Universitat Autònoma de Barcelona

MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE CON OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO NASAL

Marina García García de Acilu

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons: http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons: http://es.creativecommons.org/blog/licencias/

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

Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE CON OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO NASAL

presentada por

Marina García García de Acilu

para obtener al grado de doctora

Directores de la tesis:

Dr. Oriol Roca i Gas

Prof./Dr. Joan Ramon Masclans i Enviz

Tutor de la tesis:

Prof./Dr. Albert Selva O´Callaghan

Programa de Doctorado en Medicina

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2022

Gracias a mi “pequeña” familia por ser siempre un punto de referencia, en los buenos y malos momentos.

Gracias a Oriol y Joan Ramon por guiarme en el camino y por “tirar del carro”. Nunca podré agradeceros todo lo que me habéis enseñado, no solo a nivel profesional.

ABREVIATURAS

DAD: Daño alveolar difuso

EELV: volumen pulmonar al final de la espiración

ETT: Ecocardiografía transtorácica

EPP: Elevación pasiva de las piernas

F_IO_2: Fracción inspirada de oxígeno

GC: Gasto cardíaco

IL: Interleuquina

IRA: Insuficiencia respiratoria aguda

ITV: Integral velocidad-tiempo

LBA: Lavado broncoalveolar

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo

PEEP: Presión positiva al final de la espiración

Pi: Índice de perfusión

POP: Pletismografía por pulsioximetría

PVi: Índice de variabilidad pletismográfica

S_pO_2: Saturación periférica de oxígeno por pulsioximetría

TAC: Tomografía axial computerizada

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VMI: Ventilación mecánica invasiva

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva

VS: Volumen sistólico

ÍNDICE

RESUMEN **6**

ABSTRACT **8**

1 INTRODUCCIÓN **10**

1.1 INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO 10

1.1.1 Concepto y definiciones *10*

1.1.2 Etiología *13*

1.1.3 Epidemiología *15*

1.1.4 Fisiopatología y mecanismos de lesión *16*

1.1.5 Factores genéticos y biomarcadores *17*

1.1.6 Monitorización respiratoria y hemodinámica *20*

1.1.7 Manejo clínico y soporte respiratorio *24*

1.2 OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO NASAL 29

1.2.1 Perspectiva histórica *29*

1.2.2 Dispositivo *29*

1.2.3 Efectos fisiológicos *30*

1.2.4 Aplicación clínica *32*

1.2.5 Monitorización y predicción del fracaso *33*

1.2.6 Futuras áreas de investigación *34*

1.3 ÍNDICE DE VARIABILIDAD PLETISMOGRÁFICA 36

1.3.1 Concepto *36*

1.3.2 Evidencia clínica *37*

1.3.3 Limitaciones *38*

2 HIPÓTESIS **40**

3 OBJETIVOS **41**

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL 41

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS 41

4 MÉTODOS **42**

4.1 METODOLOGÍA 42
4.1.1 Diseño 42
4.1.2 Población 42
4.1.3 OAFN 42
4.1.4 Análisis de muestras sanguíneas 43
4.1.5 Monitorización hemodinámica 43
4.1.6 Procedimientos 44
4.2 ARTÍCULO 1 45
4.3 ARTÍCULO 2 62
5 RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS 79
5.1 ANÁLISIS DE BIOMARCADORES DE LESIÓN PULMONAR E INFLAMACIÓN 79
5.2 PREDICCIÓN DEL FRACASO DE LA OAFN 79
5.3 MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA MEDIANTE PVI 80
5.4 PREDICCIÓN DE LA PRECARGA-DEPENDENCIA 80
5.5 RESPUESTA A LA ADMINISTRACIÓN DE FLUIDOS 81
6 RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN 82
7 CONCLUSIONES 88
8 LÍNEAS DE FUTURO 89
9 BIBLIOGRAFÍA 90
10 ANEXOS 108
10.1 DOCUMENTACIÓN DE ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA 108
10.2 HOJAS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO 112
10.3 BECAS Y AYUDAS 114

RESUMEN

Título: Monitorización del paciente con oxigenoterapia de alto flujo nasal.

Justificación: La oxigenoterapia de alto flujo nasal (OAFN) se ha convertido en una técnica útil, segura y bien tolerada en el manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (IRA). Sin embargo, las consecuencias negativas asociadas al retraso de la intubación y el manejo clínico siguen siendo motivo de preocupación. La monitorización de marcadores biológicos y parámetros hemodinámicos podría ser de utilidad a la hora de identificar de forma precoz los pacientes de riesgo, establecer un pronóstico y optimizar el manejo clínico de estos pacientes.

Objetivos: El objetivo principal de esta Tesis Doctoral fue estudiar la utilidad de diferentes biomarcadores plasmáticos y sistemas de monitorización no invasivos, en el manejo clínico de pacientes con IRA tratados con OAFN. Los objetivos secundarios de la Tesis son dos. En primer lugar, estudiar la utilidad de la monitorización de marcadores de lesión epitelial, endotelial e inflamación en pacientes con IRA hipoxémica e infiltrados bilaterales tratados con OAFN. En segundo lugar, determinar la capacidad de sistemas de monitorización no invasiva, en particular el índice de variabilidad pletismográfica (PVi), de predecir la precarga-dependencia en pacientes con IRA y soporte con OAFN que presentan signos de hipoperfusión tisular.

Métodos: Para el análisis de biomarcadores se incluyeron, de forma prospectiva, pacientes intubados y no intubados con hipoxemia aguda ($P_aO_2/F_IO_2 \leq 300$ mmHg) e infiltrados bilaterales. Pacientes con VMI sin criterios radiológicos ni de oxigenación y voluntarios sanos fueron incluidos como grupos control. Se recogieron muestras de sangre en las primeras 24 horas desde la inclusión, donde se analizaron los niveles de marcadores de daño epitelial (*receptor for advanced glycation end products* y proteína del surfactante-D), daño endotelial (angiopoyetina-2) e infamación (interleuquina 6, 8 y 33, *soluble suppression of tumorigenicity-2*). Mediante análisis de propensión por emparejamientos (*Propensity score matching*), se generaron dos grupos comparables en características basales y escalas de gravedad sistémica.

Para analizar la utilidad de la monitorización hemodinámica no invasiva, se incluyeron pacientes con IRA hipoxémica y OAFN que presentaban al menos un signo clínico de

hipoperfusión tisular. El grupo control estaba formado por pacientes con IRA hipoxémica y OAFN, sin signos de hipoperfusión. Basalmente, se realizó el estudio de ecocardiografía transtorácica (ETT) y la medición de PVi. A continuación se realizó la maniobra de elevación pasiva de las piernas (EPP) y se repitieron las mediciones. La precarga-dependencia fue definida como un aumento del volumen sistólico (VS) ≥ 10% medido por ETT, tras la EPP. Los pacientes respondedores recibieron una carga de 250 ml de suero.

Resultados: Analizamos 170 pacientes con IRA hipoxémica e infiltrados bilaterales, de los cuales 127 (74,7%) recibían VMI y 43 (25,3%) OAFN. Mediante el análisis de propensión por emparejamientos se seleccionaron 39 parejas, que no mostraron diferencias en los niveles de los biomarcadores analizados. Tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad y estancia en UCI. Los niveles de todos los marcadores (excepto la interleuquina-33), fueron superiores en ambos grupos en comparación con los grupos control. Veintiún pacientes del grupo de OAFN (48,8%), requirieron intubación, con una duración de la VMI similar a la del grupo de VMI. Niveles de interleuquina 8 > 67,16 ρg/mL mostraron una fuerte asociación con la necesidad de intubación (OR 9,21; p<0,01).

Por otro lado, se analizaron 20 pacientes con IRA y OAFN que presentaban al menos un signo de hipoperfusión. Doce (60%) resultaron precarga-dependientes y presentaban valores basales de PVi superiores a los no respondedores (24% vs. 13%; p=0,002) y una mayor variación del PVi (ΔPVi) tras la EPP (6,8% vs. -1,7%; p<0,001). No se encontraron diferencias entre la ΔPVi tras la EPP y la ΔPVi tras la administración de fluido (6,8% vs. 7,4%; p=0,24) y ambos valores presentaban una fuerte correlación (r=0,84; p<0,001). Los niveles basales de PVi y la ΔPVi tras la EPP mostraron una alta capacidad diagnóstica para la identificación de pacientes precarga-dependientes (AUROC 0,92 and 1,00, respectivamente). Valores basales de PVi ≥ 16% tenían una sensibilidad del 91,7% y una especificidad del 87,5% para detectar pacientes precarga-dependientes, mientras que una ΔPVi ≥ 2% tras la EPP tenía una sensibilidad y una especificidad del 100%.

Conclusiones: los pacientes con IRA e infiltrados bilaterales tratados con OAFN pueden presentar niveles similares de marcadores de inflamación y lesión pulmonar a los pacientes ventilados con Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y, por lo tanto, podrían ser considerados como SDRA. El PVi puede ser útil para predecir la precarga-dependencia en pacientes con IRA tratados con OAFN, de manera que podría ser utilizado para guiar la reposición de fluidos en este tipo de pacientes.

ABSTRACT

Title: High flow nasal cannula patients monitoring.

Rational: High flow nasal cannula (HFNC) has become a feasible, safe and well tolerated respiratory support for patients with acute respiratory failure (ARF). However, HFNC failure and subsequent intubation is a key issue in these patients because of the impact that delay intubation may have in clinical outcomes. Biomarkers and hemodynamic parameters may help to early identify risk patients, to asses prognosis and to improve the clinical management of these patients.

Objectives: The main objective was to evaluate the usefulness of several plasmatic biomarkers and non-invasive monitoring devices in the management of ARF patients treated with HFNC. Secondary objectives were, in one hand, to evaluate the usefulness of lung epithelial, endothelial, and inflammatory biomarkers monitoring in ARF patients with bilateral infiltrates treated with HFNC. On the other hand, the aim was to determine whether the non-invasive hemodynamic monitoring (particularly plethysmographic variability index, PVi) can predict preload responsiveness in patients with HFNC with any sign of hypoperfusion.

Methods: Acute hypoxemic intubated and non-intubated patients ($P_aO_2/F_IO_2 \leq 300$ mmHg) with bilateral opacities were analyzed to evaluate the usefulness of plasma biomarkers. Mechanically ventilated patients with no radiological or gasometrical criteria and healthy volunteers were included as control. Within the first 24h, plasma levels of lung epitelial (receptor for advanced glycation end products and surfactant protein-D), endothelial (angiopoietin-2) and inflammation (interleukin 6, 8 and 33, and soluble suppression of tumorigenicity-2) were measured. Propensity score matching was performed to obtain two similar groups in terms of baseline characteristics and severity of illness.

In order to evaluate the usefulness of non-invasive hemodynamic monitoring devices, ARF patients treated with HFNC and any sign of hypoperfusion were included. HFNC patients with no sign of hypoperfusion served as controls. At baseline, transthoracic echocardiography (TTE) and PVi were assessed. Then a passive leg raising (PLR) maneuver was performed and hemodynamic pleasures were reassessed. Preload responsiveness was defined as a ≥ 10% increase in stroke volume (SV) after PLR,

measured by TTE. Responders received a 250 ml fluid challenge and hemodynamic measurements were assessed once again.

Results: We included 170 ARF patients with bilateral opacities, of whom 127 (74.7%) were mechanically ventilated and 43 (25.3%) received HFNC. After Propensity score matching, 39 pair of patients were selected. No differences in plasmatic levels of biomarkers were found between MV and HFNC patients. No differences in mortality and length of stay were found either. All biomarkers, with the exception of interleukin 33, were higher in both groups than in control groups. Twenty one patients in the HFNC group (48.8%) failed and needed subsequent intubation, with a mean duration of MV similar to those in the MV group. Interleukin 8 levels > 67.16 ρg/mL were significantly associated with HFNC failure (OR 9.21; $p<0.01$).

On the other hand, twenty patients ARF patients treated with HFNC who showed any sign of hypoperfusion were also analyzed. Twelve (60%) were preload-responders, and showed higher baseline PVi levels (24% vs. 13%; $p=0.002$) and PVi variation (ΔPVi) after PLR (6.8% vs. -1.7%; $p<0.001$) than non-responders. After fluid challenge, no differences in ΔPVi after PLR and ΔPVi after fluid administration were found (6.8% vs. 7.4%; $p=0.24$) and both values showed a strong correlation ($r=0.84$; $p<0.001$). Baseline PVi and ΔPVi after PLR showed excellent accuracy identifying preload responders (AUROC 0.92 and 1.00, respectively). Baseline PVi ≥ 16% had a sensitivity of 91.7% and a specificity of 87.5% for detecting preload responders, whereas ΔPVi ≥ 2% after PLR had a 100% sensitivity and specificity.

Conclusions: Acute hypoxemic patients with bilateral opacities treated with HFNC, may show similar levels of biomarkers of inflammation and lung injury to acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients and, therefore, they may be considered as ARDS patients. El PVi may predict preload responsiveness in patients treated with HFNC and it may be used to guide fluid administration in these patients.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO

La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es una condición médica frecuente en las unidades de cuidados intensivos (UCI)(1) y una indicación habitual de OAFN(2). Puede constituir el motivo principal de ingreso en UCI de un paciente, o bien aparecer durante su evolución, condicionando el manejo clínico y el pronóstico. El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es a su vez una causa frecuente de IRA. En los últimos años se han hecho grandes avances en la comprensión de la fisiopatología, epidemiología y manejo de esta entidad. Sin embargo, la mortalidad y morbilidad siguen siendo significativamente altas(1).

1.1.1 Concepto y definiciones

La insuficiencia respiratoria se define como la incapacidad del sistema respiratorio para cumplir con los requerimientos de oxigenación y ventilación del organismo, así como sus necesidades metabólicas(3). Tradicionalmente, la IRA se divide en dos tipos: tipo 1 o hipoxémica y tipo 2 o hipercápnica (con o sin hipoxemia asociada)(4). Así pues, la IRA hipoxémica se define como una presión parcial de oxígeno en sangre arterial (P_aO_2) inferior a 60 mmHg respirando aire ambiente, mientras que la tipo 2 se define como con una presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial (P_aCO_2) superior a 50 mmHg. En cuanto al tiempo de instauración de la insuficiencia respiratoria, ésta puede ser aguda o crónica. No obstante, algunos pacientes con patología respiratoria crónica pueden desarrollar un deterioro de la misma (insuficiencia respiratoria crónica agudizada). En la práctica clínica, podemos definir la IRA como una combinación de alteraciones clínicas, radiológicas y del intercambio gaseoso que se instaura en un periodo inferior a 7 días(3).

El SDRA es una causa frecuente de fracaso respiratorio. Fue descrito por primera vez en 1967(5), a partir de una cohorte de 272 pacientes que recibía soporte respiratorio. Doce de estos pacientes, presentaban un cuadro similar al síndrome de distrés respiratorio en niños, caracterizado por edema pulmonar no cardiogénico, con taquipnea, hipoxemia, *compliance* pulmonar reducida e infiltrados radiológicos bilaterales. Se trataba de pacientes que

precisaban generalmente soporte respiratorio invasivo, con una mortalidad que podía superar el 50%. Desde entonces se han propuesto varias definiciones, basadas todas ellas en variables clínicas, radiológicas y gasométricas.

En 1994 se establecieron los criterios diagnósticos del SDRA en base a la definición propuesta por la Conferencia de Consenso Americana-Europea (AECC)(6). El diagnóstico era básicamente clínico y se caracterizaba por la aparición aguda de infiltrados pulmonares bilaterales e hipoxemia ($P_aO_2/F_IO_2 \leq 300$ mmHg), de causa no cardiogénica (presión capilar pulmonar no elevada). En función de la oxigenación, la definición distinguía dos categorías: lesión pulmonar aguda ($P_aO_2/F_IO_2 \leq 300$ mmHg) y SDRA ($P_aO_2/F_IO_2 \leq 200$ mmHg). Los criterios diagnósticos de SDRA fueron posteriormente revisados en la denominada definición de Berlín(7) (Tabla 1).

Tabla 1. Definición de Berlín del SDRA.

Criterio	Parámetro
Tiempo	Aparición en menos de una semana desde un insulto clínico
Radiología de tórax[a]	Opacidades bilaterales[b]
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria no explicada completamente por fallo cardíaco o sobrecarga de fluidos[c]
Oxigenación (P_aO_2/F_IO_2)	Leve: 201-300 mmHg con PEEP o CPAP $\geq$ 5cmH_2O Moderado: 101-200 mmHg con PEEP $\geq$ 5cmH_2O Grave: $\leq$ 100 mmHg con PEEP $\geq$ 5cmH_2O

P_aO_2/F_IO_2: cociente entra la presión parcial de oxígeno en sangre arterial y la fracción inspirada de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración; CPAP: presión positiva continua en vía aérea.
[a]Radiografía o tomografía axial computerizada.
[b]No debidas a derrame pleural, atelectasia o nódulos.
[c]Es necesario objetivarlo (por ejemplo, con ecocardiografía).

La definición de Berlín busca mejorar algunas de las limitaciones de la definición previa:

- Propone un criterio temporal específico.
- Tiene en cuenta la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de SDRA.
- Desaparece la categoría de lesión pulmonar aguda, que podía llevar a confusión al ser considerada como otra entidad, estratificando el riesgo en función del grado de alteración de la oxigenación en 3 grupos.
- Establece un mínimo de PEEP a la hora de valorar la oxigenación. Este criterio implica que el paciente recibe ventilación mecánica invasiva (en el caso del SDRA leve se contempla también la ventilación mecánica no invasiva).
- Se elimina el criterio de presión capilar pulmonar, dando cabida a otros parámetros para descartar el edema hidrostático como causa principal de la hipoxemia. No obstante, se acepta que el SDRA puede coexistir con un fracaso cardíaco.
- Desde el punto de vista radiológico, se incluye la tomografía axial computerizada (TAC) como alternativa para la identificación de infiltrados pulmonares.

La definición de Berlín ha permitido aclarar y estandarizar algunos aspectos diagnósticos(8). Además, la división en 3 grupos en base al criterio de oxigenación facilita la investigación clínica y el manejo y estratificación del riesgo de los pacientes(9). Sin embargo, aún presenta claras limitaciones que dan lugar a una infraestimación la prevalencia del SDRA(10):

- Se trata de una definición, fundamentalmente clínica, de un síndrome que agrupa múltiples patologías. Además, la causa fisiopatológica subyacente (edema pulmonar no cardiogénico) puede no ser identificable únicamente mediante variables clínicas. De hecho, algunas entidades con una patogénesis diferente pueden simular un SDRA, como algunas enfermedades intersticiales o del tejido conectivo, la hemorragia alveolar aguda, la toxicidad por fármacos o enfermedades neoplásicas(11).
- La necesidad de PEEP para establecer el diagnóstico: el SDRA es un proceso progresivo que comienza antes de que el paciente requiera ventilación mecánica.

Además, el criterio de PEEP excluye a los pacientes que reciben otro tipo de soporte respiratorio.

- La P_aO_2/F_IO_2 como criterio de oxigenación: puede variar a lo largo del tiempo y en función de otros parámetros como la PEEP. Además, en ocasiones no se dispone de muestra de sangre arterial. No obstante, en los últimos años se han validado otros parámetros no invasivos para la estratificación en base a la oxigenación, como el cociente entre la saturación por pulsioximetría y la fracción inspirada de oxígeno (S_pO_2/F_IO_2)(12).

- La radiografía o la TAC no son las únicas pruebas de imagen que permiten detectar la afectación parenquimatosa. La ecografía torácica a pie de cama ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de las principales alteraciones en el paciente con SDRA(13) y su uso en el paciente crítico se ha extendido ampliamente en los últimos años.

Estos aspectos obligan a realizar una revisión constante de la definición de esta entidad, con el objetivo de mejorar la capacidad de detección y, por lo tanto, el manejo de estos pacientes. En este sentido, se han propuesto modificaciones de la definición que faciliten su aplicación de forma universal incluso en lugares o situaciones de falta de recursos(10, 14).

1.1.2 Etiología

La IRA puede ser el resultado de múltiples etiologías. En función del origen, las podemos clasificar en(15):

- **Neuromuscular**: el síndrome de Guillain-Barré y la Miastenia Gravis son los causantes de la mayoría de casos de IRA de origen neuromuscular, pero existen numerosas patologías neuromusculares que pueden desarrollar IRA y que pueden tener origen a nivel central o periférico.

- **Obstrucción aguda / crónica de la vía aérea**: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma constituyen las dos entidades típicas que cursan con obstrucción de vía aérea baja. La obstrucción de vía aérea alta secundaria a edema,

masas o parálisis de cuerdas vocales también puede ocasionar insuficiencia respiratoria.

- **Parenquimatosa** (alveolar y/o intersiticial): puede tener un origen hidrostático (cardiogénico o por hiperhidratación) o inflamatorio (infeccioso, traumático o tóxico, por ejemplo). Dentro del grupo de edema inflamatorio incluiríamos el SDRA.

- **Vascular**: el tromboembolismo pulmonar puede condicionar la aparición de insuficiencia respiratoria y alteración hemodinámica por obstrucción de la circulación pulmonar.

Como se ha dicho anteriormente, el SDRA es una causa frecuente de IRA. Dentro de las etiologías que pueden dan lugar a un SDRA, la neumonía, fundamentalmente bacteriana y vírica, es la más frecuente. Sin embargo, múltiples insultos tanto intrapulmonares como extrapulmonares, pueden desencadenar una reacción inflamatoria pulmonar que condicione una alteración de la membrana alveolo-capilar y, por consiguiente, del intercambio gaseoso. En la tabla 2 se detallan las causas más frecuentes de SDRA en función de su origen(1, 16, 17).

