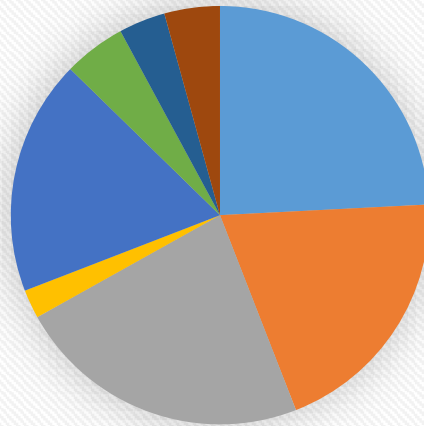


■ EPOC ■ Asma ■ SAHS ■ Bronquiectasias ■ TEP ■ Asbestosis ■ Histiocitosis X ■ Otros ■

Tabla V. Datos clínicos

n= 175	
Síntomas	
Fiebre	141 (80.6%)
Tos	116 (66.3%)
Disnea	133 (76%)
Dolor torácico	13 (7.4%)
Mialgias/Astenia	106 (60.6%)
Expectoración	28 (16%)
Anosmia	21 (12%)
Ageusia	25 (14.3%)
Diarrea	41 (23.4%)

SÍNTOMAS

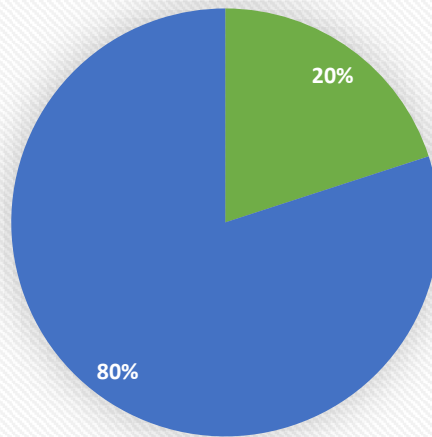


■ Fiebre ■ Tos ■ Disnea ■ Dolor torácico ■ Mialgias/Astenia
■ Expectorcación ■ Anosmia ■ Ageusia ■ Diarrea

Tabla VI. Datos radiológicos

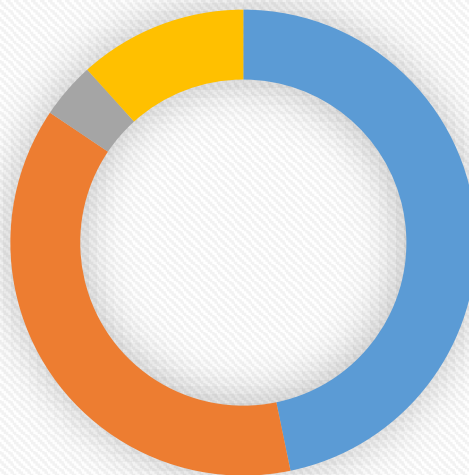
n= 175	
Afectación radiológica	
Unilateral	35 (20%)
Bilateral	140 (80%)
Patrón radiológico	
Consolidación neumónica	36 (20.5%)
Vidrio deslustrado	29 (16.5%)
Fibrosis pulmonar	3 (1.7%)
Tromboembolismo pulmonar	15 (8.5%)

AFECCIÓN RADIOLÓGICA



■ Unilateral ■ Bilateral

PATRÓN RADIOLÓGICO



■ Consolidación ■ Vidrio deslustrado ■ Fibrosis pulmonar ■ TEP

Tabla VII. Datos terapéuticos

n= 175	
Tratamiento recibido	
Remdesivir	105 (60%)
Plasma	86 (50%)
Corticoides	171 (98%)
HBPM	169 (97%)