Tabla 2. Principales causas de SDRA	
Intrapulmonar	**Extrapulmonar**
Neumonia	Sepsis de origen extrapulmonar
Broncoaspiración	Pancreatitis
Inhalación de tóxicos, humo	Traumatismo grave
Contusión pulmonar	Shock no cardiogénico
Cirugía torácica	Sobredosis de fármacos, tóxicos

VILI	Quemaduras graves
Vasculitis pulmonar	Transfusión, TRALI
Ahogamiento	Cirugía cardiovascular
Embolia grasa	

VILI: Ventilator induced lung injury (lesión pulmonar inducida por la ventilación); TRALI: Transfusion related acute lung injury (lesión pulmonar aguda producida por transfusión).

1.1.3 Epidemiología

La IRA es el fracaso orgánico más frecuente en la UCI, pudiendo afectar a más del 50% de los pacientes que ingresan en una unidad de críticos(18, 19). Lógicamente, su incidencia puede variar en función de determinadas circunstancias como la estación del año, las características epidemiológicas de las infecciones respiratorias o el tipo de UCI. La mortalidad, a su vez, varía en función de la presencia de determinados factores de riesgo, pero puede alcanzar el 30%(18).

En el caso del SDRA, es difícil determinar su incidencia y mortalidad de manera precisa dado que los datos reflejados en diferentes estudios varían ampliamente en función, entre otros aspectos, del área geográfica o el grado de reconocimiento e identificación del paciente con SDRA(16, 20, 21). Bellani et al, en un gran estudio observacional multicéntrico (LUNG SAFE)(1), analizaron la incidencia, identificación clínica, manejo y resultados de pacientes con SDRA según la definición de Berlín en 459 UCIs de 50 países. En global, hasta el 10% de los ingresos en UCI y el 23% del total de pacientes que requirieron ventilación mecánica cumplían criterios de SDRA. Aproximadamente el 60% de los pacientes eran identificados por el clínico (el porcentaje variaba en función de la gravedad) y, con frecuencia, había un retraso en la identificación del SDRA por parte del clínico. Estos pacientes presentaban una mortalidad en UCI y hospitalaria considerables (35% y 40%, respectivamente) a pesar de los avances en el manejo clínico de los últimos años. Además, se han descrito múltiples secuelas a largo plazo en los supervivientes, no sólo a nivel respiratorio, sino también neurológicas, psicológicas y neuromusculares(22-

25). Estas secuelas tienen un impacto directo sobre la calidad de vida y la mortalidad a largo plazo.

Por otro lado, se han descrito varios factores de riesgo que podrían aumentar la susceptibilidad de desarrollar SDRA, como el abuso de alcohol, el tabaquismo o la contaminación(26-28). En los últimos años se han estudiado también factores genéticos y otros biomarcadores que podrían contribuir a aumentar el riesgo y a su vez ejercer de dianas terapéuticas que permitirían desarrollar tratamientos más específicos(29, 30).

1.1.4 Fisiopatología y mecanismos de lesión

La IRA hipoxémica puede ser consecuencia de cinco mecanismos básicos(31): hipoventilación alveolar, alteración de la relación ventilación-perfusión (V/Q), *shunt* (cortocircuito), alteración de la difusión y disminución de la presión inspiratoria de oxígeno.

En el ámbito de la UCI, los dos mecanismos más frecuentes son la alteración de la relación ventilación-perfusión (V/Q) y el *shunt*. La alteración de la V/Q se produce cuando disminuye la ventilación en una región del pulmón normalmente perfundida o cuando la disminución de la ventilación es más significativa que la disminución de la perfusión. En el caso del *shunt*, intrapulmonar o intracardíaco, la sangre desoxigenada esquiva el paso por los alveolos ventilados. Por lo tanto, las enfermedades que dificulten la difusión de oxígeno del espacio alveolar a los capilares pulmonares, que disminuyan el área de superficie capilar o que acorten o impidan el paso del flujo sanguíneo a través de la red de capilares pulmonares, dificultarán el adecuado equilibrio entre la ventilación alveolar y la perfusión.

Independientemente del insulto inicial, el SDRA se caracteriza por la aparición de un edema rico en proteínas en el espacio alveolar e intersticial, secundario a un aumento de la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar. Este aumento de la permeabilidad es consecuencia del daño que genera la respuesta inflamatoria sobre el endotelio y el epitelio alveolar, produciendo la activación y reclutamiento de células inflamatorias hacia el espacio alveolo-intersticial y la liberación de factores pro-inflamatorios(11, 32).

En la fase inicial o exudativa (primeros 7 días), el hallazgo anatomopatológico característico es el daño alveolar difuso (DAD). Típicamente aparecen depósitos

eosinofílicos denominados membranas hialinas, focos de hemorragia alveolar, acúmulos de células inflamatorias (sobre todo neutrófilos) y fibrina, así como áreas de atelectasia o colapso alveolar(32, 33). Tras la fase exudativa, la fase proliferativa se caracteriza por la hiperplasia de las células alveolares tipo II y la aparición de fibrosis intersticial. Esta segunda fase puede durar más de 3 semanas.

Los mecanismos de lesión y reparación son extremadamente complejos y en gran parte aún desconocidos. En la fase aguda, el análisis microscópico muestra la afectación tanto a nivel del endotelio como del epitelio alveolar, así como alteraciones en el espacio intersticial:

- **Epitelio alveolar**: el daño puede ser consecuencia de la lesión directa (secundaria a productos bacterianos, virus, hiperoxia o fuerzas mecánicas, por ejemplo), o del efecto indirecto de las células inflamatorias y sus productos. Aparecen focos de destrucción epitelial por necrosis / apoptosis de las células alveolares tipo I, con pérdida de la continuidad de la membrana basal. La fase de reparación del epitelio, fundamentalmente a partir de células tipo II, es un proceso complejo y crucial. Desafortunadamente, en el SDRA muchos de los mecanismos de reparación pueden estar inhibidos.

- **Endotelio**: el aumento de la permeabilidad capilar está en relación a la muerte de células endoteliales y la pérdida de la unión entre las mismas. La activación de las células endoteliales en respuesta a factores endógenos o externos, desencadena además la producción de mediadores con efectos pro-inflamatorios y pro-trombóticos.

El DAD está presente únicamente en un porcentaje de los pacientes que cumplen los criterios clínicos de SDRA(33, 34). Los análisis muestran una amplia heterogeneidad, pudiéndose observar otros hallazgos anatomopatológicos en función de la etiología. En cualquier caso, parece haber una asociación entre el DAD y la gravedad del SDRA, lo que lleva a pensar que la ventana de 7 días inicial es clave para instaurar medidas terapéuticas que tengan un impacto real sobre el pronóstico

1.1.5 Factores genéticos y biomarcadores

Durante los últimos años se ha intentado profundizar en el estudio de los diferentes genes y biomarcadores que pueden estar implicados en la fisiopatología del SDRA. Se han

identificado más de 40 genes que podrían estar directamente relacionas con el desarrollo y pronóstico del SDRA(11, 30). De manera similar, el estudio de biomarcadores en plasma y lavado broncoalveolar (LBA) ha proporcionado información importante sobre los mecanismos de lesión pulmonar.

Así pues, se han analizado múltiples biomarcadores que podemos clasificar en función del mecanismo de acción y el tejido donde actúan: marcadores de inflamación, marcadores de activación de la coagulación y fibrinólisis y marcadores más específicos de lesión endotelial y del epitelio pulmonar(35). Algunos ejemplos son los siguientes (Figura 1):

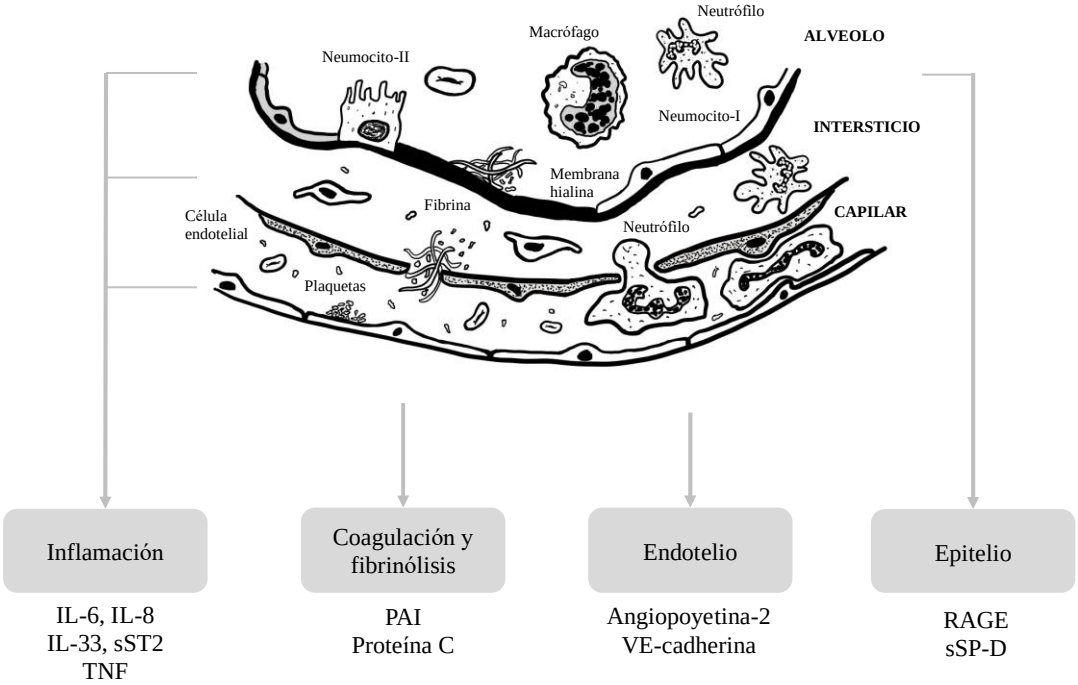


Figura 1. Representación esquemática de la unidad alveolo-capilar durante la fase exudativa y ejemplos de biomarcadores en función del mecanismo y lugar de acción.
IL: Interleuquina; sST-2: "Higher soluble suppression of tumorigenicity-2"; TNF: Factor de necrosis tumoral; PAI: "Plasminogen activator inhibitor"; RAGE: "Receptor for advanced glycation end products"; sSP-D: proteína del surfactante - D.

- **Marcadores inflamatorios**: se han descrito niveles plasmáticos elevados de marcadores relacionados con la respuesta inflamatoria como la interleuquina (IL)–6 e IL-8 en pacientes con SDRA. Estos niveles parecen correlacionarse con la mortalidad y su concentración disminuye de forma más rápida con la aplicación de

parámetros de ventilación protectora(36). De forma similar, concentraciones elevadas del factor "*soluble suppression of tumorigenicity-2*" (sST2), el receptor de la IL-33, también se asocian a peores resultados clínicos en pacientes con SDRA(37, 38), e incluso resultan útiles a la hora de discriminar entre SDRA y fallo cardíaco. A nivel experimental, el uso de células mesenquimales que sobre-expresan sST2 parece atenuar la lesión pulmonar en un modelo murino de SDRA(39). También se ha descrito la disminución de la concentración de otros marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) tanto en plasma como en LBA en pacientes con estrategias de ventilación mecánica protectora(40).

- **Marcadores de lesión epitelial pulmonar**: el RAGE (*soluble receptor for advanced glycation end products*) es una proteína transmembrana que se expresa, entre otros, en las células alveolares tipo I. Sus niveles en plasma han demostrado utilidad para la identificación de SDRA en pacientes con ventilación mecánica invasiva(41), así como una asociación significativa con la mortalidad, días de VMI y fallo de otros órganos(42). Otro marcador de lesión epitelial es la proteína del surfactante-D (sSP-D). Está implicada en la formación del surfactante y en los mecanismos de defensa, y también han demostrado una asociación con el pronóstico de los pacientes con SDRA(43).

- **Marcadores de lesión endotelial**: varios estudios experimentales con uso de modelos animales y cultivos celulares han puesto de manifiesto el papel crucial de la VE-cadherina (*vascular endothelial cadherin*) en la integridad microvascular pulmonar, manteniendo el vínculo entre las células endoteliales(44). Por otro lado, niveles elevados de angiopoyetina-2, molécula que contribuye a la desestabilización del endotelio y a perpetuar el estado pro-inflamatorio, también se han asociado de forma independiente con la mortalidad en pacientes con SDRA(45, 46).

- **Marcadores de activación de la coagulación y fibrinólisis**: en general, en el SDRA hay un estado pro-trombótico. Así, se ha descrito una asociación entre los niveles en plasma y LBA de PAI-1 (*Plasminogen activator inhibitor-1*), un inhibidor de la fibrinólisis que promueve los depósitos de fibrina, y la mortalidad en estos pacientes(47). Del mismo modo, niveles más bajos de Proteína C se han

asociado a un aumento de la mortalidad y de los días de ventilación mecánica invasiva(48).

Es importante tener en cuenta que el SDRA es una entidad clínica heterogénea, puesto que abarca enfermedades con diferentes mecanismos fisiopatológicos. Por otro lado, la magnitud de la reacción inflamatoria puede variar significativamente de un paciente a otro. Todo ello da lugar a que la respuesta a las diferentes medidas terapéuticas sea igualmente muy heterogénea y que resulte difícil desarrollar tratamientos específicos para este síndrome. Teniendo en cuenta los avances realizados en otras áreas (en pacientes onco-hematológicos, por ejemplo), en los últimos años, la investigación ha ido encaminada a identificar fenotipos más específicos de pacientes. Calfee et al.(49), mediante un análisis de clase latente en el que se incluyeron diferentes variables como, por ejemplo, marcadores plasmáticos de inflamación, activación de la coagulación y del endotelio vascular, identificaron 2 subtipos de pacientes. Por un lado, describieron un fenotipo "hiperinflamatorio", que suponía el 30% de los pacientes, y se caracterizaba por un aumento de los marcadores inflamatorios en sangre. Este grupo de pacientes presentaba una mayor incidencia de shock séptico grave con acidosis y fracaso de otros órganos extra-pulmonares y tenía peor pronóstico clínico. Por otro lado, describieron un subgrupo "hipoinflamatorio", en el que el aumento de marcadores inflamatorios era más discreto y presentaban mejor pronóstico. Además, la respuesta a distintos tratamientos, por ejemplo, el uso de niveles de PEEP alto, la estrategia conservadora de administración de fluidos o el uso de estatinas, entre otros, también tenía un efecto distinto en función del fenotipo de SDRA que presentaba el paciente(49, 50).

1.1.6 Monitorización respiratoria y hemodinámica

La monitorización de un paciente con IRA dependerá de varios factores como la gravedad, el grado de soporte que esté recibiendo, la ubicación y los recursos disponibles. Los objetivos de una adecuada monitorización son varios:

- Garantizar la correcta oxigenación y perfusión de los tejidos.
- La detección precoz de complicaciones o deterioro clínico.
- La valoración de la respuesta a las diferentes intervenciones terapéuticas.

- La monitorización de la evolución clínica en el tiempo, de cara a establecer un pronóstico o la necesidad de un cambio de manejo clínico.

Además de los parámetros clínicos convencionales, los pacientes con IRA pueden requerir una monitorización más específica y avanzada. La tabla 3 resume los principales parámetros de monitorización:

Tabla 3. Monitorización del paciente con IRA	
Parámetros clínicos	Frecuencia respiratoria Disnea, uso de musculatura accesoria Protección de vía aérea, capacidad de toser Confort, tolerancia del dispositivo respiratorio Nivel de consciencia Escalas de sedación y *delirium*
Parámetros fisiológicos	Pulsioximetría (saturación periférica de O_2 - S_pO_2) *End-tidal* CO_2 Análisis de gases en sangre arterial o venosa Equilibrio ácido-base
Parámetros ventilatorios y de mecánica pulmonar	Presiones de vía aérea y transpulmonares Resistencias de vía aérea *Compliance* pulmonar Asincronías

Parámetros hemodinámicos	Presión arterial no invasiva o invasiva Frecuencia cardíaca Gasto cardíaco[a] Predictores de respuesta a volumen[b]
Otros	Pruebas de imagen (radiografía, TAC, ecografía)

[a]Monitorización mediante ecocardiografía, análisis de la curva de presión arterial o termodilución transpulmonar o transcardíaca.
[b]Monitorización, preferiblemente, mediante parámetros dinámicos.

La monitorización respiratoria dependerá en buena parte del soporte respiratorio que reciba el paciente (oxigenoterapia convencional, oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o ventilación mecánica invasiva). Como hemos mencionado anteriormente, gran parte de los pacientes que reciben OAFN son monitorizados mediante métodos no invasivos(51).

La monitorización hemodinámica avanzada está indicada en pacientes en los que sea necesario realizar un diagnóstico diferencial del origen del edema pulmonar (cardiogénico o no cardiogénico), aquellos con inestabilidad hemodinámica (para el diagnóstico diferencial y manejo del shock) y como guía en la reposición o restricción de fluidos. El manejo de los fluidos es complejo en estos pacientes ya que una administración tanto excesiva como incompleta pueden tener efectos negativos como, por ejemplo, generar edema pulmonar por hiperhidratación en un paciente con soporte respiratorio no invasivo que agrava la insuficiencia respiratoria, precipitando la intubación y ventilación mecánica invasiva. Por este motivo, es necesario guiar la reposición de volumen mediante parámetros fiables.

La evaluación del grado de precarga-dependencia nos puede ayudar a predecir la respuesta a la administración de fluidos de un determinado paciente. Según le ley de Frank-Starling, existe una relación positiva entra la precarga y el volumen sistólico (VS), de manera que, cuanto mayor es la precarga ventricular y el consiguiente estiramiento de sus fibras miocárdicas, mayor será el VS. No obstante, esta relación no es lineal. Una vez que se

alcanza un determinado nivel de precarga, los incrementos de la misma no tienen una traducción significativa sobre el VS. La representación gráfica de este comportamiento se denomina curva de función ventricular o de Frank-Starling (Figura 2) y depende a su vez de la capacidad contráctil y la postcarga del corazón.

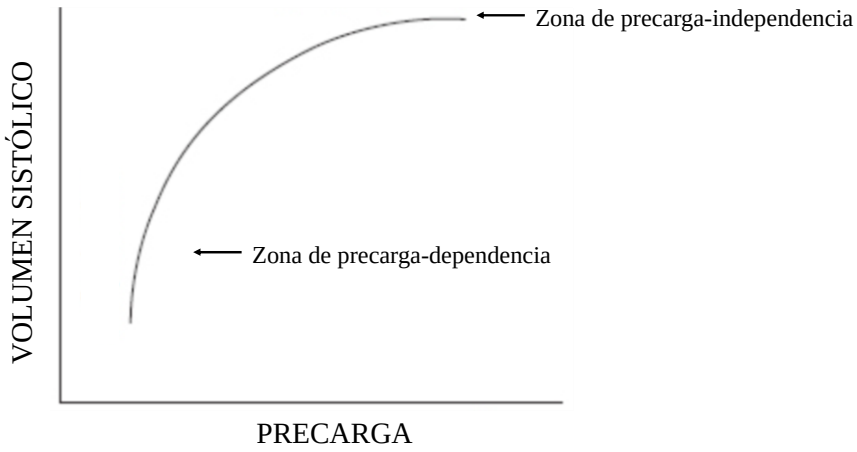


Figura 2: Curva de función ventricular (Frank-Starling).

Por lo tanto, para que los cambios de precarga originen aumentos en el VS, el ventrículo debe operar en la zona de precarga-dependencia de la curva. En caso contrario, el aumento de volumen tendrá consecuencias negativas. Existen diversos parámetros, tanto estáticos como dinámicos, así como maniobras que pueden resultar de utilidad para evaluar el grado de precarga-dependencia y predecir la respuesta a la administración de volumen. Los parámetros dinámicos han resultado ser superiores en comparación con los parámetros estáticos. Se basan en la variación del VS durante el ciclo respiratorio, secundaria a los cambios transitorios de la precarga(52). La variación del VS (*stroke volumen variation*, SVV) y la variación de la presión de pulso (*pulse pressure variation*, PPV) han demostrado ser capaces de predecir la respuesta a volumen en pacientes ventilados(53-55). La variación de la onda pletismográfica por pulsioximetría (POP) ofrece la ventaja de ser un método no invasivo y ha demostrado una buena correlación con la PPV(56, 57). Estos parámetros requieren que se cumplan una serie de requisitos: los pacientes han de estar

ventilados sin respiración espontánea, los volúmenes corrientes deben ser lo suficientemente altos para generar cambios significativos (> 8 ml/Kg de peso predicho) y es necesario un ritmo cardíaco regular. Además, la presencia de disfunción del ventrículo derecho y/o hipertensión pulmonar puede dar lugar también a cambios que generen confusión(52, 58).

La maniobra de elevación pasiva de las piernas (EPP) es un método sencillo y fiable para la valoración de la precarga-dependencia. Genera un aumento rápido y transitorio del retorno venoso (equivale aproximadamente a una carga de 300ml de volumen), cuyo efecto sobre el VS tiene que ser evaluado mediante un dispositivo de monitorización hemodinámica continua o de respuesta rápida(59). Esta maniobra fue validada inicialmente en pacientes ventilados(60-62). Posteriormente, ha demostrado también utilidad en otro tipo de pacientes, tanto en ventilación mecánica controlada como en respiración espontánea(63), incluso en aquellos con volúmenes corrientes inferiores a 8ml/kg de peso predicho(64) o con trastornos del ritmo cardiaco(62). Las limitaciones de la técnica se relacionan sobre todo con la presencia de hipertensión intracraneal(65) o hipertensión intra-abdominal(66).

La administración de una determinada cantidad de volumen (*fluid challenge*), se ha utilizado también para valorar la respuesta a fluidos(67). Su principal limitación es la irreversibilidad del procedimiento, sobre todo en pacientes en los que la administración innecesaria de fluidos puede tener un efecto negativo (por ejemplo, pacientes hipoxémicos o con disfunción miocárdica).

1.1.7 Manejo clínico y soporte respiratorio

El manejo clínico de la IRA se base en dos pilares. En primer lugar, son necesarios el diagnóstico y tratamiento específico de la causa subyacente. Por ejemplo, en pacientes con sepsis es necesario el tratamiento antibiótico precoz, el control del foco y una adecuada resucitación hemodinámica(68).

En segundo lugar, el paciente con IRA requiere normalmente un tratamiento de soporte respiratorio que variará en función de la gravedad y que se basa en una estrategia escalonada. La oxigenoterapia convencional, administrada generalmente a través de gafas nasales o mascarilla facial, suele resultar insuficiente, siendo necesarios otros sistemas de

mayor soporte. Los objetivos del soporte respiratorio son básicamente 2: garantizar un adecuado intercambio gaseoso mientras se recupera la función pulmonar y minimizar la lesión pulmonar inducida por la ventilación, así como otros efectos adversos relacionados la misma(11, 16).

A continuación, se detallan las diferentes estrategias y medidas de soporte en pacientes con IRA y SDRA:

- **Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)**: existe una gran evidencia para su utilización en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)(69) y edema de pulmón cardiogénico(70). Sin embargo, su uso en pacientes con IRA hipoxémica es más controvertido(71). La VMNI se asocia a una serie de limitaciones como la posible aparición de fugas, disconfort del paciente, asincronías y volúmenes corrientes potencialmente dañinos(72, 73). Algunos estudios han comunicado una posible asociación con un aumento de la mortalidad en determinados pacientes(74). La identificación del fracaso de la técnica es una de las principales preocupaciones, ya que un retraso en la intubación podría condicionar un peor pronóstico clínico. La utilización de nuevas interfaces como el casco, podría limitar algunas de las complicaciones descritas. De hecho, estudios recientes sugieren un beneficio potencial de la VMNI con casco en pacientes con SDRA(75-77). No obstante, los pacientes con hipoxemia moderada-grave, presentan mayor probabilidad de fracasar con VMNI(78, 79). Por lo tanto, esta estrategia debería considerarse en las formas leve-moderadas de SDRA.

- **Oxigenoterapia de alto flujo nasal (OAFN)**: su utilización en el paciente hipoxémico ha crecido considerablemente en los últimos años(73, 80-82). Al igual que la VMNI, la principal preocupación reside en la necesidad de predecir precozmente el fracaso de la técnica para no retrasar la intubación. En cualquier caso, su utilización, sola o en combinación con VMNI, puede ser una estrategia razonable en pacientes con SDRA leve-moderado ($P_aO_2/F_IO_2 > 150$)(2, 83), siempre y cuando puedan ser monitorizados adecuadamente.

- **Ventilación mecánica invasiva (VMI)**: es uno de los pilares del soporte en pacientes con IRA grave y SDRA. Brower et al(84) demostraron la asociación entre una estrategia protectora de ventilación mecánica (limitación del volumen corriente

y la presión meseta) y la disminución de la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica y la respuesta inflamatoria. Más recientemente, se ha descrito el potencial efecto beneficioso de limitar la presión motriz (presión meseta menos la presión positiva al final de la espiración)(85). La ventilación protectora, junto con una estrategia conservadora de administración de fluidos, son dos de las medidas de soporte que mayor impacto han tenido sobre el pronóstico del SDRA en los últimos años. La presión positiva al final de la espiración ("*Positive end-expiratory pressure"*, PEEP) es otro de los conceptos claves. De manera conceptual, se considera PEEP ideal aquella capaz de evitar el colapso cíclico de la vía aérea distal, sin contribuir a la sobredistensión alveolar. Se han descrito múltiples métodos para determinar la PEEP ideal de forma individualizada en cada paciente(84, 86-88). Sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado ser superior a los demás.

- **Decúbito prono**: ejerce su efecto beneficioso a través de varios mecanismos(89, 90). Mejora la relación ventilación/perfusión, redistribuyendo la ventilación hacia las zonas dorsales del pulmón, sin afectar significativamente a la perfusión. Contribuye a generar una distribución más homogénea de la aireación y de las presiones transpulmonares. Ha demostrado disminuir la mortalidad, fundamentalmente en pacientes con SDRA moderado-grave ($P_aO_2/F_IO_2 \leq 150$)(91). Recientemente se ha estudiado también su utilidad en pacientes con soporte no invasivo(92, 93), mostrando una disminución de la necesidad de intubación en pacientes con COVID-19(94).

- **Bloqueantes neuromusculares**: pueden ejercer un efecto beneficioso en pacientes con SDRA moderado-grave en la fase inicial. Contribuyen a prevenir el daño que generan las asincronías y las presiones transpulmonares aumentadas secundarias al elevado esfuerzo inspiratorio de los pacientes con hipoxemia grave(95). Su empleo durante las primeras 48h parece seguro y no se asocia a una mayor incidencia de miopatía(96).

- **Fluidoterapia**: en los pacientes con SDRA hemodinámicamente estables, una estrategia conservadora en la administración de fluidos ha demostrado mejorar su pronóstico(97). Sin embargo, el manejo de los pacientes en situación de shock, con signos de hipoperfusión, supone un desafío considerable. Por un lado, el aumento

de la presión hidrostática, sumado al aumento de la permeabilidad alveolo-capilar, contribuye a aumentar el grado de edema pulmonar. En este contexto, una sobrecarga de volumen puede empeorar la situación respiratoria y conducir a la intubación a pacientes que reciben soporte no invasivo(98). Por otro lado, la resucitación resulta de vital importancia para lograr una correcta perfusión de los diferentes tejidos en pacientes con fracaso multiorgánico.

- **Fármacos**: durante años se han estudiado numerosos fármacos basados en los diferentes mecanismos implicados en la lesión pulmonar, pero ninguno de ellos ha mostrado una eficacia clínica clara. La administración de glucocorticoides continúa siendo controvertida ya que los estudios arrojan resultados contradictorios(99, 100). En cualquier caso, su uso más allá de las primeras 2 semanas parece relacionarse con un aumento de la mortalidad.

- **Terapias de rescate**: deben ser consideradas en los pacientes que presentan SDRA grave y refractario a las medidas descritas anteriormente. Estas terapias incluyen la oxigenación por membrana extracorpórea (*Extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO)(101, 102), las maniobras de reclutamiento, la administración de vasodilatadores inhalados y algunas modalidades ventilatorias alternativas.

El estudio de los diferentes fenotipos, que pueden a su vez presentar distinta respuesta a las medidas de soporte (PEEP, decúbito prono, restricción de volumen), puede ayudar en el manejo clínico y la toma de decisiones. Además, profundizar en el estudio de los diferentes mecanismos fisiológicos, permitirá aplicar tratamientos más específicos dentro de un marco de medicina personalizada(103).

En resumen, la ventilación mecánica protectora y la restricción hídrica, junto con el decúbito prono en los casos graves, constituyen la base del manejo del SDRA. En pacientes con hipoxemia leve-moderada se puede considerar el soporte no invasivo (VMNI, OAFN), mientras que en aquellos que presentan un fracaso respiratorio refractario a las medidas convencionales, se han de plantear terapias de rescate como la ECMO. La figura 3 propone una estrategia de manejo en función de la gravedad:

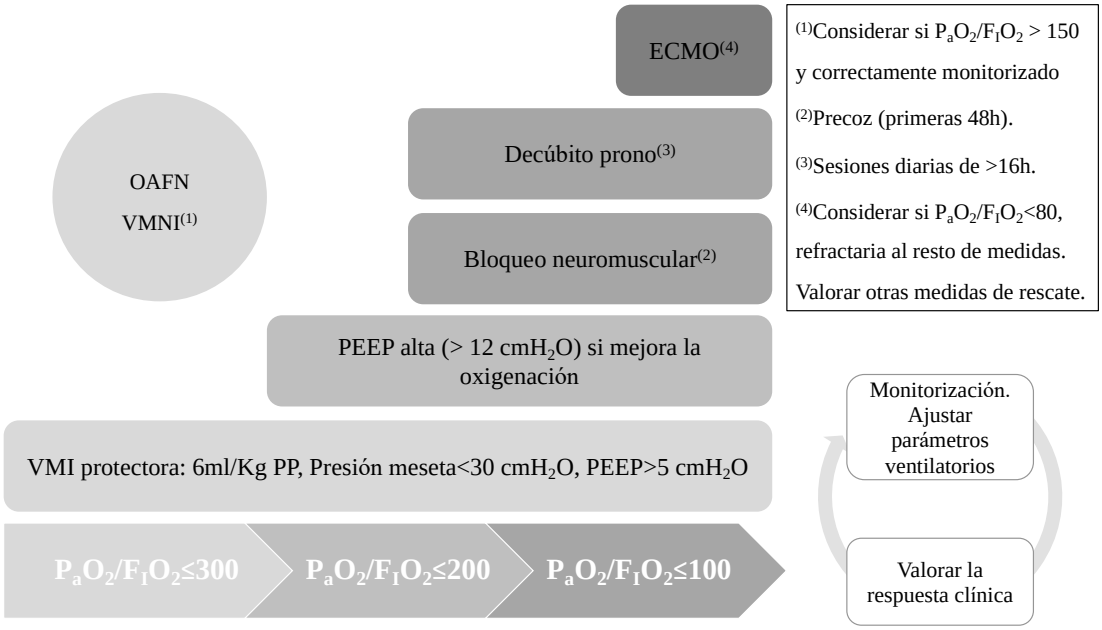


Figura 3. Manejo clínico de la Insuficiencia respiratoria grave / Síndrome de distrés respiratorio agudo. PaO2/FIO2: cociente entre la presión arterial parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; OAFN: oxigenoterapia de alto flujo nasal; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; PEEP: "positive end-expiratory pressure"; ECMO: "extracorporeal membrane oxygenation".

1.2 OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO NASAL

La oxigenoterapia de alto flujo nasal (OAFN) es un sistema de soporte respiratorio no invasivo que permite suministrar flujos muy elevados de una mezcla de gas totalmente acondicionado a través de unas cánulas nasales. En las últimas dos décadas, la utilización de la OAFN en la población adulta ha crecido exponencialmente y ha demostrado ser útil en diferentes situaciones clínicas, siendo una de sus principales indicaciones la insuficiencia respiratoria aguda (IRA). Sin embargo, varios aspectos relacionados con su uso en pacientes con IRA hipoxémica son aún objeto de investigación.

1.2.1 Perspectiva histórica

La OAFN se desarrolló inicialmente en el ámbito neonatal, con el objetivo de proporcionar altos flujos de oxígeno evitando las complicaciones derivadas de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI)(104, 105). Posteriormente, se ha ido implementando en la población adulta en diferentes escenarios clínicos. Hasta el momento, existía un amplio debate sobre su papel en el paciente crítico en general y en la hipoxemia aguda en particular. Los estudios iniciales eran observacionales y analizaban poblaciones muy heterogéneas. Posteriormente, aparecieron estudios aleatorizados que analizaron su efecto sobre la mortalidad y la necesidad de intubación en poblaciones de pacientes más homogéneas(73, 106-110).

1.2.2 Dispositivo

Se trata de un dispositivo de soporte respiratorio que suele administrar hasta 60 L/min de una mezcla de oxígeno y aire, previamente humidificada y calentada, a través de unas cánulas nasales de gran calibre. Consta de un humidificador-calefactor, una fuente de oxígeno y unas cánulas nasales conectadas a una tubuladura y los parámetros que se ajustan son el flujo de gas, la fracción inspirada de oxígeno (F_IO_2) y la temperatura del gas administrado.

1.2.3 Efectos fisiológicos

La oxigenoterapia de alto flujo tiene varios efectos fisiológicos, que contribuyen a mejorar la oxigenación y disminuir el trabajo respiratorio(111-114), mejorando así el confort del paciente(80, 115):

- **Mantenimiento de una fracción inspirada de oxígeno (F_IO_2) constante**: por lo general, los sistemas convencionales de oxigenoterapia son capaces de administrar hasta 15 L/min de gas. Los pacientes con taquipnea y marcada sensación disneica, presentan requerimientos inspiratorios elevados que sobrepasan los 15 L/min. El "exceso" de gas necesario para satisfacer su demanda de pica de flujo inspiratorio lo recogen del aire ambiente, provocando así una dilución de la concentración de oxígeno del aire inspirado que finalmente llega al alveolo. La administración de oxígeno a altos flujos que igualan el pico máximo de flujo inspiratorio, minimiza esta dilución, consiguiendo mantener una F_IO_2 constante(108, 116).

- **Efecto PEEP ("*Positive end-expiratory pressure*", presión positiva al final de la espiración)**: la administración de alto flujo a través de cánulas nasales es capaz de generar presión positiva en nasofaringe(117). Aunque son presiones bajas en comparación con las que generan los sistemas cerrados, pueden ser suficientes para evitar, al menos en parte, el colapso alveolar.

- **Disminución del espacio muerto anatómico**: el alto flujo ejerce un efecto de lavado de dióxido de carbono (CO_2) en la vía aérea, reemplazándolo por gas rico en oxígeno(118). De hecho, se ha observado una disminución de la ventilación (volumen-minuto) con la OAFN, que no se acompaña de un aumento de la presión parcial de CO_2 en sangre arterial (P_aCO_2).

- **Humidificación**: parece razonable pensar que, dado que con la OAFN se administra gas totalmente acondicionado (a 37ºC i 100% de humedad relativa), se podrían observar los mismos beneficios que se han observado en otros escenarios un beneficio a la hora de mantener la capa mucociliar y aclarar secreciones(119). Además, también podría facilitar además la eliminación de CO_2.

- **Aumento de los volúmenes pulmonares**: Mauri et al describieron un aumento de los volúmenes pulmonares (EELV, *End-expiratory lung volume*) en pacientes con

IRA hipoxémica tratados con OAFN que estaban monitorizados mediante tomografía de impedancia eléctrica en comparación con el tratamiento con oxigenoterapia convencional(114). La distribución de la ventilación era además más homogénea. Paralelamente, se evidenció un aumento de las presiones transpulmonares, haciéndose menos negativas, y una mejoría de la *compliance* dinámica. Este aumento de las presiones transpulmonares sugiere una menor tendencia al colapso alveolar, lo que podría relacionarse a su vez con la mejoría en la oxigenación.

- **Disminución del esfuerzo inspiratorio y del trabajo respiratorio**: la OAFN favorece la coordinación tóraco-abdominal(120). En el estudio de Mauri et al también se observó una asociación entre el uso de la OAFN y la disminución del esfuerzo inspiratorio. Este efecto se deduce a partir de la disminución de la diferencia de presión esofágica entre inspiración y espiración y el producto presión-tiempo, dos parámetros previamente validados de esfuerzo inspiratorio(114). La disminución del trabajo respiratorio probablemente se deba a varios factores, incluida la mejoría de la oxigenación, los menores requerimientos de ventilación, el aumento de los volúmenes pulmonares y la mejoría de la *compliance*.

La figura 4 resume los principales efectos fisiológicos de la OAFN:

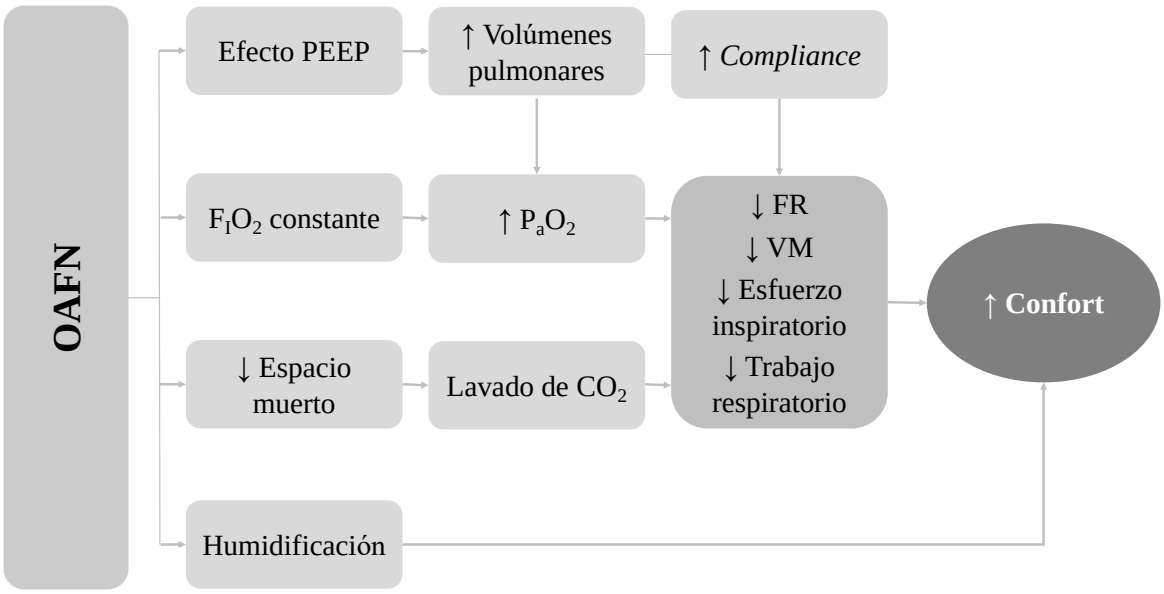


Figura 4: Efectos de la oxigenoterapia de alto flujo nasal (OAFN).

PEEP: "positive end-expiratory pressure"; P_aO_2: presión arterial parcial de oxígeno; F_IO_2: fracción inspirada de oxígeno; CO_2: dióxido de carbono; FR: frecuencia respiratoria; VM: volumen-minuto.

La magnitud del efecto de la OAFN sobre estos mecanismos depende, en gran medida, del flujo administrado. Es decir, a mayor sea el flujo administrado, mayor es el efecto observado. En este sentido, se ha constatado una relación directa entre el flujo administrado y el aumento de presiones y del EELV(113, 121) y el consiguiente reclutamiento alveolar y mejoría de la oxigenación. La mejoría en la reducción de la frecuencia respiratoria y el trabajo respiratorio es similar. No obstante, el beneficio sobre la diminución del volumen minuto ya suele ser máxima con flujos más bajos (20-45 L/min)(111, 113).

1.2.4 Aplicación clínica

Las complicaciones y la alta mortalidad asociadas a la ventilación mecánica invasiva (VMI) han hecho necesaria la investigación sobre el uso de otros sistemas de soporte respiratorio no invasivos para aquellos casos en los que fracasa la oxigenoterapia convencional. En este sentido, la OAFN podría ser de utilidad en diferentes escenarios clínicos como la insuficiencia respiratoria debida a fallo cardíaco(122, 123), el periodo post-extubación(106, 107, 110, 124, 125), durante la instrumentalización de la vía aérea (126, 127) y en situación de final de vida(128).

El uso de la OAFN en el paciente adulto con IRA hipoxémica se describió por primera vez en 2010(129). En este estudio se describió que, en comparación con la oxigenoterapia convencional, la OAFN se asociaba a una mejoría en la oxigenación y a una disminución de la frecuencia respiratoria. Asimismo, también se observó una mejoría en el confort percibido por los pacientes. Posteriormente, se publicó el estudio FLORALI(73), un ensayo multicéntrico en el que 310 pacientes con IRA hipoxémica fueron asignados aleatoriamente a 3 grupos: oxigenoterapia convencional con mascarilla facial, VMNI y OAFN. El grupo de OAFN mostró una disminución de los días de ventilación mecánica (en los pacientes intubados) y de la mortalidad. Además, también se observó una menor necesidad de intubación en el subgrupo de enfermos más hipoxémicos (PaO_2/F_IO_2 <=200). Desde entonces, su utilización ha crecido exponencialmente en este tipo de pacientes. Los

pacientes inmunocomprometidos constituyen un grupo de especial interés. Los estudios al respecto aportan datos contradictorios(74, 130, 131), pero, dados los escasos efectos indeseados y el potencial beneficio en términos de reducción de la necesidad de VMI, podría resultar una estrategia beneficiosa dada la elevada mortalidad que supone la VMI en este tipo de pacientes siempre y cuando no se retrase la intubación de aquellos enfermos que evolucionan desfavorablemente con el tratamiento con OAFN.

En los últimos cinco años se han publicado varios meta-análisis que analizan la utilidad de la OAFN en el paciente con IRA hipoxémica(131-145). Los resultados son heterogéneos y varían en función de las características de los estudios y la población incluida. En general, los datos sugieren que la OAFN podría disminuir la necesidad de intubación y conexión a VMI en comparación con la oxigenoterapia convencional. Además, la OAFN es una técnica bien tolerada por parte de los pacientes. Sin embargo, su uso no ha demostrado tener ningún impacto sobre la mortalidad.

1.2.5 Monitorización y predicción del fracaso

Una de las principales preocupaciones a la hora de emplear OAFN en pacientes hipoxémicos agudos, es la posibilidad de retrasar la intubación, con el consiguiente aumento de la mortalidad que ello podría conllevar(146). Por este motivo, es necesario poder realizar una adecuada monitorización de los pacientes con IRA que reciben OAFN, sobre todo a nivel respiratorio y hemodinámico. Cabe destacar que, en muchas ocasiones, la monitorización de estos pacientes se realiza de forma no invasiva(51).