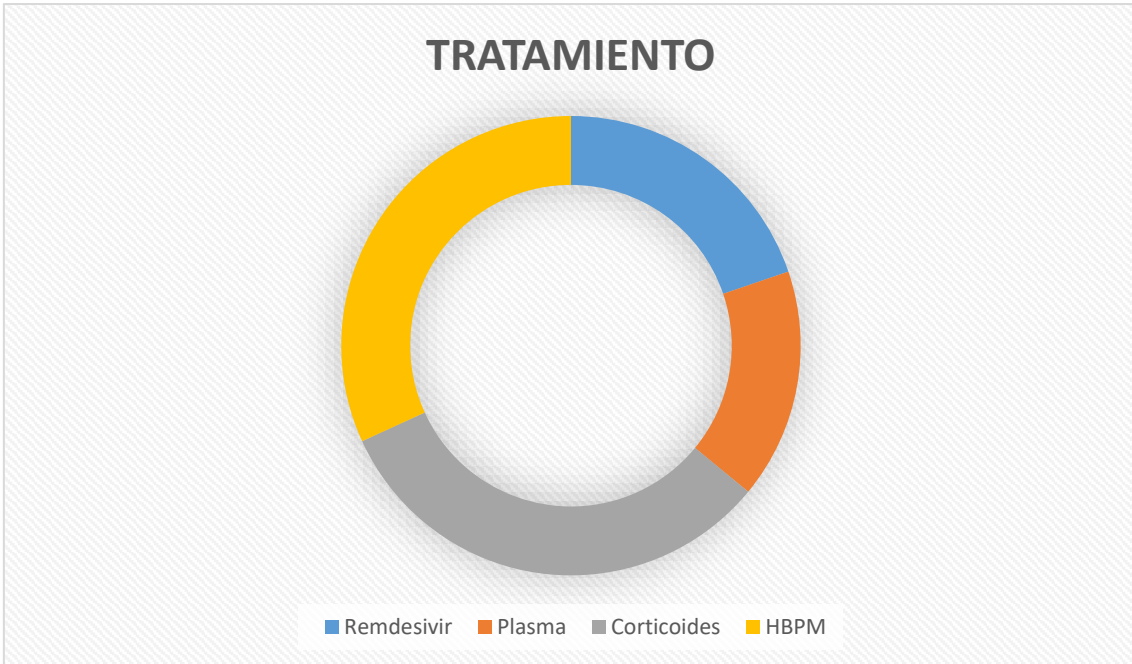
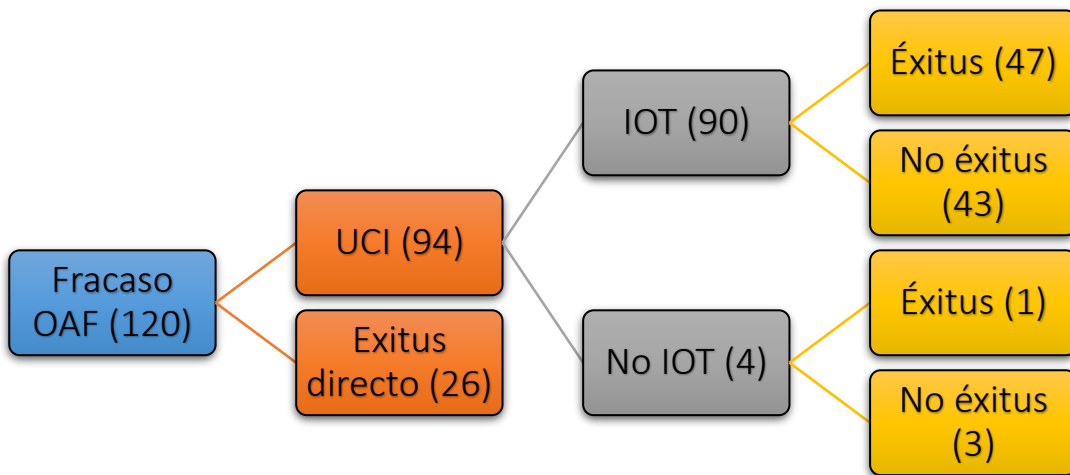