Se han descrito varias variables clínicas que podrían identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de precisar intubación y VMI: la ausencia de mejoría de la oxigenación, la falta de coordinación tóraco-abdominal, la frecuencia cardíaca elevada, la necesidad de tratamiento vasopresor o una puntuación elevada en las escalas de gravedad sistémica(79, 120, 147, 148). Más recientemente, el índice ROX fue descrito en 2016 por Roca et al como el cociente entre la relación S_pO_2/F_IO_2 y la frecuencia respiratoria (FR)(149). Se describió inicialmente en una cohorte de 157 pacientes dónde el índice ROX, medido en las primeras 12 horas de soporte, resultó ser un parámetro sencillo de utilizar a pie de cama y útil para identificar aquellos pacientes con bajo riesgo de precisar escalar el tratamiento a VMI. Estos datos fueron validados posteriormente en una cohorte de 191 pacientes que fueron tratados con OAFN en el contexto de IRA secundaria a neumonía(150). Los

pacientes con un índice ROX ≥ 4,88 a las 2, 6 y 12 horas del inicio del la OAFN presentaban una baja probabilidad de fracasar y necesitar intubación. Por el contrario, un índice ROX inferior a 2,85, 3,47 y 3,85 a las 2, 6 y 12 horas de haber iniciado el tratamiento con OAF, respectivamente, era capaz de predecir la necesidad de intubación. Además, los pacientes en los que fracasaba la técnica, presentaban un menor aumento del índice ROX en estas primeras 12 horas.

1.2.6 Futuras áreas de investigación

1.2.6.1 Los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo

El SDRA es una forma grave de IRA, definida por unos criterios clínicos(7) que detallaremos más adelante. De forma resumida, se caracteriza por la aparición aguda de hipoxemia ($P_aO_2/F_IO_2 \leq 300$ con PEEP ≥ 5cmH_2O) e infiltrados radiológicos bilaterales, de causa no cardiogénica. Si consideramos estrictamente estos criterios, los pacientes con soporte de OAFN no estarían incluidos en la definición ya que no se puede asegurar que la OAFN proporcione una PEEP ≥ 5cmH_2O. No obstante, muchos de los casos incluidos en los diferentes estudios cumplen los demás criterios de SDRA (temporal, radiológico y gasométrico)(73, 149, 150). Un ejemplo de ello son los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, en los que la OAFN se ha relacionado con una menor necesidad de intubación en comparación con la oxigenoterapia convencional(151).

1.2.6.2 El proceso de retirada de la OAFN

Por otro lado, no está definida la forma ideal en la que se debería realizar el destete de la OAFN (disminución de flujo y/o FIO2) y qué momento es el más adecuado para retirar el soporte y pasar a oxigenoterapia convencional. Además, es necesario profundizar en el estudio de predictores precoces de fracaso de la técnica de cara a no retrasar la intubación.

1.2.6.3 Prevención de la lesión pulmonar

Tampoco ha sido claramente definido el efecto protector que podría tener en pacientes no hipoxémicos con riesgo de desarrollar lesión pulmonar, minimizando la lesión pulmonar auto-inducida(152). Recientemente, Mauri et al describieron una reducción del esfuerzo inspiratorio con el uso de OAFN en pacientes con sepsis de origen extrapulmonar(153). En este ámbito, el desarrollo de predictores de mala evolución clínica también podría jugar un papel.

1.2.6.4 Monitorización hemodinámica

Por último, dado que en muchas ocasiones conviven cuadros sépticos con fracaso respiratorio, el desarrollo de métodos de monitorización que ayuden en la reposición de fluidos puede tener un impacto directo sobre la evolución respiratoria.

En definitiva, la OAFN es un tipo de soporte respiratorio no invasivo cada vez más empleado en pacientes con IRA hipoxémica. Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer su papel en este escenario clínico y para identificar qué subgrupo de pacientes pueden ser los más beneficiados. La monitorización estrecha, de cara a detectar precozmente la aparición de signos de fracaso para no retrasar la instauración de tratamientos más agresivos en los enfermos que evolucionan desfavorablemente, así como optimizar el manejo tanto respiratorio como hemodinámico, es crucial para mejorar el pronóstico.

1.3 ÍNDICE DE VARIABILIDAD PLETISMOGRÁFICA

El índice de variabilidad pletismográfica (PVi) es una tecnología reciente y no invasiva, que proporciona un cálculo automático y continuo de la variación de la onda pletismográfica. Ha demostrado ser útil a la hora de predecir la respuesta a volumen en diferentes escenarios clínicos, pero aun carecemos de evidencia clínica para implementar su uso en pacientes con OAFN.

1.3.1 Concepto

La variación de la onda pletismográfica por pulsioximetría (ΔPOP) se define como los cambios en la amplitud de la onda de pulso pletismográfica (Figura 5).

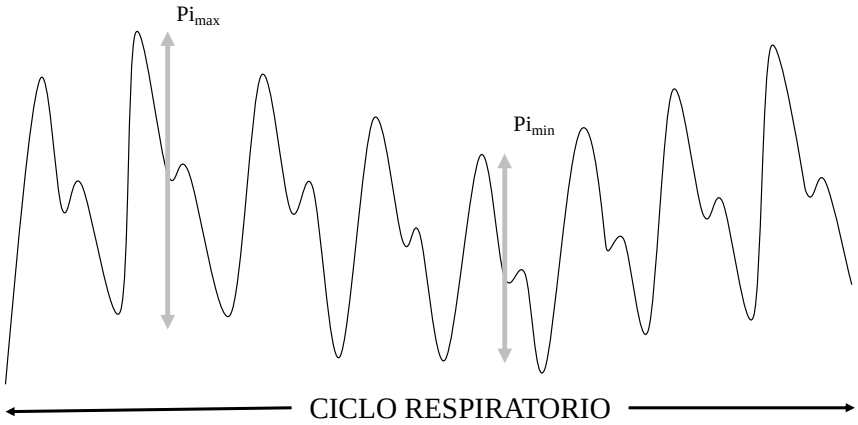


Figura 5. Onda pletismográfica durante el ciclo respiratorio.
Pi_{max}: índice de perfusión máximo; Pi_{min}: índice de perfusión mínimo.

El cálculo de la variación no es fácil de realizar mediante los sistemas de monitorización convencional y requiere herramientas más sofisticadas. En este sentido, el PVi es una técnica más reciente, que ofrece una medida automática y continua basada en la variación del índice de perfusión (Pi) durante el ciclo respiratorio. Se trata de un método no invasivo que requiere un sensor de pulsioximetría. Esta tecnología se basa en la emisión de luz de diferente longitud de onda (roja e infrarroja). Una cantidad constante de esta luz es absorbida por la piel, tejidos y sangre no pulsátil, mientras que una cantidad variable es

absorbida por el flujo sanguíneo pulsátil. El Pi se calcula como la relación entre el componente pulsátil (sangre arterial) y el componente no-pulsátil (sangre venosa, piel y otros tejidos) de la luz. El cálculo del PVi se basa en los cambios de Pi en un intervalo de tiempo mediante la siguiente fórmula:

$$\text{PVi (\%)} = \frac{\text{Pi}_{\text{max}} - \text{Pi}_{\text{min}}}{\text{Pi}_{\text{max}}} \times 100$$

1.3.2 Evidencia clínica

La utilidad de la ΔPOP ha sido analizada en varias situaciones clínicas. Cannesson et al(56) observaron una buena correlación con la PPV en pacientes ventilados. De forma similar, Feissel et al(57) encontraron también una buena correlación entre ambos parámetros, siendo capaz incluso de discriminar entre pacientes respondedores y no respondedores a la administración de volumen. Así, en un grupo de 23 pacientes sépticos que recibían VMI, una variación de POP >14% fue capaz de predecir la respuesta a la administración de volumen con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 80%, respectivamente. Al analizar sujetos con respiración espontánea, también se ha observado una disminución significativa de la variación de POP como respuesta a la maniobra de EPP(154). Sin embargo, el mismo grupo realizó un estudio en voluntarios sanos a los que se les realizaba la misma maniobra(155). En este caso, aunque la ΔPOP era capaz de detectar los cambios hemodinámicos generados por la EPP, resultó ser un pobre predictor.

Como ya se ha mencionado, el PVi ofrece varias ventajas en la práctica clínica dado que proporciona un parámetro numérico de forma continua y no invasiva que puede guiar en el proceso de resucitación hídrica. Varios estudios han investigado su utilidad, tanto en el paciente crítico como en el paciente quirúrgico. Sin embargo, se trata de estudios heterogéneos, con un número reducido de pacientes y todos ellos en ventilación mecánica(156). Difieren en cuanto a la ubicación y el perfil del paciente, la definición de respuesta a volumen empleada, así como el tipo y el volumen de fluidos administrados. Los resultados respecto la habilidad del PVi, así como el valor con mayor capacidad predictiva, varía significativamente de un estudio a otro.

De acuerdo con los datos publicados en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general, el PVi puede ser un parámetro válido con una capacidad predictiva equiparable a la PPV(157, 158). En pacientes postoperados, sin embargo, los resultados no son tan claros. En un estudio de 80 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la sensibilidad y la especificidad para predecir la respuesta del PVi alcanzaba únicamente el 38 y 87% respectivamente, con un área bajo la curva de 0.6(159).

Loupec et al fueron los primeros en investigar el papel del PVi en pacientes críticos(160). Llevaron a cabo un estudio con 40 pacientes ventilados mecánicamente y con signos de hipoperfusión tisular, en los que el médico había decidido administrar una carga de volumen. En este grupo de pacientes, el PVi resultó ser un buen predictor de la respuesta a la administración de volumen, con una fuerte correlación con la PPV. De hecho, el punto de corte de 17% permitía discriminar entre respondedores y no respondedores con una sensibilidad y una especificidad del 95% y 91% respectivamente. Posteriormente, Feissel et al obtuvieron unos resultados similares en pacientes con shock séptico y ventilación mecánica en la fase inicial en el área de Urgencias(161). En este caso, un valor de PVi > 19% fue capaz de identificar a los pacientes respondedores con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 87%. También el Pi ha demostrado capacidad predictiva en pacientes con fracaso circulatorio(162).

1.3.3 Limitaciones

En general, los resultados de los diferentes estudios indican que el PVi es una herramienta útil a la hora de predecir la respuesta a la administración de volumen cuando se cumplen una serie de condiciones (fundamentalmente que sean pacientes ventilados y en ritmo sinusal)(156, 163). Sin embargo, la técnica presenta algunas limitaciones y existe todavía incertidumbre sobre varios aspectos:

- La mayor parte de los estudios se han realizado en pacientes ventilados con volúmenes corrientes superiores a 8ml/Kg de peso predicho. En estas condiciones, se generan cambios de presión intratorácicos suficientes para ser detectados y la interacción cardio-pulmonar se mantiene relativamente estable. En pacientes con respiración espontánea la evidencia es muy limitada. Keller et al estudiaron un grupo de sujetos sanos, en los que el PVi fue capaz de detectar cambios hemodinámicos en respuesta a la elevación pasiva de las piernas, pero con una

capacidad predictora limitada(164). Por el contrario, en pacientes que reciben OAFN no se ha definido la utilidad de este parámetro.

- La calidad de la medición del Pi depende, no solo del VS, sino del estado de la microcirculación local. Ésta, a su vez, puede estar influenciada por el uso de medicación vasopresora. En este sentido, Monnet et al comunicaron una pobre capacidad de predicción del PVi en comparación con la SVV y la PPV en pacientes críticos que recibían soporte vasoactivo(165). Cabe destacar que la mayoría de los pacientes incluidos (86%) presentaban un shock de origen séptico y que en varios de ellos no fue posible obtener una adecuada señal. Estos datos arrojan dudas sobre la fiabilida del PVi en los pacientes críticos que reciben tratamiento vasopresor.

- Se han identificado un gran número de puntos de corte, que varían desde el 8 hasta el 20%, en función del tipo de pacientes, la localización, la utilización de vasopresores, el gasto cardíaco o la presencia de enfermedades vasculares.

- La definición de la respuesta es otro de los parámetros que varía de un estudio a otro. Normalmente se emplean la variación del VS, del gasto cardíaco (GC) o de la presión de pulso, pero los puntos de corte y los métodos de monitorización (por ejemplo, la ecocardiografía o la termodilución), difieren considerablemente(156).

- El lugar anatómico en el que se realiza la medición también puede influir en los resultados. Las zonas más cefálicas (frente y oreja) son menos sensibles al aumento del tono vasomotor que los dedos y parecen generar una señal de PVi de mejor calidad(166).

Podemos concluir, en base a los estudios publicados, que el PVi es una herramienta útil para predecir la respuesta a volumen, sobre todo en pacientes con ventilación mecánica y en ritmo sinusal. Se trata de un método de monitorización no invasivo y continuo, fácil de interpretar a pie de cama. Sin embargo, aun es necesario estudiar más a fondo su papel en otro perfil de pacientes con respiración espontánea (incluyendo OAFN), arritmias o mala perfusión periférica.

2 HIPÓTESIS

La oxigenoterapia de alto flujo a través de cánula nasal se ha convertido en una técnica útil, segura y bien tolerada en el manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. Sin embargo, las consecuencias negativas asociadas al retraso de la intubación y el manejo clínico siguen siendo motivo de preocupación. En este sentido, la monitorización de marcadores biológicos y parámetros hemodinámicos podría ser de utilidad a la hora de identificar de forma precoz los pacientes de riesgo, establecer un pronóstico y optimizar el manejo clínico de pacientes con IRA que reciben OAFN.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral ha sido estudiar la utilidad de diferentes biomarcadores plasmáticos, así como de sistemas de monitorización no invasivos, en el manejo clínico de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda tratados con oxigenoterapia de alto flujo nasal.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios de este trabajo fueron dos. En primer lugar, el objetivo fue estudiar la utilidad de la monitorización de los niveles en plasma de varios marcadores de lesión pulmonar e inflamación en pacientes con IRA hipoxémica que reciben soporte con OAFN.

En segundo lugar, el objetivo fue analizar la posible utilidad de sistemas de monitorización hemodinámica no invasivos en el manejo clínico de pacientes con IRA y signos de hipoperfusión tratados con OAFN.

4 MÉTODOS

4.1 METODOLOGÍA

4.1.1 Diseño

El primer trabajo es un estudio multicéntrico prospectivo, llevado a cabo en los Servicios de Medicina Intensiva de tres hospitales universitarios terciarios durante un periodo de tres años.

El segundo trabajo es un estudio fisiológico piloto realizado en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Vall d´Hebron.

4.1.2 Población

En el primer trabajo se incluyeron dos tipos de pacientes: aquellos que cumplían los criterios de SDRA según la definición de Berlín(7), y los pacientes con IRA hipoxémica ($P_aO_2/F_IO_2 \leq 300$ o $S_pO_2/F_IO_2 \leq 315$(12)) e infiltrados radiológicos bilaterales que recibían soporte con OAFN. Se establecieron dos grupos controles distintos. En el primero se incluyeron pacientes con ventilación mecánica sin criterios radiológicos ni de oxigenación de SDRA ($P_aO_2/F_IO_2 > 300$ o $S_pO_2/F_IO_2 > 315$ y ausencia de infiltrados radiológicos bilaterales) y en el segundo grupo control, se incluyeron voluntarios sanos.

En el caso del segundo trabajo, se incluyeron pacientes con IRA hipoxémica que recibían OAFN con un flujo ≥ 30 L/min y presentaban al menos un signo clínico de hipoperfusión tisular (hipotensión o necesidad de soporte vasopresor, oliguria, moteado, elevación de lactatos). El grupo control estaba formado por pacientes con IRA hipoxémica y OAFN, sin signos de hipoperfusión tisular.

4.1.3 OAFN

En el primer estudio, se indicó la OAFN en pacientes con IRA de acuerdo con la práctica clínica habitual: $S_pO_2 < 92\%$ y/o frecuencia respiratoria > 30 resp/min con oxigenoterapia convencional ($F_IO_2 > 0.5$ y flujo > 9lpm). El soporte se inició con un flujo y una F_IO_2 mínimas de 40lpm y 0.5 respectivamente y los parámetros se ajustaron progresivamente en

función de la tolerancia del paciente, con el objetivo de mantener una S_pO_2 > 92%. El fracaso de la OAFN se definió como la necesidad de intubación y conexión a ventilación mecánica invasiva. Los criterios de intubación fueron: disminución del nivel de consciencia; parada cardíaca, arritmia o inestabilidad hemodinámica grave y ausencia de mejoría o empeoramiento de la situación respiratoria.

4.1.4 Análisis de muestras sanguíneas

En el primer trabajo, se recogieron muestras de sangre de cada paciente en las primeras 24 horas desde que cumplía los criterios de inclusión. Se extrajeron 8 ml que fueron inmediatamente centrifugados a 3000 rpm durante 10 minutos y almacenados a -80ºC hasta el análisis. Posteriormente, se analizaron en plasma los niveles de marcadores de daño epitelial (RAGE y SP-D), daño endotelial (angiopoyetina-2) y de inflamación (IL-6, IL-8, IL-33 y sST2), mediante técnica de inmunoensayo (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA*)

4.1.5 Monitorización hemodinámica

En el segundo trabajo se empleó la ecocardiografía transtorácica (ETT) para el cálculo del volumen sistólico (VS), el gasto cardíaco (GC) y la integral velocidad-tiempo (IVT). Utilizando una sonda de 2,5-3,5 MHz, se midió el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) en el plano paraesternal eje largo y la ITV del TSVI mediante *Doppler* pulsado en el planto apical 5 cámaras. El VS resultó del producto del área del TSVI (cm^2) y la ITV (cm). El GC se calculó a partir de la media de 3 mediciones consecutivas como el producto del VS y la frecuencia cardíaca. La variabilidad de la ITV se calculó a su vez mediante la fórmula:

$$\text{Variabilidad ITV} = \frac{(\text{ITV max} - \text{ITV min})}{(\text{ITV max} + \text{ITV min})/2} \times 100$$

ITV max corresponde al valor máximo de ITV e ITV min al valor mínimo.

La medición automática del PVi en el segundo trabajo se realizó mediante la tecnología de pulsioximetría de Masimo Radical-7® Pulse CO-Oximeter® (Irvine, CA). Se colocó un sensor adhesivo en el segundo dedo de la mano de cada paciente. Este sensor, conectado a un monitor, proporcionaba una medición continua del Pi y del PVi en intervalos de tiempo de 15 segundos (suficiente para incluir al menos un ciclo respiratorio), mostrando en la pantalla el valor medio de los últimos 2 minutos. La medición de los parámetros tenía lugar una vez alcanzado un valor estable (cuando se observaban en la pantalla al menos 5 ondas de morfología similar).

4.1.6 Procedimientos

En el primer estudio, se recogieron muestras de sangre en las primeras 24 horas desde el diagnóstico del SDRA o desde que se cumplían los criterios radiológicos y de oxigenación en los pacientes tratados con OAFN.

En cuanto al segundo trabajo, el estudio tuvo lugar en las primeras 24 horas desde el inicio del soporte con OAFN. En posición de decúbito supino con la cabecera de la cama a 45º, se realizó el estudio ecocardiográfico y la medición de PVi basales. A continuación, se realizó la maniobra de elevación pasiva de las piernas (EPP): con la cabeza y el tórax a 0º, elevando simultáneamente las piernas en un ángulo de 45º y se repitieron las mediciones. Durante todo el procedimiento no se modificaron los parámetros de la OAFN ni las dosis de fármacos vasopresores. La precarga-dependencia fue definida como un aumento del VS ≥ 10% tras la maniobra de EPP. A los pacientes respondedores (VS ≥ 10%), se les administró una carga de 250 ml de suero salino en 10 minutos en supino y se repitieron las mediciones una vez más. De forma similar, la respuesta a la administración de fluidos fue definida como un aumento del VS ≥ 10% tras la administración del suero salino.

4.2 ARTÍCULO 1

García-de-Acilu M, Marin-Corral J, Vázquez A, Ruano L, Magret M, Ferrer R, Masclans JR, Roca O. Hypoxemic Patients With Bilateral Infiltrates Treated With High-Flow Nasal Cannula Present a Similar Pattern of Biomarkers of Inflammation and Injury to Acute Respiratory Distress Syndrome Patients. Crit Care Med. 2017;45(11):1845-1853.

Factor de impacto 7,598.

Hypoxemic Patients With Bilateral Infiltrates Treated With High-Flow Nasal Cannula Present a Similar Pattern of Biomarkers of Inflammation and Injury to Acute Respiratory Distress Syndrome Patients

Marina García-de-Acilu, MD[1,2]; Judith Marin-Corral, MD, PhD[3]; Antonia Vázquez, MD[3]; Laura Ruano, BSc[1]; Mònica Magret, MD, PhD[4]; Ricard Ferrer, MD, PhD[1,5]; Joan R. Masclans, MD, PhD[3,5]; Oriol Roca, MD, PhD[1,5]

Objective: To examine whether patients with acute hypoxemia and bilateral opacities treated with high-flow nasal cannula and acute respiratory distress syndrome patients who were directly mechanically ventilated are similar in terms of lung epithelial, endothelial, and inflammatory biomarkers.

Design: Prospective, multicenter study.

Setting: ICUs at three university tertiary hospitals.