Tabla VIII. Desenlace

	n= 175
Fracaso OAF (IOT/Éxito)	120 (69%)
Ingreso en UCI	94 (53.7%)
IOT y éxito	47 (50%)
IOT sin éxito	43 (45.7%)
No IOT y éxito	1 (1.06%)
No IOT sin éxito	3 (3.19%)
Éxito letal sin UCI	26 (21.6%)
Total de éxito letal	74 (42.28%)



6.2 RESULTADO ANÁLISIS PREDICTIVO DEL FRACASO DEL OAF

Con las variables obtenidas realizamos un análisis estadístico para generar las ecuaciones de predicción mediante un modelo de regresión logística múltiple para ver qué factores predicen el fracaso de la terapia con oxígeno alto flujo mediante cánulas nasales, entendiendo como fracaso el ingreso del paciente en una unidad de cuidados intensivos o bien el fallecimiento del paciente.

Según los datos obtenidos, la probabilidad de fracaso de la terapia con oxigenoterapia alto flujo es mayor en personas con mayor edad (OR=0.933; [0.902-0.965]), así como en personas con obesidad (OR=2.355; [1.108-5.004]) y en aquellos pacientes con requerimiento precoz de OAF tras el inicio de los síntomas (OR=1.099; [1.009-1.196]).

Por el contrario, no se halló relación predictiva entre comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes o la presencia de patología neumológica y el fracaso de la terapia con oxigenoterapia alto flujo. Asimismo, tampoco existe relación estadísticamente significativa con el número de síntomas presentes en el momento del ingreso [Tabla IX].

Es importante destacar que, en algunos estudios, se señala la relación predictiva entre parámetros directamente relacionados con la oxigenoterapia alto flujo, como la PaFi, y el fracaso de la oxigenoterapia alto flujo. No obstante, este estudio pretendía evidenciar que también existe relación entre el fracaso de dicha terapia y determinados parámetros clínicos de los pacientes, así como variables temporales.

	p	OR	I.C. 95% PARA EXP (B)	
			Inferior	Superior
EDAD	< 0.001	0.933	0.902	0.965
OBESIDAD	0.026	2.355	1.108	5.004
HTA	0.544	0.783	0.356	1.724
DIABETES	0.731	0.867	0.382	1.963
ANTECEDENTE NEUMOLÓGICO	0.751	0.881	0.403	1.925
Nº SÍNTOMAS AL INGRESO	0.219	0.853	0.662	1.099
Nº DÍAS CON SÍNTOMAS ANTES DE OAF	0.030	1.099	1.009	1.196

Tabla IX. Resultados del análisis predictivo del fracaso de OAF.

6.3 RESULTADO ANÁLISIS COMPARATIVO TEP/NO TEP

En este caso, se realizó un estudio analítico de casos y controles, extrayendo del total de la muestra 30 pacientes con infección por SARS-CoV-2. De estos 30 pacientes, se incluyeron en el grupo casos aquellos pacientes con diagnóstico de TEP confirmado mediante Angio-TAC durante el ingreso y se emparejaron (1:1) con un grupo control de pacientes con variables sociodemográficas (edad y sexo), analíticas (dímero D) y gravedad (insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica durante el ingreso) similares, pero en los que se descartó la presencia de TEP durante el ingreso. Se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para las comparaciones inter-grupo de variables cuantitativas y la prueba Chi-cuadrado para las comparaciones inter-grupo de variables cualitativas. Se estableció un valor de $p < 0.05$ estadísticamente significativo.

Del total de los 15 pacientes seleccionados en el grupo de casos, 10 pacientes fueron hombres (67%) y 13 pacientes presentaron al menos una comorbilidad (87%), siendo la más frecuente la hipertensión arterial (40%), seguida por la obesidad (20%) y la diabetes mellitus (13%). Respecto a la estancia hospitalaria, 10 pacientes permanecieron al menos 15 días ingresados (67%). En la analítica al ingreso, 11 pacientes presentaron linfopenia y niveles elevados de ferritina (73%), mientras que la totalidad del grupo de casos presentó elevación de proteína C reactiva (100%). No se observaron diferencias estadísticamente

significativas entre ambos grupos con relación a parámetros analíticos (ferritina, proteína C reactiva, linfocitos), comorbilidades ni días totales de ingreso [Tabla X].

	Total (n=30)	Control (n=15)	Casos (n=15)	p-valor
NÚMERO DE COMORBILIDADES	1.5 ± 0.9	1.7 ± 0.9	1.4 ± 0.8	0.56
HIPERTENSIÓN	14 (47%)	8 (53%)	6 (40%)	0.46
DIABETES MELLITUS	7 (23%)	5 (33%)	2 (13%)	0.20
OBESIDAD	8 (27%)	5 (33%)	3 (20%)	0.41
DÍAS TOTALES DE INGRESO	28 ± 19	31 ± 23	24 ± 15	0.37
LINFOCITOS	782 ± 350	793 ± 371	771 ± 340	0.87
FERRITINA	992 ± 836	1027 ± 938	959 ± 751	0.97
PROTEÍNA C REACTIVA	136 ± 96	167 ± 96	105 ± 89	0.05

Tabla X. Resultados del análisis comparativo TEP/No TEP

7. DISCUSIÓN

Se presenta la discusión de los resultados obtenidos en el estudio de la cohorte. Consideramos que no sería conveniente establecer una comparación entre el estudio descriptivo de la cohorte y los datos proporcionados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Esto se debe fundamentalmente a que hay que tener en cuenta que los pacientes incluidos en nuestro estudio presentan habitualmente criterios de gravedad por los que han requerido ser hospitalizados y atendidos en una unidad de cuidadores respiratorios intermedios. Por ello, estimamos más oportuno cotejar los datos obtenidos en este estudio con aquellos proporcionados por un estudio con una muestra de características similares, formada por pacientes ingresados igualmente en la UCRI de un hospital de Barcelona²⁷. Los datos aportados en primer lugar en cada comparación siempre se corresponderán con nuestro estudio. Se pueden visualizar todos los resultados y gráficas de este estudio en el apartado 6. Resultados.

La edad media de los pacientes en ambos estudios es muy similar (68 años frente a 65), es decir, nos encontramos ante una cohorte con una población predominantemente envejecida, lo cual puede influir en variables como el número de comorbilidades, dado que éstas aumentan habitualmente conforme la población envejece, o, de igual forma, en la probabilidad de supervivencia. Además, como ya se ha señalado, la edad supone un factor predictivo de fracaso de la oxigenoterapia alto flujo.

Asimismo, la distribución por sexos es semejante (62% de varones frente a un 68%). En ambos estudios predomina el sexo masculino, lo que se corresponde con el hecho de que, según la información notificada a la RENAVE²⁸, los hombres presentan un mayor porcentaje de hospitalización y de ingreso en UCI que las mujeres, concretamente un 7.7% y un 12% respectivamente.

Respecto a las comorbilidades asociadas a la enfermedad, destaca una clara superioridad de la prevalencia de la hipertensión arterial en ambos estudios, con un 55.4% frente a un 50.2%. La prevalencia de diabetes es igualmente similar en ambos estudios, mientras que la obesidad es claramente más frecuente entre los pacientes de nuestra muestra (48.6% vs 24.9%). A nivel de patología respiratoria, tanto la prevalencia de asma como de SAHS es muy similar en ambos estudios (5.1% vs 5.5% y 6.3% vs 5.9% respectivamente), siendo ligeramente superior en cuanto a la EPOC en nuestra muestra (9.7% frente a 6.7%).

En relación a la sintomatología, los datos de nuestra muestra se correlacionan con bastante precisión con los aportados por el estudio comparativo, de tal manera que el síntoma más frecuente en ambas muestras es la fiebre (80.6% vs 83.4%), seguida por la disnea y la tos (76% vs 58.9% y 66.3% vs 74.7%) y, en último lugar, por la presencia de mialgias (60.6% vs 28.1%).