Patients: Intubated and nonintubated patients admitted to the ICU with acute hypoxemia ($Pa_{O_2}/Fi_{O_2} \leq 300$) and bilateral opacities.

Interventions: None.

Measurements and Main Results: Either high-flow nasal cannula or mechanical ventilation was initiated, at the discretion of the attending physician. We measured plasma biomarkers of lung epithelial injury (receptor for advanced glycation end products and surfactant protein D) and endothelial injury (angiopoietin-2) and inflammation (interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-33 and soluble suppression of tumorigenicity-2) within 24 hours of acute respiratory distress syndrome onset. Propensity score matching was performed using six different variables (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, Sequential Organ Failure Assessment, Pa_{O_2}/Fi_{O_2}, origin of acute respiratory distress syndrome, steroids, renal failure and need for vasopressors). Nonhypoxemic mechanically ventilated critically ill patients and healthy volunteers served as controls. Of the 170 patients enrolled, 127 (74.7%) were intubated and 43 (25.3%) were treated with high-flow nasal cannula at acute respiratory distress syndrome onset. After propensity score matching (39 high-flow nasal cannula patients vs 39 mechanical ventilation patients), no significant differences were observed in receptor for advanced glycation end products, surfactant protein D, angiopoietin-2, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-33, and soluble suppression of tumorigenicity-2 between matched patients who were treated with high-flow nasal cannula and those who were intubated at acute respiratory distress syndrome onset. After matching, no differences in mortality or length of stay were observed. All biomarkers (with the exception of interleukin-33) were higher in both groups of matched acute respiratory distress syndrome patients than in both control groups.

Conclusions: Acute hypoxemic patients with bilateral infiltrates treated with high-flow nasal cannula presented a similar pattern of biomarkers of inflammation and injury to acute respiratory distress syndrome patients undergoing direct mechanical ventilation. The

[1]Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain.

[2]Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

[3]Critical Care Department, Parc de Salut Mar (Hospital del Mar), IMIM (Mar Medical Research Institut), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.

[4]Critical Care Department, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain.

[5]Ciber Enfermedades Respiratorias (Ciberes), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (http://journals.lww.com/ccmjournal).

This work was performed at Vall d´Hebron University Hospital, Parc de Salut Mar (Hospital del Mar), and Joan XXIII University Hospital.

Drs. Masclans and Roca equally supervised this study.

Supported, in part, by a grant from Instituto de Salud Carlos III-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (PI14/01420) and a grant from Federación Española del Enfermo Crítico (FEEC) 2015.

Dr. García-de-Acilu's institution received grant funding from Instituto de Salud Carlos III-FEDER (PI14/01420). Dr. Ferrer received funding from Merck Sharp & Dohme Corp., Grifols, and Pfizer. Dr. Roca's institution received grant funding from Instituto de Salud Carlos III-FEDER (PI14/01420). Drs. Marin-Corral, Masclans, and Roca received funding from Fisher & Paykel (travel expenses). Fisher & Paykel support a post doctoral fellow in Medical Research at the Hospital del Mar Institute. The remaining authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: oroca@vhebron.net

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000002647

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

results suggest that these high-flow nasal cannula patients should be considered as acute respiratory distress syndrome patients. (*Crit Care Med* 2017; XX:00–00)

Key Words: acute respiratory distress syndrome; biomarkers; high-flow nasal cannula

Although most of the patients included in high-flow nasal cannula (HFNC) studies have bilateral infiltrates (1–3), it remains debated whether or not these patients can be considered as having acute respiratory distress syndrome (ARDS). The Berlin definition's oxygenation criteria requires a minimal level of 5 cm H_2O or more positive end-expiratory pressure (PEEP) which can be provided either during invasive or noninvasive mechanical ventilation (MV) (4), thus not including HFNC as an acceptable ventilatory support to fulfill the oxygenation criteria. However, one of the mechanisms by which oxygenation may be improved with HFNC is the generation of a certain degree of positive airway pressure (5, 6). This pressure may exceed 5 cm H_2O in some instances, suggesting that hypoxemic patients with bilateral infiltrates treated with HFNC may be considered as ARDS patients (3, 5, 7).

The study of biomarkers has provided important insights into the mechanisms of lung injury. Higher plasma levels of interleukin (IL)-6 and IL-8 have been found in ARDS patients and correlate with mortality (8). Similarly, higher soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2) concentrations have been associated with worse outcome in ARDS patients (9, 10), and importantly, levels of sST2 can discriminate between ARDS and heart failure (9). Our group has also shown that the use of human adipose tissue–derived mesenchymal stem cells overexpressing sST2-attenuated lung injury in a lipopolysaccharide-induced murine ARDS model (11).

Other studies have identified more specific biomarkers of ARDS. In this regard, high baseline arterial levels of soluble receptor for advanced glycation end products (RAGE) help identify ARDS in mechanically ventilated patients (12), correlate with net alveolar fluid clearance rates (13), and have shown a strong association with worse clinical outcomes (14). Furthermore, increased levels of plasma surfactant proteins (SPs)-D have also been associated with worse clinical outcome (15). Finally, angiopoietin-2 improves the identification of high-risk patients for ARDS (16), and higher angiopoietin-2 levels are strongly associated with mortality (17).

Our aim was thus to examine lung epithelial, endothelial, and inflammatory biomarkers in the plasma of HFNC patients and intubated patients with ARDS to test the hypothesis that these HFNC patients exhibit similar degrees of lung injury and inflammation and could therefore be considered as ARDS patients.

METHODS

Study Design and Patients

We performed a 3-year (2014–2016) multicenter prospective cohort study at three tertiary university hospitals, enrolling patients admitted to the general ICU (medical and surgical) who met the Berlin definition for ARDS (4). Hypoxemic nonintubated patients ($Pa_{O_2}/F_{IO_2} \leq 300$ or pulse oximetry [Sp_{O_2}]/$F_{IO_2} \leq 315$) (18) with bilateral radiographic opacities not fully explained by cardiac failure who were treated with HFNC were also included (19). Nonhypoxemic ($Pa_{O_2}/F_{IO_2} \geq 300$ or $Sp_{O_2}/F_{IO_2} \geq 315$) mechanically ventilated critically ill patients without bilateral infiltrates on chest x-ray and healthy volunteers served as controls ($n = 8$ in each control group). Exclusion criteria were age below 18, current pregnancy, and refusal to give informed consent. The Ethics Committee at each hospital approved the study, and written informed consent was obtained from all patients or their relatives before inclusion.

Data Collection

Baseline-recorded data included demographic characteristics, comorbidities, and the origin and etiology of ARDS. All patients received continuous monitoring during their ICU admission, and general respiratory and hemodynamic variables were also recorded. Severity of illness was assessed with the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score (20) within 24 hours of ICU admission. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (21) at ARDS onset was also calculated. Acute renal failure was defined as a serum level of creatinine of 1.2 mg/dL or higher, and shock was diagnosed in the presence of vasopressors (1). Community-acquired and healthcare-associated pneumonia were defined according to the American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America guidelines (22). Immunosuppression was defined as primary immunodeficiency or immunodeficiency secondary to radiation treatment, cytotoxic drugs or steroids (daily doses of >20 mg of prednisolone or the equivalent for >2 wk), AIDS, or malignancy (1).

Blood Sample Analysis

Eight milliliters of blood were collected from each patient in ethylenediamine tetraacetic acid tubes within 24 hours of ARDS onset for MV and the first 24 hours of hypoxemia and bilateral infiltrates in patients who were treated with HFNC. The tubes were immediately centrifuged at 3,000 rpm for 10 minutes, aliquoted and stored at −80°C until the day of the experiments. Plasma biomarkers of lung epithelial (RAGE and SP-D) and endothelial (angiopoietin-2) injury as well as inflammation markers (IL-6, IL-8, IL-33, and sST2) levels were measured using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kits. Analyses were conducted at the Mar Medical Research Institute, Barcelona, Spain.

HFNC Therapy

High flow was provided either with the Optiflow device (MR850 heated humidified RT202 delivery tubing and RT050/051 nasal cannula; Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) or with Airvo 2 (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand). The device consists of a low resistance nasal cannula that can deliver up to 60 L/min of a totally conditioned (37°C and 100% of relative humidity) gas admixture. HFNC is used

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

in our ICUs in patients with acute respiratory failure with Sp_{O_2} less than 92% or respiratory rate (RR) greater than 30 rpm with conventional oxygen more than 9 lpm, using F_{IO_2} greater than 0.5 and flow rate greater than or equal to 40 lpm at its onset. The F_{IO_2} was titrated targeting a Sp_{O_2} greater than 92%, and flow was adjusted according to the patient's tolerance. HFNC or MV was initiated at the discretion of the attending physician and according to HFNC availability.

Failure of HFNC was defined as the subsequent need for MV. The criteria for intubation and MV were decreased level of consciousness (Glasgow Coma Score < 12), cardiac arrest/arrhythmias and severe hemodynamic instability (norepinephrine > 0.1 µg/kg/min), or persisting or worsening respiratory condition defined as at least two of the following criteria: failure to achieve correct oxygenation (Pa_{O_2} < 60 mm Hg despite HFNC flow ≥ 30 L/min and F_{IO_2} of 1), respiratory acidosis (Pa_{CO_2} > 50 mm Hg with pH < 7.25), RR greater than 30 beats/min, or inability to clear secretions.

Statistical Analysis

Data are expressed as means (SD) or medians (interquartile range) when not normally distributed. Biomarker concentrations are presented as means (95% CI). Differences between categorical variables were assessed by chi-square or Fisher exact test when necessary. Continuous variables were compared using the Student *t* test or Mann-Whitney *U* test in overall cohort and the paired samples Student *t* test or Wilcoxon signed-rank test in the matched cohort (23), as appropriate. A two-sided *p* value of 0.05 or less was considered statistically significant.

To reduce the risk of selection bias and confounding due to the differences observed between hypoxemic patients treated with HFNC (HFNC group) and those patients with ARDS who were directly intubated (MV group) and also to strengthen causal conclusions, we performed a propensity score analysis with nearest neighbor one-to-one matching (24, 25). Variables with *p* value less than or equal to 0.1 in the univariate analysis comparing HFNC and MV patients (APACHE II, SOFA, origin of ARDS, shock, renal failure and corticosteroids) and others that have been used to describe ARDS severity, such as Pa_{O_2}/F_{IO_2}, were used to create the propensity score. Propensity score–matched patients were compared, ensuring that two populations (HFNC vs MV) were balanced in terms of baseline characteristics and severity. Subsequently, differences in concentration of the various biomarkers were assessed. In addition, the concentration of different biomarkers in the two study populations (HFNC and MV) was also compared with both control groups. Differences of biomarkers concentration that correctly predicted patients who would succeed or fail on HFNC were also assessed. The optimal threshold for need for MV was chosen to maximize the sum of sensitivity and specificity in those biomarkers with significant differences. Finally, multivariate logistic regression was used to study the association between biomarkers that have different concentrations between patients who succeeded and those who fail on HFNC, adjusted for admission APACHE II and SOFA score.

Data were analyzed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (IBM Corp, Armonk, NY), and propensity score analysis was performed using the MatchIt package (24, 25) of R statistical software (R Development Core Team: R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing, 2008. Available at: http://www.R-project.org.).

RESULTS

Baseline Characteristics, ICU Course, and Outcomes

During a 3-year period, 170 patients were enrolled; 127 (74.7%) underwent direct MV at ARDS onset, whereas 43 (25.3%) hypoxemic patients were initially treated with HFNC. The baseline characteristics and variables recorded during patients' ICU stay are provided in **Table 1** for the entire cohort. On day 1, HFNC was set at a median of 50 lpm (8.55) with an F_{IO_2} of 1, and MV patients were ventilated using a median tidal volume of 7.48 mL/kg predicted body weight (1.62) and a median PEEP of 10 cm H_2O (3.44) yielding a plateau pressure of 25 cm H_2O (4.72). All MV patients were treated using protective MV.

Twenty-one (48.8%) of the patients treated with HFNC needed to be intubated. However, duration of MV in this subgroup of patients was similar to that of MV patients (8 [5–22] vs 13 [6–33], respectively; $p = 0.15$). ICU and hospital mortality were lower in the HFNC group. Furthermore, the HFNC patients who survived also had shorter ICU length of stay (LOS) than MV survivors.

Propensity Score and Biomarkers

After propensity score matching, 39 pairs of patients were selected. These patients were similar in terms of baseline characteristics and severity, as well as in terms of variables related to their ICU course (**Table 2**). No differences in mortality were observed. No significant differences were observed in lung epithelial (RAGE and SP-D) and endothelial (angiopoietin-2) injury biomarker levels between patients who were treated with HFNC and those who were initially intubated (**Fig. 1** and **Table 3**). Nor were significant differences observed in plasma levels of IL-6, IL-8, IL-33, and ST2 in ARDS patients. Compared with both control groups, levels of all other biomarkers were higher in both populations of hypoxemic patients (Fig. 1). Two exceptions were found: 1) nonsignificant differences IL-33 concentration were found between all groups (excepting MV patients compared with healthy volunteers) and 2) only a trend to have higher angiopoietin-2 levels in HFNC patients were observed when compared with mechanically ventilated patients without lung injury.

Differences between HFNC matched and nonmatched patients are presented in **Supplemental Tables 1** and **2** (Supplemental Digital Content 1, http://links.lww.com/CCM/C781).

HFNC Failure

Nineteen patients (48.7%) in the matched population and 21 patients (48.8%) in the overall cohort failed on HFNC and were subsequently intubated. In the overall cohort, median

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

TABLE 1. Baseline Characteristics and ICU Course of the Entire Cohort

Variable	MV (*n* = 127)b	High-Flow Nasal Cannula (*n* = 43)	*p*
Age (yr), mean (SD)	57 (14.33)	58 (13.04)	0.71
Sex (male), *n* (%)	86 (67.7)	32 (74.4)	0.45
Comorbidities, *n* (%)			
Arterial hypertension	40 (31.5)	16 (37.2)	0.57
Diabetes	31 (24.4)	11 (25.6)	0.84
Cardiovascular disease	18 (14.2)	6 (14)	1
Immunosuppression	36 (28.3)	17 (39.5)	0.19
Chronic obstructive pulmonary disease	19 (15)	4 (9.3)	0.45
Origin of ARDS (intrapulmonary), *n* (%)	81 (63.8)	37 (86)	< 0.01
Etiology of ARDS, *n* (%)			0.15
Pneumonia	74 (58.3)	32 (74.4)	
Extrapulmonary sepsis	26 (20.5)	4 (9.3)	
Pancreatitis	15 (11.8)	2 (4.7)	
Lung resection	2 (1.6)	0	
Others	10 (7.9)	5 (11.6)	
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II at ICU admission, mean (SD)	25 (7.85)	18 (5.50)	< 0.01
At the time of ARDS diagnosis			
Sequential Organ Failure Assessment, mean (SD)	9 (3.76)	6 (2.41)	< 0.01
Pao_2/Fio_2, mean (SD)	120 (53.58)	105 (40.39)	0.11
Lactate (mmol/L), mean (SD)	2.29 (2.05)	1.50 (0.88)	< 0.01
C-reactive protein (mg/dL), mean (SD)	22.39 (13.21)	22.12 (13.92)	0.92
Leukocytes (× 10E9/L), mean (SD)	13.63 (12.50)	12.18 (8.44)	0.40
Corticosteroids, *n* (%)	16 (12.6)	12 (27.9)	0.03
During ICU stay			
Need for MV, *n* (%)		21 (48.8)	
Days of MV, mean (SD)	21 (20.60)	13 (10.29)	0.01
Shock, *n* (%)	100 (78.7)	23 (53.5)	< 0.01
Renal failure, *n* (%)	87 (68.5)	21 (48.8)	0.03
Outcomes			
Length of stay (d), mean (SD)			
ICU			
All	25 (20.32)	14 (11.58)	< 0.01
Survivors	28 (18.29)	13 (11.59)	< 0.01
Hospital			
All	40 (33.13)	35 (23.06)	0.41
Survivors	49 (38.00)	35 (23.04)	0.06
Mortality, *n* (%)			
ICU	53 (41.7)	7 (16.3)	< 0.01
Hospital	57 (44.9)	10 (23.3)	0.02

ARDS = acute respiratory distress syndrome, MV = mechanical ventilation.
Data are expressed as mean (SD) or frequency (percentage).

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

TABLE 2. Baseline Characteristics and ICU Course of the Matched Groups

Variable	MV ($n = 39$)	High-Flow Nasal Cannula ($n = 39$)	p
Age (yr), mean (SD)	57 (14.26)	58 (12.59)	0.90
Sex (male), *n* (%)	25 (64.1)	29 (74.4)	0.48
Comorbidities, *n* (%)			
Arterial hypertension	15 (38.5)	15 (38.5)	1
Diabetes	8 (20.5)	10 (25.6)	0.63
Cardiovascular disease	4 (10.3)	5 (12.8)	1
Immunosuppression	12 (30.8)	17 (43.6)	0.33
Chronic obstructive pulmonary disease	8 (20.5)	3 (7.7)	0.18
Origin of ARDS (intrapulmonary), *n* (%)	34 (87.2)	34 (87.2)	1
Etiology of ARDS, *n* (%)			0.14
Pneumonia	30 (76.9)	30 (76.9)	
Extrapulmonary sepsis	0	3 (7.7)	
Pancreatitis	5 (12.8)	2 (5.1)	
Lung resection	2 (5.1)	0	
Others	2 (5.1)	4 (10.3)	
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II at ICU admission, mean (SD)	20 (6.44)	18 (5.69)	0.11
At the time of ARDS diagnosis			
Sequential Organ Failure Assessment, mean (SD)	7 (2.93)	6 (2.49)	0.52
Pao_2/Fio_2, mean (SD)	110 (48.96)	104 (40.26)	0.56
Lactate (mmol/L), mean (SD)	1.78 (0.92)	1.44 (0.86)	0.19
C-reactive protein (mg/dL), mean (SD)	22.29 (11.16)	21.47 (13.25)	0.72
Leukocytes (× 10E9/L), mean (SD)	13.07 (11.41)	12.28 (8.61)	0.74
Corticosteroids, *n* (%)	7 (17.9)	12 (30.8)	0.23
During ICU stay			
Need for MV, *n* (%)		19 (48.7)	
Days of MV, mean (SD)	26 (24.09)	14 (10.40)	< 0.01
Shock, *n* (%)	29 (74.4)	21 (53.8)	0.12
Renal failure, *n* (%)	18 (46.2)	19 (48.7)	1
Outcomes			
Length of stay (days), mean (SD)			
ICU			
All	26 (21.33)	14 (11.81)	< 0.01
Survivors	28 (19.90)	13 (11.88)	0.03
Hospital			
All	50 (44.40)	35 (24.23)	0.24
Survivors	58 (49.70)	35 (24.41)	0.75
Mortality, *n* (%)			
ICU	11 (28.2)	7 (17.9)	0.42
Hospital	11 (28.2)	9 (23.1)	0.61

ARDS = acute respiratory distress syndrome, MV = mechanical ventilation.
Data are expressed as mean (SD) or frequency (percentage).

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

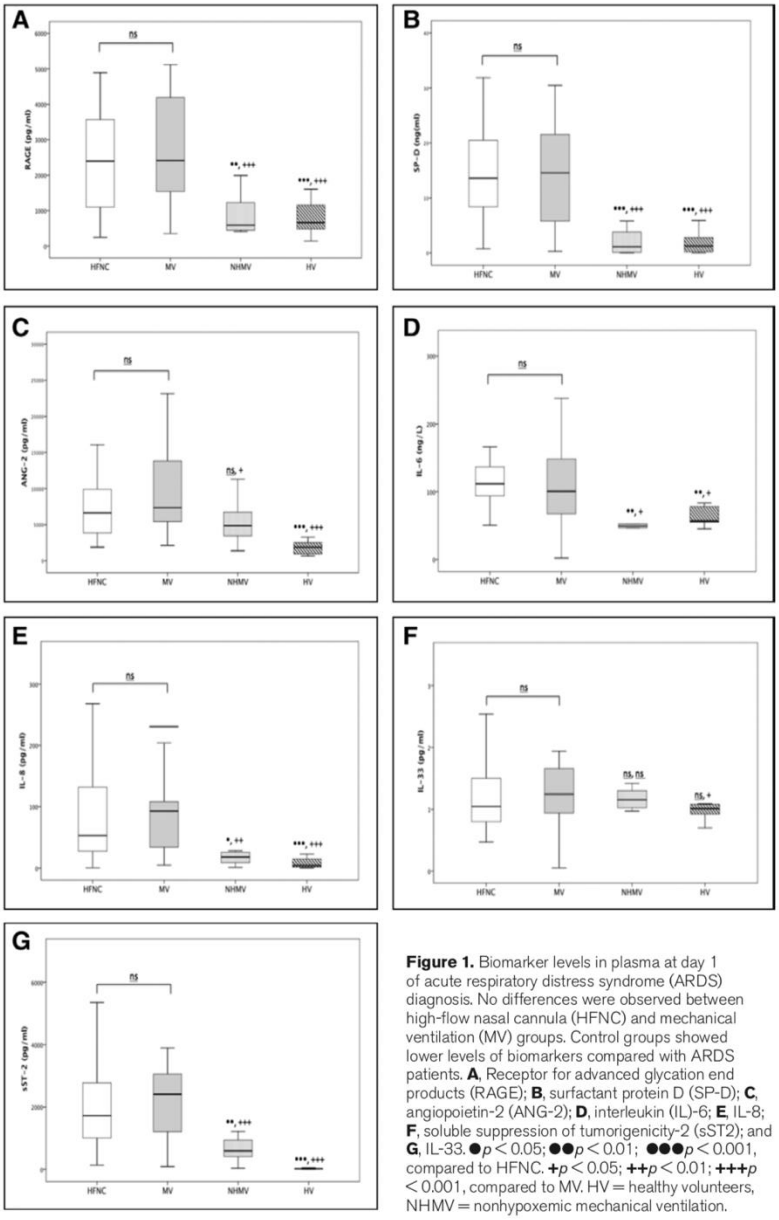


Figure 1. Biomarker levels in plasma at day 1 of acute respiratory distress syndrome (ARDS) diagnosis. No differences were observed between high-flow nasal cannula (HFNC) and mechanical ventilation (MV) groups. Control groups showed lower levels of biomarkers compared with ARDS patients. **A**, Receptor for advanced glycation end products (RAGE); **B**, surfactant protein D (SP-D); **C**, angiopoietin-2 (ANG-2); **D**, interleukin (IL)-6; **E**, IL-8; **F**, soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2); and **G**, IL-33. ●$p < 0.05$; ●●$p < 0.01$; ●●●$p < 0.001$, compared to HFNC. **+**$p < 0.05$; **++**$p < 0.01$; **+++**$p < 0.001$, compared to MV. HV = healthy volunteers, NHMV = nonhypoxemic mechanical ventilation.