Respecto a la necesidad de ingreso en UCI y la mortalidad, observamos que las cifras son considerablemente superiores en nuestra muestra, de tal manera que, en el estudio comparativo, el 36.3% del total de paciente requirió ingreso en UCI, de los cuales un 24% presentó éxitus, frente a un 53.7% y un 51% de nuestra muestra respectivamente. Si nos fijamos en el total de fallecimientos, tanto en la UCI como en la UCRI, fue de un 42.8% frente a un 31.6%.

Si nos fijamos en las variables temporales, la media de los días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta el comienzo del ingreso es de 8, asemejándose con el resultado de nuestro estudio (media de 7 días). Por otro lado, debemos hacer especial hincapié en el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo que requiere el inicio de la oxigenoterapia alto flujo. De este modo, al comparar la media de los días transcurridos desde el comienzo de los síntomas hasta el ingreso de los pacientes en la UCRI, reparamos en que en nuestro estudio es de 9.48 días, prácticamente idéntico a la media del estudio con el que comparamos nuestros datos (10 días). Respecto a la duración total del soporte respiratorio invasivo aplicado en la UCRI, es de nuevo similar en ambos estudios (4.51 días frente a 6).

Tras analizar el apartado descriptivo, iniciamos el análisis de los resultados del análisis predictivo del fracaso de la terapia con OAF. Según los datos reflejados en el apartado resultados, en primer lugar, observamos que existe una relación estadísticamente significativa entre el fracaso de la terapia con oxígeno alto flujo y la edad. Este hallazgo es previsible a la hora de realizar el estudio, ya que, desde el punto de vista epidemiológico, una mayor edad se ha relacionado frecuentemente con una mayor gravedad del cuadro infeccioso por SARS-CoV-2 y, en consecuencia, con un peor pronóstico. De hecho, en un número considerable de estudios en los que se han analizado las diferencias en cuanto a las variables sociodemográficas entre los pacientes con éxito y fracaso de la TAFCN, se ha observado que la edad media de este último grupo era significativamente mayor que en el primero, objetivándose de esta manera el valor de la edad como factor predictivo del desenlace de la aplicación de la oxigenoterapia alto flujo^{12,23,29,30}.

En la misma línea, comprobamos que la obesidad es un factor predictivo estadísticamente significativo del fracaso de esta terapia, ya que, al igual que la edad, se trata de una circunstancia agravante del cuadro infeccioso. Al revisar la bibliografía seleccionada para este trabajo, podemos comprobar que la relación predictiva entre el fracaso (o éxito) de la TAFCN y las comorbilidades de los pacientes que presentan infección por SARS-CoV-2 es extremadamente variable. Por un lado, encontramos estudios en los que la ausencia de relación estadísticamente significativa es evidente, no

solo con la obesidad, sino con cualquier comorbilidad¹². Por otro lado, hay estudios que contemplan individualmente el índice de masas corporal (IMC) de los pacientes de la muestra, sin hallar, de nuevo, una relación estadísticamente significativa con el fracaso del OAF²⁹. Sin embargo, estudios como el llevado a cabo por Rorat et al. encuentran, al igual que en nuestra muestra, una relación estadísticamente significativa entre la obesidad y el fracaso de la oxigenoterapia alto flujo³¹. Esta variabilidad de resultados podría justificarse por las diferencias entre los estudios a la hora de registrar las variables recogidas.