Pa_{O_2}/F_{IO_2} ratio of HFNC failure patients 24 hours after MV onset was 113 (93–204). HFNC failure patients showed higher ICU mortality and longer ICU LOS than those who succeeded (**Supplemental Table 3**, Supplemental Digital Content 1, http://links.lww.com/CCM/C781). In contrast, no significant differences in ICU and hospital mortality and ICU and hospital LOS were observed between HFNC failure patients and those who were initially intubated (**Supplemental Table 4**, Supplemental Digital Content 1, http://links.lww.com/CCM/C781). In addition, differences in concentration of the various biomarkers were assessed in the overall HFNC cohort. Interestingly, patients who failed on HFNC had higher plasma concentrations of IL-8 within 24 hours of ARDS onset (**Supplemental Table 5**, Supplemental Digital Content 1, http://links.lww.com/CCM/C781). Furthermore, levels of IL-8 greater than or equal to 67.16 ρg/mL independently predict the need for MV in patients treated with HFNC even after adjusting for severity (**Table 4**).

DISCUSSION

This is the first study to demonstrate that hypoxemic patients with bilateral infiltrates treated with HFNC may present the same levels of plasma biomarkers of epithelial and endothelial injury and biomarkers of inflammation as ARDS patients undergoing direct MV. Furthermore, with the exception of IL-33, all biomarkers were higher in HFNC and MV patients than in both control groups. Thus, hypoxemic patients with bilateral infiltrates treated with HFNC presented similar plasma concentrations of biomarkers of inflammation and lung injury as MV patients with ARDS after matching on clinical variables that are proxies for inflammation (severity of illness APACHE) and lung injury (oxygenation), suggesting that they can be considered both clinically and biologically as ARDS patients.

For obvious reasons, histologic data are absent from the Berlin definition; it has been shown that it does not properly identify patients with diffuse alveolar damage (26). Furthermore, the natural history of ARDS often begins before

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

TABLE 3. Biomarkers Concentration in the Matched Groups

Biomarker	Mechanical Ventilation ($n = 39$)	High-Flow Nasal Cannula ($n = 39$)	Mean Difference Between Groups (95% CI)	p
Receptor for advanced glycation end products (ρg/mL)	2,653.80 (2,169.80–3,137.81)	2,387.19 (1,972.10–2,802.28)	−280.56 (−969.41 to 408.30)	0.41
Surfactant protein D (ng/mL)	15.07 (12.15–17.99)	14.43 (11.78–17.07)	−1.05 (−4.84 to 2.74)	0.58
Angiopoietin-2 (ρg/mL)	9,885.55 (7,628.81–12,142.29)	7,660.29 (6,213.89–9,106.68)	−2,009.41 (−4,948.72 to 929.89	0.17
IL-6 (ng/L)	122.95 (96.81–149.08)	120.01 (101.67–138.35)	−2.17 (−37.54 to 33.20)	0.90
IL-8 (ρg/mL)	130.89 (91.40–170.38)	90.20 (55.85–124.55)	−40.34 (−95.72 to 15.03)	0.15
IL-33 (ng/mL)	1.48 (1.14–1.82)	1.21 (1.00–1.41)	−0.27 (−0.65 to 0.13)	0.18
Soluble suppression of tumorigenicity-2 (ρg/mL)	3,389.92 (1,789.78–4,990.06)	3,066.77 (1,425.94–4,707.59)	−569.93 (−2,620.75 to 1,480.90)	0.58

IL = interleukin.
Data of mechanical ventilation and high-flow nasal cannula groups are expressed as mean (95% CI).

TABLE 4. Logistic Regression Analysis of Association Between Interleukin-8 Concentrations and Need for Mechanical Ventilation in High-Flow Nasal Cannula Patients

Variable	OR	95% CI	p
Unadjusted association between IL-8 and need for mechanical ventilation			
IL-8 ≥ 67.16 (ρg/mL)	9.21	2.15–39.52	< 0.01
Adjusted analysis by APACHE			
IL-8 ≥ 67.16 (ρg/mL)	8.92	1.94–40.99	< 0.01
APACHE II	1.01	0.88–1.16	0.89
Adjusted analysis by SOFA			
IL-8 ≥ 67.16 (ρg/mL)	17.37	2.66–113.46	< 0.01
SOFA	1.64	1.07–2.51	0.02

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, IL = interleukin, OR = odds ratio, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.

intubation and invasive MV onset (19). We should therefore consider other specific criteria in order to better identify patients with ARDS before intubation is required, such as biomarkers. Recently, significant progress has been made in identifying more specific markers for ARDS. Some biomarkers have demonstrated their ability to distinguish between patients with clinical criteria for ARDS and MV controls (12) or patients with heart failure (9). It has been shown that patients with direct ARDS have higher levels of lung epithelial injury biomarkers (RAGE and SP-D) (27); conversely, higher levels of a lung endothelial injury biomarker (angiopoietin-2) were observed in patients with indirect ARDS (28). Additionally, using a latent-class analysis, Calfee et al (29) identified the same two endotypes in two different ARDS cohorts. One of the endotypes was characterized by higher plasma levels of inflammatory biomarkers, a higher prevalence of sepsis, shock and metabolic acidosis, and by worse outcomes. Interestingly, only patients of the more severely inflamed endotype benefited from a higher PEEP strategy although higher PEEP could even cause harm in the noninflamed endotype. Therefore, measuring a panel of biomarkers of epithelial and endothelial injury and inflammation may be a good approach to identify ARDS patients and detect at-risk patients.

By doing so, we found no significant differences in basal plasma levels in patients with HFNC compared with those who were mechanically ventilated. Furthermore, all markers (except IL-33) were higher in both study populations than in the two control groups. These findings show that nonintubated patients treated with HFNC who meet all the Berlin criteria other than PEEP express the same biomarkers of lung injury and should therefore be considered as ARDS patients. This approach is coherent with the findings of Kangelaris et al (19), showing that ARDS is prevalent among nonintubated ICU patients. In addition, this study found that a noticeable number of ARDS patients did not require intubation, in line with recent reports of noninvasive management of ARDS, either with HFNC (3) or noninvasive ventilation (30). However, because late intubation may worsen prognosis (19), biological assessment of lung injury with specific biomarkers as those we used in these patients may help early recognition of those who may require further intubation.

In contrast to sST2, we found nonsignificant differences in plasma IL-33 levels between both study cohorts and both control groups. Indeed, it has been shown that patients with ARDS do not have elevated IL-33 (either in bronchoalveolar lavage or in serum) (31), and this fact strengthens the external validity

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

of the present study. Interestingly, as previously documented with different ARDS subphenotypes (29), higher levels of IL-8 were significant determinants of HFNC failure in our cohort.

Besides biomarkers, clinical elements may guide physician's decision to intubate patients under HFNC. Although the indication of HFNC was not standardized in our study, physicians based their decisions on known variables that may influence secondary intubation. In this sense, as already suggested, patients with shock were more frequently intubated as they are less likely to respond to HFNC therapy (1, 32, 33). Consistently, use of vasopressors was even an exclusion criteria in the FLORALI study (2). Similarly, as encountered in extrapulmonary sepsis, the presence of other organ failure has been repeatedly associated with a higher HFNC failure rate (3). Judicious timing of intubation is a key issue in patients treated with HFNC because of the impact of delayed intubation on outcome found in a recent study (34). Beyond the important limitations of the study (35), it nonetheless confirms the findings previously seen with NIV that delayed intubation may worsen patients' prognosis. We believe this was not encountered in the present study since no difference in outcomes was observed between patients who failed on HFNC and those who were initially intubated. Therefore, when these conditions are met, HFNC may be a potential therapeutic option to treat severely hypoxemic patients who do not have any other organ failure (36). Physicians may rely on simple clinical variables to detect early predictors for the need of intubation, such as absence of significant decrease in RR, persistence of thoracoabdominal asynchrony (37), or the presence of an additional organ failure (1, 3). More recently, it has been shown that patients with severe pneumonia who after 12 hours of HFNC therapy have a Respiratory rate-OXygenation index (defined as the ratio of Spo_2/Fio_2 to RR) greater than or equal to 4.88 were less likely to be intubated (38).

The current study has some limitations. First, the study may be underpowered for some of the biomarkers used. However, it is a prospective multicenter study including a nonselected population of ARDS patients, using a propensity score–matched population that generated balanced groups. And we have also included two different control groups, and biomarker concentrations observed in the two study groups were similar to those previously reported in larger studies (28). Second, measuring hypoxemia in nonintubated patients is still challenging, and their Pao_2/Fio_2 may not necessarily be comparable to MV patients. However, patients who failed on HFNC still met ARDS oxygenation criteria 24 hours after intubation. Third, we only analyzed plasma levels of seven of the biomarkers, and no sequential measurement was performed; the measurement of other biomarkers in different samples and to know whether they evolve differently in HFNC patients compared with ARDS patients may have added more prognostic information. However, our panel of markers included the most important biomarkers used to date to describe different molecular phenotypes of ARDS (28). In addition, bronchoalveolar lavage may be hazardous and impracticable in hypoxemic patients, especially in those who were not intubated. Fourth, no data prior to intubation in the MV patients were available. And fifth, we have to keep in mind that failing to show statistically significant difference might not be the same that proving equivalence.

In conclusion, the results of the present study demonstrate that acute hypoxemic patients with bilateral infiltrates treated with HFNC may present a similar pattern of biomarkers of inflammation and injury to ARDS patients who undergo direct MV. This suggests that HFNC patients who otherwise meet the Berlin definition criteria may be considered as mild ARDS patients. In addition, biomarker analysis may help identify patients who will fail on HFNC and will need to be intubated. These novel results have important implications both in clinical practice and in research as they provide a rationale for diagnosing and treating ARDS patients in the early stages of the course of critical illness, before MV initiation. Future definitions of ARDS should focus on establishing new criteria that include nonintubated, high-risk ARDS patients.

REFERENCES

1. Roca O, de Acilu MG, Caralt B, et al; ICU collaborators: Humidified high flow nasal cannula supportive therapy improves outcomes in lung transplant recipients readmitted to the intensive care unit because of acute respiratory failure. *Transplantation* 2015; 99:1092–1098
2. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al; FLORALI Study Group; REVA Network: High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196
3. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, et al: Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: A 1-year observational study. *Respir Care* 2015; 60:162–169
4. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012; 307:2526–2533
5. Roca O, Hernández G, Díaz-Lobato S, et al; Spanish Multidisciplinary Group of High Flow Supportive Therapy in Adults (HiSpaFlow): Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care* 2016; 20:109
6. Papazian L, Corley A, Hess D, et al: Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: A narrative review. *Intensive Care Med* 2016; 42:1336–1349
7. Chertoff J: High-flow oxygen, PEEP, and the Berlin definition of ARDS: Are they mutually exclusive? *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:396–397
8. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al: Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:1–6; discussion 230–232
9. Bajwa EK, Volk JA, Christiani DC, et al; National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Prognostic and diagnostic value of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 concentrations in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2013; 41:2521–2531
10. Alladina JW, Levy SD, Hibbert KA, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Plasma concentrations of soluble suppression of tumorigenicity-2 and interleukin-6 are predictive of successful liberation from mechanical ventilation in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2016; 44:1735–1743
11. Martínez-González I, Roca O, Masclans JR, et al: Human mesenchymal stem cells overexpressing the IL-33 antagonist sST2 attenuate endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 34:1–63
12. Jabaudon M, Blondonnet R, Roszyk L, et al: Soluble forms and ligands of the receptor for advanced glycation end-products in patients with acute respiratory distress syndrome: An observational prospective study. *PLoS One* 2015; 10:e0135857

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

13. Jabaudon M, Blondonnet R, Roszyk L, et al: Soluble receptor for advanced glycation end-products predicts impaired alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:191–199
14. Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, et al; NHLBI ARDS Network: Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury. *Thorax* 2008; 63:1083–1089
15. Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, et al; Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax* 2003; 58:983–988
16. Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, et al: Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:736–742
17. Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, et al; NHLBI ARDS Network: Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: Prognostic and pathogenetic significance. *Crit Care Med* 2012; 40:1731–1737
18. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network: Comparison of the SpO2/FIO2 ratio and the PaO2/FIO2 ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007; 132:410–417
19. Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, et al: Timing of intubation and clinical outcomes in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2016; 44:120–129
20. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818–829
21. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707–710
22. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 2):S27–S72
23. Austin PC: Comparing paired vs non-paired statistical methods of analyses when making inferences about absolute risk reductions in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2011; 30:1292–1301
24. Ho D, Imai K, King G, et al: Matching as nonparametric preprocessing for reducing model dependence in parametric causal inference. *Polit Anal* 2007; 15:199–236
25. Ho DE, Imai K, King G, et al: MatchIt: Nonparametric preprocessing for parametric causal inference. *J Stat Softw* 2011; 42:1–28
26. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al: Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:761–767
27. Ware LB, Koyama T, Zhao Z, et al: Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2013; 17:R253
28. Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, et al: Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies. *Chest* 2015; 147:1539–1548
29. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al; NHLBI ARDS Network: Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: Latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2:611–620
30. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, et al: Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:2435–2441
31. Mato N, Bando M, Kusano A, et al: Clinical significance of interleukin 33 (IL-33) in patients with eosinophilic pneumonia. *Allergol Int* 2013; 62:45–52
32. Rello J, Pérez M, Roca O, et al; CRIPS Investigators: High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: A cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care* 2012; 27:434–439
33. Medina A, Modesto I Alapont V: Seriously, Should We Be Treating Severe ARDS With High-Flow Nasal Cannula Oxygen? *Respir Care* 2015; 60:e148
34. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, et al: Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 2015; 41:623–632
35. Ricard JD, Messika J, Sztrymf B, et al: Impact on outcome of delayed intubation with high-flow nasal cannula oxygen: Is the device solely responsible? *Intensive Care Med* 2015; 41:1157–1158
36. Ricard JD, Messika J, Dreyfuss D, et al: Seriously, should we be treating severe ARDS with high-flow nasal cannula oxygen?–Reply. *Respir Care* 2015; 60:e148–e149
37. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, et al: Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: A prospective pilot study. *Intensive Care Med* 2011; 37:1780–1786
38. Roca O, Messika J, Caralt B, et al: Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care* 2016; 35: 200–205

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

Supplemental Table 1. Baseline characteristics and ICU course of the HFNC group

Variable	HFNC (n=39)	HFNC (n=4)	P value
Age (years)	58 (48-67)	62 (39-74)	0.76
Sex (male)	29 (74.4%)	3 (75%)	1
Comorbidities			
Arterial hypertension	15 (38.5%)	1 (25%)	0.64
Diabetes	10 (25.6%)	1 (25%)	1
Cardiovascular disease	5 (12.8%)	1 (25%)	0.47
Immunosuppression	17 (43.6%)	0	0.14
COPD	3 (7.7%)	1 (25%)	0.33
Origin of ARDS (intrapulmonary)	34 (87.2%)	3 (75%)	0.47
Etiology of ARDS			0.49
Pneumonia	30 (76.9%)	2 (50%)	
Extrapulmonary sepsis	3 (7.7%)	1 (25%)	
Pancreatitis	2 (5.1%)	0	
Lung resection	0	0	
Others	4 (10.3%)	1 (25%)	
APACHE II at ICU admission	18 (13-22)	17 (14-20)	0.68
At the time of ARDS diagnosis			
SOFA	6 (4-8)	5 (4-5)	0.27
P_aO_2/F_IO_2	94 (76-116)	150 (150-150)	0.24
Lactate (mmol/L)	1.20 (0.84-1.72)	1.60 (1.25-3.05)	0.20
CRP (mg/Dl)	20.00 (11.54-31.00)	24.88 (10.25-47.19)	0.61
Leukocytes (x10E9/L)	10.80 (7.20-15.10)	12.10 (3.86-17.51)	0.97
Corticosteroids	12 (30.8%)	0	0.56
During ICU stay			
Need for MV	19 (48.7%)	2 (50%)	1
Days of MV	8 (5-23)	5 (5-5)	0.38
Shock	21 (53.8%)	2 (50%)	1
Renal failure	19 (48.7%)	2 (50%)	1
Outcomes			
LOS (days)			
ICU			
All	10 (5-16)	7 (6-22)	0.64
Survivors	9 (5-14)	7 (6-22)	0.74
Hospital			
All	24 (18-59)	34 (21-40)	0.83
Survivors	24 (18-60)	34 (21-40)	0.84
Mortality			
ICU	7 (17.9%)	0	1
Hospital	9 (23.1%)	1 (25%)	1

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; HFNC: High Flow Nasal Cannula; MV: Mechanical Ventilation; CRP: C-reactive Protein; iNO: inhaled nitric oxide; ICU: Intensive Care Unit; LOS: Length of Stay. Data are expressed as median (interquartile range) or frequency (percentage).

Supplemental Table 2. Plasma biomarkers of the HFNC group

Variable	HFNC (n=39)	HFNC (n=4)	*P* value
RAGE (ρg/ml)	2387.19 (1972.10-2802.28)	3389.72 (363.16-6416.27)	0.19
SP-D (ng/ml)	14.43 (11.78-17.07)	17.87 (0.53-35.21)	0.44
ANG-2 (ρg/ml)	7660.29 (6213.89-9106.68)	11287.50 (-203.73-22778.73)	0.15
IL-6 (ng/l)	120.01 (101.67-138.35)	155.85 (-25.51-337.21)	0.58
IL-8 (ρg/ml)	90.20 (55.85-124.55)	164.30 (-134.74-463.34)	0.21
IL-33 (ng/ml)	1.21 (1.00-1.41)	1.25 (1.07-1.42)	0.91
sST2 (ρg/ml)	3066.77 (1425.94-4707.59)	1388.76 (-116.95-2894.48)	0.51

HFNC: High Flow Nasal Cannula; MV: Mechanical Ventilation; RAGE: receptor for advanced glycation end-products; SP-D: surfactant protein D; ANG-2: Angiopoietin-2; IL: interleukin; sST2: soluble suppression of tumorigenicity-2. Data are expressed as mean (95%CI).

Supplemental Table 3. Baseline characteristics and ICU course of the HFNC group.

Variable	HFNC success (n=22)	HFNC failure (n=21)	P value
Age (years)	60 (53-68)	58 (42-68)	0.47
Sex (male)	17 (77.3%)	15 (71.4%)	0.74
Comorbidities			
Arterial hypertension	11 (50%)	5 (23.8%)	0.11
Diabetes	9 (40.9%)	2 (9.5%)	0.03
Cardiovascular disease	3 (13.6%)	3 (14.3%)	1
Immunosuppression	9 (40.9%)	8 (38.1%)	1
COPD	3 (13.6%)	1 (4.8%)	0.61
Origin of ARDS (intrapulmonary)	20 (90.9%)	17 (81.0%)	0.41
Etiology of ARDS			0.29
Pneumonia	16 (72.7%)	16 (76.2%)	
Extrapulmonary sepsis	2 (9.1%)	2 (9.5%)	
Pancreatitis	0	2 (9.5%)	
Lung resection	0	0	
Others	4 (18.2%)	1 (4.8%)	
APACHE II at ICU admission	17 (13-21)	20 (14-22)	0.27
At the time of ARDS diagnosis			
SOFA	5 (4-7)	7 (6-8)	0.02
P_aO_2/F_IO_2	96 (72-115)	99 (77-150)	0.58
Lactate (mmol/L)	1.20 (0.84-1.72)	1.29 (0.95-1.85)	0.55
CRP (mg/Dl)	14.00 (9.38-27.00)	24.00 (14.20-36.60)	0.04
Leukocytes (x10E9/L)	12.10 (7.80-14.64)	9.00 (6.50-15.65)	0.59
Corticosteroids	7 (31.8%)	5 (23.8%)	0.74
During ICU stay			
Days of MV		8 (5-22)	
Shock	4 (18.2%)	19 (90.5%)	<0.01
Renal failure	9 (40.9%)	12 (57.1%)	0.37
Outcomes			
LOS (days)			
ICU			
All	7 (5-12)	15 (9-34)	<0.01
Survivors	7 (5-12)	14 (8-36)	<0.01
Hospital			
All	22 (18-56)	30 (18-61)	0.48
Survivors	22 (18-44)	34 (21-62)	0.20
Mortality			
ICU	1 (4.5%)	6 (28.6%)	0.05
Hospital	3 (13.6%)	7 (33.3%)	0.27

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; HFNC: High Flow Nasal Cannula; MV: Mechanical Ventilation; CRP: C-reactive Protein; iNO: inhaled nitric oxide; ICU: Intensive Care Unit; LOS: Length of Stay. Data are expressed as median (interquartile range) or frequency (percentage).

Supplemental Table 4. Outcomes in the matched HFNC failure group compared to MV patients.

Variable	MV (n=39)	HFNC failure (n=19)	*P* value
Mortality			
ICU	11 (28.2%)	6 (31.6%)	1
Hospital	11 (28.2%)	7 (36.8%)	0.56
LOS (days)			
ICU			
All	26 (21.33)	21 (14.07)	0.39
Survivors	28 (19.90)	22 (15.31)	0.32
Hospital			
All	50 (44.40)	36 (22.75)	0.25
Survivors	58 (49.70)	40 (24.33)	0.19

HFNC: High Flow Nasal Cannula; MV: Mechanical Ventilation; ICU: Intensive Care Unit; LOS: Length of stay. Data are expressed as mean (standard deviation) or frequency (percentage).

Supplemental Table 5. Plasma biomarkers of the HFNC group

Variable	HFNC success (n=22)	HFNC failure (n=21)	*P* value
RAGE (ρg/ml)	2174.77 (1599.67-2749.86)	2760.61 (2179.11-3342.11)	0.14
SP-D (ng/ml)	14.27 (10.66-17.87)	15.30 (11.28-19.31)	0.69
ANG-2 (ρg/ml)	7355.91 (5461.71-9250.11)	8720.54 (6277.46-11163.62)	0.36
IL-6 (ng/l)	129.82 (100.48-159.16)	116.38 (89.01-143.76)	0.49
IL-8 (ρg/ml)	56.03 (27.87-84.19)	143.57 (77.97-209.16)	0.02
IL-33 (ng/ml)	1.07 (0.80-1.34)	1.37 (1.12-1.62)	0.09
sST2 (ρg/ml)	1953.06 (1328.99-2577.13)	3900.55 (847.99-6953.11)	0.21

HFNC: High Flow Nasal Cannula; MV: Mechanical Ventilation; RAGE: receptor for advanced glycation end-products; SP-D: surfactant protein D; ANG-2: Angiopoietin-2; IL: interleukin; sST2: soluble suppression of tumorigenicity-2. Data are expressed as mean (95%CI).

4.3 ARTÍCULO 2

García-de-Acilu M, Pacheco A, Santafé M, Ramos FJ, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Roca O. Pleth variability index may predict preload responsiveness in patients treated with nasal high flow: a physiological study. J Appl Physiol (1985). 2021;130(6):1660-1667.

Factor de impacto 3,532.

J Appl Physiol 130: 1660–1667, 2021.
First published April 15, 2021; doi:10.1152/japplphysiol.00614.2020

american physiological society | JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY

RESEARCH ARTICLE

Pleth variability index may predict preload responsiveness in patients treated with nasal high flow: a physiological study

Marina García-de-Acilu,[1,2] Andrés Pacheco,[1] Manel Santafé,[1] Francisco-Javier Ramos,[1] Juan C. Ruiz-Rodríguez,[1] Ricard Ferrer,[1,3] and Oriol Roca[1,3]

[1]*Servei de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona, Spain;* [2]*Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain; and* [3]*Ciber Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain*

Abstract

The purpose of this study was to determine whether the plethysmographic variability index ("PVi") can predict preload responsiveness in patients with nasal high flow (NHF) (≥30 L/min) with any sign of hypoperfusion. "Preload responsiveness" was defined as a ≥10% increase in stroke volume (SV), measured by transthoracic echocardiography, after passive leg raising. SV and PVi were reassessed in preload responders after receiving a 250-mL fluid challenge. Twenty patients were included and 12 patients (60%) were preload responders. Responders showed higher baseline mean PVi (24% vs. 13%; $P = 0.001$) and higher mean PVi variation (ΔPVi) after passive leg raising (6.8% vs. −1.7%; $P < 0.001$). No differences between mean ΔPVi after passive leg raising and mean ΔPVi after fluid challenge were observed (6.8% vs. 7.4%; $P = 0.24$); and both values were strongly correlated ($r = 0.84$; $P < 0.001$). Baseline PVi and ΔPVi after passive leg raising showed excellent diagnostic accuracy identifying preload responders (AUROC 0.92 and 1.00, respectively). Baseline PVi ≥ 16% had a sensitivity of 91.7% and a specificity of 87.5% for detecting preload responders. Similarly, ΔPVi after passive leg raising ≥2% had a 100% of both sensitivity and specificity. Thus, PVi might predict "preload responsiveness" in patients treated with NHF, suggesting that it may guide fluid administration in these patients.

NEW & NOTEWORTHY This is the first study that analyzes the use of noninvasive plethysmographic variability index (PVi) for preload assessment in patients treated with nasal high flow (NHF). Its results showed that PVi might identify preload responders. Therefore, PVi may be used in the day-to-day clinical decision-making process in critically ill patients treated with NHF, helping to provide adequate resuscitation volume.

fluid responsiveness; high flow nasal cannula; nasal high flow; plethysmographic variability index

INTRODUCTION

The use of nasal high flow (NHF) in patients with respiratory failure has grown exponentially over the last decade. Its effects are not limited to the lung (1). Moreover, hemodynamic management of acute respiratory failure (ARF) patients receiving NHF may be especially challenging, as fluid overload may worsen their respiratory condition and make intubation and invasive mechanical ventilation mandatory (2). Conversely, volume expansion may be needed, particularly in patients with sepsis (3). Indeed, either incomplete or excessive resuscitation may be deleterious and, therefore, fluid administration should be appropriately guided (2, 4, 5).

Previous studies have shown that patients receiving NHF therapy are mostly monitored noninvasively (6). Therefore, it would be particularly useful to find a noninvasive and easy-to-use parameter, available at the bedside, which can be continuously measured to predict fluid responsiveness in these patients. Preload responsiveness may be defined as an increase in cardiac output in response to the passive leg raising maneuver. Similarly, fluid responsiveness may be defined as the same increase in cardiac output in response to fluid administration. The ability to predict preload responsiveness of noninvasive indices such as the pleth variability index (PVi) has also been studied in healthy spontaneously breathing volunteers (7, 8). PVi has been described as a noninvasive measure of the respiratory-induced variations in the plethysmographic waveform amplitude. Interestingly, PVi has also been shown to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients with shock (9–11) or during major surgical procedures (12, 13). Similarly, the perfusion index (Pi) has recently been used to assess preload responsiveness (14). However, its usefulness in spontaneously breathing patients supported by NHF has not yet been evaluated. The positive response to the passive leg raising maneuver has also been shown to be a reliable predictor of fluid responsiveness in a variety of clinical settings when assessed

Correspondence: O. Roca (oroca@vhebron.net).
Submitted 16 July 2020 / Revised 29 March 2021 / Accepted 2 April 2021

8750-7587/21 Copyright © 2021 the American Physiological Society

Downloaded from journals.physiology.org/journal/jappl (079.158.255.210) on February 2, 2022.

with a direct measure of cardiac output (15, 16). Moreover, it is equally useful in spontaneously breathing patients and in patients under controlled mechanical ventilation, although it may be inaccurate in case of intraabdominal hypertension (16). Similarly, it might not be used in case of intracranial hypertension, pain, or agitation. However, no data are available regarding the feasibility and usefulness of passive leg raising in ARF spontaneously breathing patients supported by NHF.

Therefore, we hypothesized that PVi may predict preload responsiveness in ARF patients supported by NHF. Consequently, our objective was to evaluate whether PVi may predict preload responsiveness in ARF patients supported by NHF. Secondarily, we also analyzed if preload responders presented similar changes in PVi after fluid administration.

METHODS

Study Design

We conducted a pilot physiological study including patients with hypoxemic ARF supported by NHF with any sign of inadequate tissue perfusion who were admitted to the ICU of Vall d'Hebron University Hospital during a 1-yr period (January to December 2018). The Vall d'Hebron University Hospital Ethical Committee approved the study [PR (AG) 409/2016] and written informed consent was obtained from all patients before inclusion (ClinicalTrials.gov identifier NCT03817996). This study followed the recommendations of the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines for reporting observational studies (17).

Patients

We included patients who were admitted to the ICU and had hypoxemic ARF treated with NHF (flow $\geq$30 L/min) with at least one of the following clinical signs: hypotension (systolic blood pressure <90 mmHg or need for noradrenaline, which was initiated in hypotensive patients to achieve a mean arterial pressure >60 mmHg) (18), oliguria (urine output <0.5 mg/kg/h) (14), skin mottling (19), or serum lactate level >2 mmol/L (20) were considered for inclusion.

Exclusion criteria were age <18 yr old, or hemodynamic variability during the study period. Hemodynamic variability was defined as a variation of heart rate or arterial pressure >10% during the study period. We also excluded those patients who presented a contraindication for passive leg raising (intraabdominal hypertension, intracranial pressure, and pain or agitation). Patients with known or de novo cardiac arrhythmia (including atrial fibrillation), intracardiac shunt, severe left ventricular (LV) dysfunction (LV ejection fraction <40%), or severe valvulopathies were also excluded.

Ten patients with ARF treated with NHF but with no signs of inadequate tissue perfusion served as controls.

NHF Device

High flow was provided with Airvo 2 (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand). The device consists of a low-resistance nasal cannula that can deliver up to 60 L/min of totally conditioned gas mixture (37°C and 100% of relative humidity).

In accordance with ICU clinical practice, NHF was initiated in patients with ARF with oxygen saturation (Sp_{O_2}) less than 92% or respiratory rate (RR) above 30 beats/min with standard oxygen therapy of more than 9 L/min and fraction of inspired oxygen (FI_{O_2}) greater than 0.5. NHF was initially set at a minimum flow of 30 L/min and FI_{O_2} of 1. The flow was modified at the discretion of the attending physician and according to patient tolerance, and FI_{O_2} was titrated targeting an Sp_{O_2} greater than 92%.

Hemodynamic Measurement

Stroke volume (SV) and cardiac output (CO) were assessed by transthoracic echocardiography (TTE) (21) using a portable echocardiogram with a 2.5–3.5 MHz probe (Vivid I, General Electric Healthcare Clinical System). Left ventricle outflow tract (LVOT) diameter was measured using the parasternal long-axis view. Left ventricle velocity-time integral (VTI) was calculated using the apical 5-chamber view, placing PW Doppler sample on LVOT. SV was calculated as the product of LVOT cross-sectional area (cm^2) and VTI (cm). CO was estimated by averaging three consecutive measures as the product of SV and heart rate (HR). VTI variability was calculated as the product of $[(VTI_{max} - VTI_{min})/((VTI_{max} - VTI_{min})/2)] \times 100\%$.

Masimo Radical-7 Pulse CO-Oximeter (Irvine, CA) pulse oximetry technology was used to measure PVi, an automatic measure of dynamic change in the Pi, which occurs during the respiratory cycle. Patients wore an adhesive oximeter sensor attached to the second finger and connected to the monitor. Pulse oximetry technology uses red and infrared light from the probe, where a constant amount of light is absorbed by skin, other tissues, and nonpulsatile blood, whereas a variable amount is absorbed by the pulsating arterial flow. For Pi calculation, the pulsatile infrared signal was indexed against the nonpulsatile infrared signal, reflecting the amplitude of the pulse oximeter waveform. PVi reflects changes in Pi occurring in a time interval [$PVi\ (\%) = (Pi_{max} - Pi_{min})/Pi_{max}$] that may be sufficient to include one or more respiratory cycles. The monitor was set up to measure changes during 15-s time intervals, displaying on the screen a PVi value of 2 min average, with a refresh rate of 1 s. PVi measurement began after a stable value (when five visible similar and adequate waveforms appeared on the screen) (7). PVi variation (ΔPVi) after passive leg raising was calculated as the difference of PVi after passive leg raising and PVi at baseline.

Study Procedures

The study was conducted within the first 24 h of NHF support. At baseline, all patients were in semirecumbent position, with the head of the bed at a 45° angle. SV/CO and PVi were assessed by TTE and pulse oximetry, respectively. Passive leg raising was then performed (lowering the head and upper torso so that the patient was supine and simultaneously raising the legs to a 45° angle), and SV/CO and PVi were reassessed. Preload responders then received a fluid challenge comprising 250 mL of saline solution in 10 min. The fluid challenge was administered with the patient in the supine position, 5 min after achieving similar hemodynamic values to those observed at baseline (before passive leg raising maneuver). After fluid challenge, SV/CO, and PVi were assessed again (Supplemental Fig. S1; all Supplemental

Downloaded from journals.physiology.org/journal/jappl (079.158.255.210) on February 2, 2022.

material is available at https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12662663). A blinded validation of the TTE measurements was performed by an expert echocardiographist who was blinded both to the ETT and PVi measurements. NHF settings and dosages of noradrenaline remained unchanged during the entire procedure.

Statistical Analysis

Quantitative variables are expressed as means (95% confidence interval) or medians (interquartile range) when not normally distributed. Categorical variables are expressed as frequencies (percentage). Preload responsiveness was defined as an increase ≥10% in SV after passive leg raising (18, 22). Patients were divided into two groups (preload responders and nonresponders) according to changes in SV after passive leg raising. Similarly, fluid responsiveness was defined as an increase ≥10% in SV after fluid administration (23, 24). As this was an exploratory pilot study, we estimated that we would need to include 20 patients (20). A secondary validation was also performed using the variation of CO ≥10% to define preload responders. Differences between continuous variables were assessed by the Student *t* test or Mann–Whitney *U* test, as appropriate. Categorical variables were compared using the χ^2 or Fisher's exact test. Changes in hemodynamic variables induced by passive leg raising and fluid challenge were assessed using Wilcoxon's rank sum test for paired data. Pearson correlation was used to determine the association between ΔPVi after passive leg raising and ΔPVi after fluid challenge.

Area under the receiver operating characteristic curves (AUROCs) were calculated to assess the accuracy of baseline PVi and ΔPVi after passive leg raising for correctly classifying patients who would respond to fluid challenge. The Youden index was used to determine the best cutoff points for PVi and ΔPVi after passive leg raising to predict fluid response (25). Positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and positive and negative likelihood ratios (LR) for the cutoff points were then calculated.

A two-sided *P* value of 0.05 or less was considered statistically significant. All analyses were performed using STATA 14 software (Stata Corp. Stata Statistical Software: Release 14, Statistical software, College Station, TX: StataCorp LP).

RESULTS

General Characteristics

Twenty patients with ARF receiving NHF oxygen therapy were included (Fig. 1). Baseline characteristics are reported in Supplemental Table S1. At the moment of inclusion, patients were treated with a mean flow of 47 (43–51) L/min; they had a mean ratio of partial oxygen pressure and an estimated fraction of inspired oxygen (Pa_{O_2}/FI_{O_2}) of 141 (112–171) mmHg. None of the patients presented with hypercapnia. All patients presented with hypotension (systolic blood pressure <90 mmHg or required noradrenaline to maintain a mean arterial pressure >60 mmHg), and/or serum lactate level >2 mmol/L (Supplemental Table S2). Twelve patients (60%) were preload responders (increase in SV ≥ 10% after passive leg raising), with a mean increase in SV of 19% (8–11, 26–31). Eleven patients (55%) required noradrenaline, with a mean dose of 0.41 (0.22–0.31) μg/kg/min and a mean lactate level of 3.7 (2.7–4.7) mmol/L. Passive leg raising could be performed in all (100%) patients, with no reports of any adverse events. No differences in baseline characteristics between preload responders and nonresponders were observed (Table 1).

Hemodynamic Response to Passive Leg Raising

Differences in hemodynamic and echocardiographic variables between passive leg raising responders and nonresponders are depicted in Table 2. Preload responders showed higher baseline values of PVi [24% (20%–28%) vs. 13% (8%–18%); $P = 0.002$) and ΔPVi after passive leg raising [6.8% (5.0%–8.5%) vs. −1.7 (−4.8% to 1.4%); $P < 0.001$] than nonresponders (Fig. 2 and Supplemental Fig. S2). No differences in baseline Pi were found between responders and nonresponders. Passive leg raising induced significant changes in clinical and echocardiographic variables in preload responders. Systolic, diastolic, and mean arterial pressure increased significantly, as well as Pi. Echocardiography showed a significant increase in LVOT–VTI after passive leg raising, whereas LVOT–VTI variability decreased.

Prediction of Preload Responsiveness

Baseline PVi and ΔPVi after passive leg raising showed excellent diagnostic accuracy for predicting preload responsiveness, with an AUROC of 0.92 (95% CI: 0.77–1.00; $P < 0.001$) and 1.00 (95% CI: 1.00–1.00; $P < 0.001$), respectively (Fig. 3). The best baseline PVi cutoff value for discriminating between preload responders and nonresponders was ≥16%, which had a sensitivity of 91.7% (95% CI: 61.5–99.8) and a specificity of 87.5% (95% CI: 47.3–99.7) (Table 3). ΔPVi after passive leg raising ≥2% allowed discrimination between preload responders and nonresponders with a sensitivity of 100% (95% CI: 73.5–100) and a specificity of 100% (95% CI: 63.1–100).

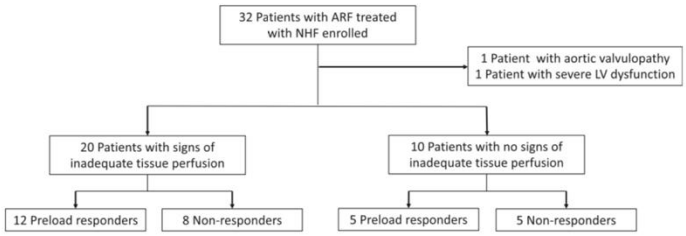


Figure 1. Flowchart of patients included.

Downloaded from journals.physiology.org/journal/jappl (079.158.255.210) on February 2, 2022.

Table 1. *Baseline characteristics preload responders and nonresponders*

	All	Preload Responders	Nonresponders	
	n = 20	*n* = 12	*n* = 8	*P*
Age, yr	62 (55–68)	63 (54–73)	59 (48–71)	0.58
Sex, (male)	13 (65%)	7 (58%)	6 (75%)	0.44
APACHE II	21.25 (16.76–25.74)	22.67 (17.45–27.89)	19.13 (9.39–28.86)	0.43
SOFA	8.50 (7.16–9.84)	8.58 (8.88–10.29)	8.38 (5.62–11.13)	0.88
SAPS-II	48.45 (39.80–57.10)	52.58 (42.06–63.10)	42.25 (25.07–59.43)	0.23
ARF etiology (intra)	11 (55%)	6 (50%)	5 (62%)	0.58
Sepsis, %	15 (75%)	8 (67%)	7 (87%)	0.29
Noradrenaline, %	11 (55%)	7 (58%)	4 (50%)	0.71
Noradrenaline, μg/kg/min	0.41 (0.22–0.61)	0.45 (0.13–0.76)	0.35 (0.03–0.67)	0.64
Lactate, mmol/L	3.70 (2.67–4.73)	3.83 (2.32–5.33)	3.51 (1.79–5.24)	0.76
NHF flow	47 (43–51)	48 (42–53)	47 (39–54)	0.88
NHF FI_{O_2}	0.6 (0.5–0.7)	0.6 (0.5–0.8)	0.5 (0.4–0.6)	0.24
Pa_{O_2}/FI_{O_2}	142 (112–171)	148 (99–197)	132 (101–164)	0.60

Values are means (95% CI) unless indicated. APACHE, Acute Physiology and Chronic Health; ARF, acute respiratory failure; NHF, nasal high flow; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

Validation of Preload Responsiveness Results

We performed a validation of the results observed with a different definition of preload responsiveness, namely an increase ≥10% in CO after passive leg raising. With this second definition, 10 patients (50%) responded to passive leg raising with a mean increase in CO of 20% (8–11, 23, 26–35). Responders showed higher baseline values of PVi [23% (18%–29%) vs. 16% (11%–21%); $P = 0.04$] and ΔPVi after passive leg raising [6% (4%–9%) vs. −1% (−3% to 4%); $P = 0.01$] than nonresponders (Supplemental Table S3). Baseline PVi and ΔPVi between baseline value and PVi value after passive leg raising also showed excellent diagnostic accuracy [AUROC 0.77 (95% CI: 0.57–0.98; $P = 0.04$) and 0.85 (95% CI: 0.67–1.00; $P < 0.01$), respectively]. The best baseline PVi cutoff was again ≥16%, which allowed discrimination between responders and nonresponders with a sensitivity of 66.7% (95% CI: 34.9–90.1) and a specificity of 75.0% (95% CI: 34.9–96.8). ΔPVi after passive leg raising ≥2% was also the best threshold for discrimination, distinguishing between responders and nonresponders with a sensitivity of 75.0% (95% CI: 42.8–94.5) and a specificity of 87.5% (95% CI: 47.3–99.7) (Supplemental Table S4).

Another comparison was performed using a cohort of 10 patients with ARF supported by NHF with no sign of tissue hypoperfusion. No differences were observed in baseline PVi between controls and patients with any sign of hypoperfusion [16 (13–19) vs. 20 (16–23); $P = 0.23$, respectively]. Five (50%) patients in the control group responded to passive leg raising (increases in both SV and CO ≥10%). In the control group, no differences in baseline PVi between responders and nonresponders were observed [15 (7–23) vs. 17 (16–19); $P = 0.41$].