Por último y como hallazgo más relevante, encontramos que, aquellos pacientes que presentan una necesidad más precoz de la instauración de la terapia con oxígeno alto flujo desde el momento del inicio de los síntomas, también tienen una mayor predisposición a presentar un fracaso de dicha terapia. De tal manera que el requerimiento precoz de OAF tras el inicio de los síntomas también predice de forma estadísticamente significativa el fracaso de esta terapia. Al igual que en nuestro estudio, Rorat et al.³¹ encuentra esta misma relación estadísticamente significativa, de tal manera que, aquellos pacientes que requieren el inicio de la terapia en 4 o menos días desde el inicio de los síntomas, presentan una mayor probabilidad de fracaso de la TAFCN. Esta afirmación tiene sentido, dado que, el hecho de que algunos pacientes, tras el ingreso, requieran antes el inicio de la TAFCN, suele deberse a un empeoramiento rápidamente progresivo de los síntomas y, en consecuencia, a la aparición de un síndrome de distrés respiratorio agudo grave y precoz. Por lo tanto, en estos pacientes, en caso de ser candidatos a traslado a una unidad de cuidados intensivos, se intenta no demorar esta decisión, ya que, como hemos visto, el retraso en la instauración de la IOT aumenta el riesgo de mortalidad.

Tras el análisis del objetivo primario del estudio, pasamos a analizar los resultados del objetivo secundario.

La aparición de complicaciones tromboembolicas se relaciona con la infección por SARS-CoV-2 con una incidencia estimada del 25-30% en pacientes con neumonía severa, aumentando la gravedad del cuadro y relacionándose con un peor pronóstico³². En nuestro estudio, la incidencia de tromboembolismo pulmonar es significativamente menor (8.5%), si bien es cierto que la prevalencia real de esta patología puede estar

infradiagnosticada en nuestra muestra, ya que el Angio-TAC solo se solicitaba en aquellos pacientes en los que se sospechara la presencia de un tromboembolismo pulmonar.

Alonso et al. realizan un estudio similar, hallando que los niveles elevados de Dímero-D, PCR y plaquetas se relacionan de manera estadísticamente significativa con el desarrollo de tromboembolismo pulmonar en pacientes con neumonía por Covid-19³³. A pesar de que, en nuestra muestra, no encontramos a priori resultados estadísticamente significativos, es importante destacar que la relación con niveles elevados de proteína C reactiva es casi significativa (p 0.05).

8. CONCLUSIONES

- La cohorte analizada se caracteriza por ser una cohorte envejecida con predominio de varones
- La mayoría de los pacientes tiene al menos un factor de riesgo cardiovascular, siendo los más frecuentes la hipertensión arterial y la obesidad.
- A nivel respiratorio, la enfermedad pulmonar predominante es la EPOC.
- Los síntomas más frecuentes son la fiebre, la disnea y la tos.
- A nivel radiológico, predomina la afectación radiológica bilateral, siendo la consolidación neumónica el patrón más frecuente
- El tratamiento predominante de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 grave en nuestro centro son los corticoides y la anticoagulación con heparina.
- A pesar del tratamiento con oxigenoterapia alto flujo, aproximadamente la mitad de los pacientes requirieron ingreso en UCI
- En pacientes con SARS-CoV-2, la edad, la obesidad y el requerimiento precoz de OAF tras el inicio de los síntomas, parecen ser factores predictivos del fracaso de la oxigenoterapia alto flujo en una unidad de cuidados intermedios respiratorios
- No se encuentran variables clínicas y analíticas al ingreso que puedan relacionarse con el desarrollo de TEP más allá del dímero D en pacientes con Covid-19 y con diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20.
2. Chan JF, Kok K, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes and Infections*. 2020;9(1):540.
3. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life*. 2020;63(3):364–74.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19 : consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;6736(20):19–20.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
6. Ministerio de Sanidad. Información científico-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19.
7. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak.
8. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2020;67(9):1217–48.
9. Jones RM, Brosseau LM. Aerosol Transmission of Infectious Disease. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2015;57(5).
10. Ministerio de Sanidad. Actualización nº 510. Enfermedad por el coronavirus.
11. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20,133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *BMJ (Clinical Research ed.)*. 2020;369.
12. Hu M, Zhou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020;20(1):1–7.
13. Artacho Ruiz R, Artacho Jurado B, Caballero Güeto F, Cano Yuste A, Durbán García I, García Delgado F, et al. Predictors of success of high-flow nasal cannula in the treatment of acute hypoxemic respiratory failure. *Medicina Intensiva*. 2021;45(2):80–7.

14. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M I, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2020;67(5):261–70.
15. De Luis Cabezón N, Sánchez Castro I, Bengoetxea Uriarte U et al. Síndrome de distrés respiratorio agudo: revisión a propósito de la definición de Berlín. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2014;61(6):319–27.
16. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33.
17. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(4):623–32.
18. McDonough G, Khaing P, Treacy T et al. The Use of High-Flow Nasal Oxygen in the ICU as a First-Line Therapy for Acute Hypoxemic Respiratory Failure Secondary to Coronavirus Disease 2019. *Critical Care Explorations*. 2020;2(10):e0257.
19. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Arruti E, Torres A, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Critical Care*. 2021;25(1):1–10.
20. Calligaro GL, Lalla U, Audley G, Gina P, Miller MG, Mendelson M, et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *EClinicalMedicine*. 2020;28:100570.
21. Mellado-Artigas R, Mujica LE, Ruiz ML, Ferreyro BL, Angriman F, Arruti E, et al. Predictors of failure with high-flow nasal oxygen therapy in COVID-19 patients with acute respiratory failure: a multicenter observational study. *Journal of Intensive Care*. 2021;9(1):1–9.
22. Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramirez MT, Gutierrez CMA, Calderon-Alcala M, Lopez-Riolobos C, et al. High-flow nasal cannula for acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2020;15.
23. Duan J, Zeng J, Deng P, Ni Z, Lu R, Xia W, et al. High-Flow Nasal Cannula for COVID-19 Patients: A Multicenter Retrospective Study in China. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;8:1–8.
24. Prakash J, Bhattacharya PK, Yadav AK, Kumar A, Tudu LC, Prasad K. ROX index as a good predictor of high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*. 2021;66:102–8.

25. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard JD, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *Journal of Critical Care*. 2016;35:200–5.
26. Fisher & Paykel Healthcare. Manual Airvo-2. 2019.
27. Suarez-cuartin G, Gasa M, Bermudo G, Ruiz Y, Hernandez-argudo M, Marin A, et al. Clinical Outcomes of Severe COVID-19 Patients Admitted to an Intermediate Respiratory Care Unit. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:1–10.
28. Ministerio de Sanidad. Parámetros epidemiológicos de la enfermedad por coronavirus, COVID-19.
29. Chandel A, Patolia S, Brown W, Collins C, Sahjwani D, Khangoora V, et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respiratory Care*. 2021;66:6
30. Xu J, Yang X, Huang C, Zou X, Zhou T, Pan S, et al. A Novel Risk-Stratification Models of the High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19 Patients With Hypoxemic Respiratory Failure. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:912.
31. Rorat M, Szymański W, Jurek T, Karczewski M, Zelig J, Simon K. When conventional oxygen therapy fails—The effectiveness of high-flow nasal oxygen therapy in patients with respiratory failure in the course of COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10:20.
32. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18:1421–4.
33. Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, Cosío BG, Millán A, Calvo N, Ramón L, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: A prospective study. *Public Library of Science*. 2020;15

10. ANEXO

		Chi cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	28,551	7	,000
	Bloque	28,551	7	,000
	Modelo	28,551	7	,000

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a EDAD	-,069	,017	16,265	1	,000	,933	,902	,965
OBESIDAD	,856	,385	4,959	1	,026	2,355	1,108	5,004
DíasSintAntesOAF	,094	,043	4,706	1	,030	1,099	1,009	1,196
HTA	-,245	,403	,369	1	,544	,783	,356	1,724
DM	-,143	,417	,118	1	,731	,867	,382	1,963
Respiratorio	-,127	,399	,101	1	,751	,881	,403	1,925
NUMSÍNTOMASINGRESO	-,159	,129	1,511	1	,219	,853	,662	1,099