Response to Fluid Challenge

Patients who responded to the passive leg raising maneuver received 250 mL of saline solution in 10 min. The response of clinical and echocardiographic variables to fluid challenge was similar to the response to passive leg raising (Table 4). SV and CO after fluid challenge and the same variables after passive leg raising were strongly correlated ($r = 0.99$; $P < 0.001$ and $r = 0.92$; $P < 0.001$, respectively). Moreover, in patients who responded to passive leg raising, no differences in ΔPVi with passive leg raising and fluid challenge were observed [6.8% (5.0%–8.5%) vs. 7.4% (5.3%–

Table 2. *Hemodynamic and echocardiographic variables at baseline and after PLR*

	Preload Responders		Nonresponders	
	n = 12		*n* = 8	
	Baseline	After PLR	Baseline	After PLR
HR, beats/min	103 (92–113)	98 (91–105)	104 (88–118)	95 (82–108)
RR, breaths/min	24 (22–27)	21 (19–23)*	21 (19–23)	22 (20–24)*
SBP, mmHg	108 (98–118)	116 (109–124)*	112 (96–128)	111 (96–126)
DBP, mmHg	66 (61–70)	71 (67–75)*	66 (54–78)	65 (54–76)
MBP, mmHg	80 (74–86)	86 (81–91)*	81 (71–92)	80 (71–90)
SV, mL	36 (28–45)	44 (34–53)*	50 (32–67)	51 (33–70)
CO, L/min	3.7 (2.7–4.6)	4.3 (3.2–5.3)*	5.0 (3.6–6.5)	4.8 (3.3–6.3)
LVOT–VTI, cm	16 (14–19)	20 (18–22)*	19 (12–27)	20 (13–27)
LVOT–VTI variability, %	18 (16–20)	14 (12–15)*	10 (8–12) ⁺	10 (7–13)
PVi, %	24 (20–28)	17 (14–21)*	13 (8–18) ⁺	15 (8–21)
Pi, %	4.1 (2.5–5.8)	4.7 (3.1–6.2)*	5.3 (2.5–8.1)	4.6 (1.5–7.7)

Values are means (95% CI) unless indicated. CO, cardiac output; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; LVOT–VTI, left ventricle outflow track velocity-time integral; MBP, mean blood pressure; PVi, pleth variability index; Pi, perfusion index; PLR, passive leg raising; RR, respiratory rate; SBP, systolic blood pressure; SV, stroke volume.*$P < 0.01$ vs. the corresponding baseline value. ⁺$P < 0.01$ vs. the corresponding value in responders.

Downloaded from journals.physiology.org/journal/jappl (079.158.255.210) on February 2, 2022.

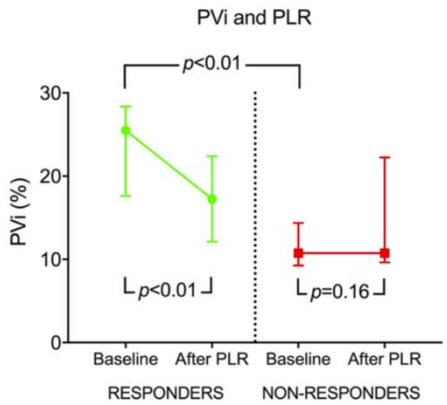


Figure 2. Differences in baseline plethysmographic variability index (PVi) between responders and nonresponders and plethysmographic variability index variation (ΔPVi) after the passive leg raising (PLR) maneuver.

9.4%); $P = 0.24$] and both values were also strongly correlated ($r = 0.84$; $P < 0.001$) (Fig. 4).

DISCUSSION

The results of the present study showed that preload responders presented higher baseline PVi values and greater ΔPVi after passive leg raising compared with nonresponders. Indeed, baseline PVi ≥16% and ΔPVi after passive leg raising ≥2% can identify those who are preload responders and, therefore, might be used to guide fluid administration in NHF patients with ARF.

Passive Leg Raising in Patients with ARF NHF

Passive leg raising is a predictor of preload responsiveness in a variety of clinical settings when assessed with a direct measure of CO (15, 16). It offers a rapid and reversible tool for transiently increasing cardiac preload. Passive leg raising was first validated in mechanically ventilated patients (28, 33, 35), and subsequently, it has been shown to be useful in spontaneously breathing patients (19, 29, 30). However, its feasibility in hypoxemic ARF patients supported with NHF is yet to be evaluated. In the present study, we demonstrate that passive leg raising can be performed safely and is well tolerated in these patients, even in those who were severely hypoxemic (seven patients had $Pa_{O_2}/FI_{O_2} \leq 100$).

PVi in Patients with NHF

Our results demonstrate an excellent diagnostic accuracy of both baseline PVi and ΔPVi after passive leg raising in predicting preload responsiveness. Interestingly, PVi is completely noninvasive and is extremely easy to use as it is nonoperator dependent, providing a continuous measurement based on the respiratory variations in the pulse oximeter waveform amplitude. It has also been shown to be an accurate predictor of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients (12, 36). The assessment of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients using dynamic measurements based on heart–lung interactions is challenging. Indeed, spontaneously breathing patients show variable tidal volume, respiratory rate, and respiratory effort that may lead to variations of heart–lung interactions. However, these variations may be the same as those observed in assisted mechanical ventilation or pressure support.

A physiological study in patients with stable heart failure treated with NHF showed that PVi is associated with a decrease in preload, evaluated by the decrease of the inspiratory collapse of the inferior vena cava (1). However, the decrease in cardiac preload induced by NHF may not be sufficient to observe differences in PVi to identify all preload responders. Indeed, no differences in baseline PVi were observed in terms of preload responsiveness in NHF controls with no sign of hypoperfusion. Therefore, we hypothesized that, as intrathoracic pressures delivered by NHF are lower than those generated during invasive mechanical ventilation, they are not associated with significant changes in PVi values unless they are accompanied by a certain degree of hypoperfusion.

The quality of Pi measurement may be determined not only by SV but also by local skin microcirculation (arterial

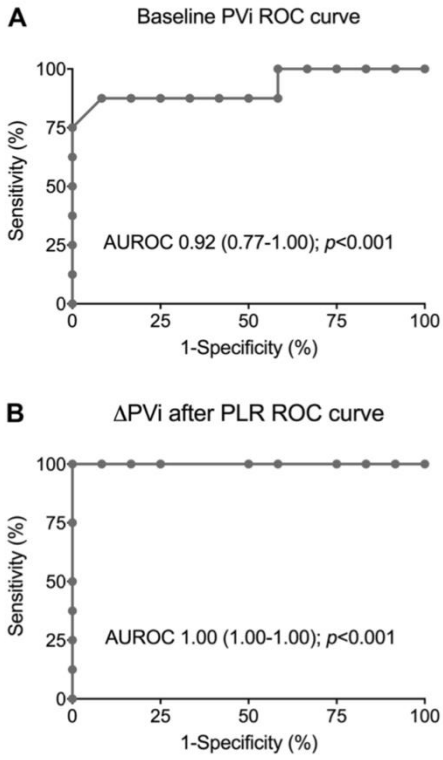


Figure 3. Receiver operating characteristic curves (ROCs) of baseline plethysmographic variability index (PVi) (*A*) and plethysmographic variability index variation (ΔPVi) (*B*) after passive leg raising (PLR).

Downloaded from journals.physiology.org/journal/jappl (079.158.255.210) on February 2, 2022.

Table 3. *Diagnostic accuracy of the baseline PVi ≥16% and ΔPVi after passive leg raising ≥2% for predicting PR, defined as an increase of ≥10% in SV after PLR*

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR^+	LR^-
Baseline PVi ≥ 16, %	91.7 (61.5–99.8)	87.5 (47.3–99.7)	91.7 (61.5–99.8)	87.5 (47.3–99.7)	7.33 (1.16–46.23)	0.10 (0.01–0.63)
ΔPVi after PLR ≥ 2, %	100 (73.5–100)	100 (63.1–100)	100 (73.5–100)	100 (63.1–100)	NA	NA

Values are percentages (95% CI). LR, likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PLR, passive leg raising; PPV, positive predictive value; PVi, pleth variability index.

and venous distensibility) (32). Therefore, the use of vasopressors may affect the relationship between SV and the plethysmographic pulse. Monnet et al. (34) found that PVi was a weak predictor of fluid responsiveness compared with that of pulse pressure and stroke volume variation in patients receiving noradrenaline. In contrast, Loupec et al. (11) showed that PVi adequately predicted fluid responsiveness in mechanically ventilated patients receiving noradrenaline. These differences may be related to the different doses of noradrenaline that patients were receiving as suggested by the fact that the higher the dose of noradrenaline, the worse the finger plethysmographic signal (34). In our study, the mean dose of noradrenaline was 0.41 μg/kg/min, which is much closer to the mean dose administered to patients in the study by Loupec et al. (11) (0.5 ± 0.4 μg/kg/min); both doses were significantly lower than the doses reported in the study by Monnet et al. (34) (mean dose of noradrenaline was 1.00 μg/kg/min in responders and 0.68 μg/kg/min in nonreponders).

Defining Fluid Responsiveness

There is no generally accepted definition of fluid responsiveness. The definitions proposed lack consensus in terms of quantity and type of fluid administration, timing, and cutoff values. An important strength of the present study is that we have assessed the validity of our results using two different definitions of fluid responsiveness, obtaining consistent results regardless of the definition used. We measured SV and CO by TTE, which has been shown to be useful in the critically ill setting for assessing volume status and predicting preload and fluid responsiveness (37). Both CO and SV have been used to define both preload and fluid responsiveness (26, 31, 38).

Study Limitations

This study has some limitations. Firstly, it was an exploratory physiological analysis performed with small sample size; however, it provides the rationale for the development of larger studies aiming to validate our results by prospectively assessing if the threshold of PVi ≥16% and ΔPVi after passive leg raising ≥2% could identify preload responders. Secondly, although a secondary validation using a different definition of preload responsiveness was performed and the results were validated by an expert echocardiographist who was blinded to the PVi measurements, TTE measurement of SV/CO has some limitations. It is a noncontinuous method that requires specific training and can be limited by varying acoustic windows. Moreover, when assessing response to passive leg raising, special attention should be made to keep the same position of the transducer and obtain an accurate image at the appropriate time after the maneuver. However, TTE is now widely used for noninvasive hemodynamic assessment of critically ill patients providing useful information about SV, preload, and filling (39, 40). In fact, SV can be easily obtained through the left ventricular outflow tract Doppler (27) and is commonly used in critically ill patients (29, 41, 42). Thirdly, no fluid was administered in nonresponders, as this is known to be deleterious and worsen clinical outcomes. However, the changes observed in clinical and echocardiographic variables in responders after passive leg raising were practically identical to those observed after fluid challenge, suggesting that PVi might be a reliable predictor of fluid responsiveness in NHF patients. Moreover, in our control group of NHF with no sign of hypoperfusion, no differences in baseline PVi were observed. Finally, in contrast to controlled mechanically ventilated patients, spontaneously

Table 4. *Hemodynamic and echocardiographic variables after FC in responders*

	Baseline	After FC	*P*
HR, beats/min	103 (92–113)	100 (92–109)	0.08
SBP, mmHg	108 (98–118)	117 (107–126)	<0.01
DBP, mmHg	66 (61–70)	69 (62–76)	0.06
MBP, mmHg	80 (74–86)	85 (76–92)	<0.01
SV, mL	36 (28–45)	46 (35–56)	<0.01
CO, L/min	3.7 (2.7–4.6)	4.5 (3.5–5.5)	<0.01
LVOT VTI, cm	16 (14–19)	21 (18–23)	<0.01
LVOT VTI variability, %	18 (16–20)	13 (11–14)	<0.01
PVi, %	24 (20–28)	17 (13–20)	<0.01
Pi, %	4.1 (2.5–5.8)	4.7 (3.2–6.3)	<0.01

Values are means (95% CI) unless indicated. CO, cardiac output; DBP, diastolic blood pressure; FC, fluid challenge; HR, heart rate; LVOT VTI, left ventricle outflow track velocity-time integral; MBP, mean blood pressure; Pi, perfusion index; PVi, pleth variability index; SBP, systolic blood pressure; SV, stroke volume.

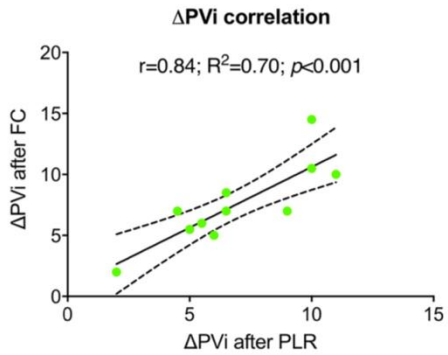


Figure 4. Correlation between plethysmographic variability index variation (ΔPVi) after passive leg raising (PLR) and ΔPVi after fluid challenge (FC).

Downloaded from journals.physiology.org/journal/jappl (079.158.255.210) on February 2, 2022.

breathing patients do not show a constant inspiratory pressure and RR. Nonetheless, these variations may be the same as those observed in assisted mechanical ventilation or pressure support.

Conclusions

This physiological study suggests that PVi might predict preload responsiveness in hypoxemic ARF patients treated with NHF. Further research should focus on validating these results and analyze whether PVi-guided fluid administration can improve outcomes in patients with NHF.

ACKNOWLEDGMENT

The equipment was supplied by Masimo, but they had no access to the data presented.

GRANTS

This study was supported by a grant from the "Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica—SEPAR" (169/2016).

DISCLOSURES

OR discloses a research grant from Hamilton Medical and speaker fees from Hamilton Medical, Ambu and Aerogen Ltd, and non-financial research support from Timpel. His institution received fees for consultancy from Hamilton Medical. All outside the submitted work.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

M.G.-d.-A. and O.R. conceived and designed research; M.G.-d.-A., A.P., M.S., F.-J.R., and O.R. performed experiments; M.G.-d.-A., A.P., M.S., F.-J.R., J.C.R.-R., R.F., and O.R. analyzed data; M.G.-d.-A., A.P., M.S., F.-J.R., J.C.R.-R., R.F., and O.R. interpreted results of experiments; M.G.-d.-A. and O.R. drafted manuscript; M.G.-d.-A., J.C.R.-R., R.F., and O.R. edited and revised manuscript.

SUPPLEMENTAL DATA

All Supplemental Material is available at https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12662663.v1.

REFERENCES

1. **Roca O, Perez-Teran P, Masclans JR, Perez L, Galve E, Evangelista A, Rello J.** Patients with New York Heart Association class III heart failure may benefit with high flow nasal cannula supportive therapy: high flow nasal cannula in heart failure. *J Crit Care* 28: 741–746, 2013. doi:10.1016/j.jcrc.2013.02.007.
2. **Casey JD, Semler MW, Rice TW.** Fluid management in acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 40: 57–65, 2019. doi:10.1055/s-0039-1685206.
3. **Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R,** et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43: 304–377, 2017. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
4. **Brandt S, Regueira T, Bracht H, Porta F, Djafarzadeh S, Takala J, Gorrasi J, Borotto E, Krejci V, Hiltebrand LB, Bruegger LE, Beldi G, Wilkens L, Lepper PM, Kessler U, Jakob SM.** Effect of fluid resuscitation on mortality and organ function in experimental sepsis models. *Crit Care* 13: R186, 2009. doi:10.1186/cc8179.
5. **Teboul JL, Monnet X.** Detecting volume responsiveness and unresponsiveness in intensive care unit patients: two different problems, only one solution. *Crit Care* 13: 175, 2009. doi:10.1186/cc7979.
6. **Roca O, Caralt B, Ricard JD.** Reply to Tatkov, to Karim and Esquinas and to Tulaimat. *Am J Respir Crit Care Med* 200: 117–119, 2019. doi:10.1164/rccm.201903-0571LE.
7. **Delerme S, Castro S, Freund Y, Nazeyrollas P, Josse MO, Madonna-Py B, Rouff E, Riou B, Ray P.** Relation between pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude induced by passive leg raising and cardiac index in spontaneously breathing subjects. *Am J Emerg Med* 28: 505–510, 2010. doi:10.1016/j.ajem.2009.03.023.
8. **Keller G, Cassar E, Desebbe O, Lehot JJ, Cannesson M.** Ability of pleth variability index to detect hemodynamic changes induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers. *Crit Care* 12: R37, 2008. doi:10.1186/cc6822.
9. **Feissel M, Kalakhy R, Banwarth P, Badie J, Pavon A, Faller JP, Quenot JP.** Plethysmographic variation index predicts fluid responsiveness in ventilated patients in the early phase of septic shock in the emergency department: a pilot study. *J Crit Care* 28: 634–639, 2013. doi:10.1016/j.jcrc.2013.03.011.
10. **Feissel M, Teboul JL, Merlani P, Badie J, Faller JP, Bendjelid K.** Plethysmographic dynamic indices predict fluid responsiveness in septic ventilated patients. *Intensive Care Med* 33: 993–999, 2007. doi:10.1007/s00134-007-0602-6.
11. **Loupec T, Nanadoumgar H, Frasca D, Petitpas F, Laksiri L, Baudouin D, Debaene B, Dahyot-Fizelier C, Mimoz O.** Pleth variability index predicts fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care Med* 39: 294–299, 2011. doi:10.1097/CCM.0b013e3181ffde1c.
12. **Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, Lehot JJ.** Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth* 101: 200–206, 2008. doi:10.1093/bja/aen133.
13. **Zimmermann M, Feibicke T, Keyl C, Prasser C, Moritz S, Graf BM, Wiesenack C.** Accuracy of stroke volume variation compared with pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing major surgery. *Eur J Anaesthesiol* 27: 555–561, 2010. doi:10.1097/EJA.0b013e328335fbd1.
14. **Beurton A, Teboul JL, Gavelli F, Gonzalez FA, Girotto V, Galarza L, Anguel N, Richard C, Monnet X.** The effects of passive leg raising may be detected by the plethysmographic oxygen saturation signal in critically ill patients. *Crit Care* 23: 19, 2019. doi:10.1186/s13054-019-2306-z.
15. **Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, La Torre G, Mannocci A, De Waure C, Bello G, Maviglia R, Antonelli M.** Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med* 36: 1475–1483, 2010. doi:10.1007/s00134-010-1929-y.
16. **Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeflang MM, Schultz MJ, Groeneveld AB.** Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med* 44: 981–991, 2016. doi:10.1097/CCM.0000000000001556.
17. **von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative.** The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 370: 1453–1457, 2007. doi:10.1016/S0140-6736(07)61602-X.
18. **Assadi F.** Passive leg raising: simple and reliable technique to prevent fluid overload in critically ill patients. *Int J Prevt Med* 8: 48, 2017. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_11_17.
19. **Biais M, Vidil L, Sarrabay P, Cottenceau V, Revel P, Sztark F.** Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device. *Crit Care* 13: R195, 2009. doi:10.1186/cc8195.
20. **Birkett MA, Day SJ.** Internal pilot studies for estimating sample size. *Stat Med* 13: 2455–2463, 1994. doi:10.1002/sim.4780132309.
21. **Porter TR, Shillcutt SK, Adams MS, Desjardins G, Glas KE, Olson JJ, Troughton RW.** Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 28: 40–56, 2015. doi:10.1016/j.echo.2014.09.009.
22. **Préau S, Saulnier F, Dewavrin F, Durocher A, Chagnon JL.** Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously

Downloaded from journals.physiology.org/journal/jappl (079.158.255.210) on February 2, 2022.

breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis. *Crit Care Med* 38: 819–825, 2010. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c8fe7a.

23. **Michard F, Teboul JL.** Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 121: 2000–2008, 2002. doi:10.1378/chest.121.6.2000.
24. **Wagner JG, Leatherman JW.** Right ventricular end-diastolic volume as a predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest* 113: 1048–1054, 1998. doi:10.1378/chest.113.4.1048.
25. **Youden WJ.** Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 3: 32–35, 1950. doi:10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3.
26. **Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL.** Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 119: 867–873, 2001. doi:10.1378/chest.119.3.867.
27. **Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR, Franklin SB, Colocousis JS, Hessel EA.** Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. *Circulation* 67: 593–602, 1983. doi:10.1161/01.CIR.67.3.593.
28. **Lafanechere A, Pene F, Goulenok C, Delahaye A, Mallet V, Choukroun G, Chiche JD, Mira JP, Cariou A.** Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care* 10: R132, 2006. doi:10.1186/cc5044.
29. **Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul JL.** Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med* 33: 1125–1132, 2007. doi:10.1007/s00134-007-0646-7.
30. **Maizel J, Airapetian N, Lorne E, Tribouilloy C, Massy Z, Slama M.** Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. *Intensive Care Med* 33: 1133–1138, 2007. doi:10.1007/s00134-007-0642-y.
31. **Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL.** Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 134–138, 2000. doi:10.1164/ajrccm.162.1.9903035.
32. **Dorlas JC, Nijboer JA.** Photo-electric plethysmography as a monitoring device in anaesthesia. Application and interpretation. *Br J Anaesth* 57: 524–530, 1985. doi:10.1093/bja/57.5.524.
33. **Monnet X, Bleibtreu A, Ferre A, Dres M, Gharbi R, Richard C, Teboul JL.** Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med* 40: 152–157, 2012. doi:10.1097/CCM.0b013e31822f08d7.
34. **Monnet X, Guérin L, Jozwiak M, Bataille A, Julien F, Richard C, Teboul JL.** Pleth variability index is a weak predictor of fluid responsiveness in patients receiving norepinephrine. *Br J Anaesth* 110: 207–213, 2013. doi:10.1093/bja/aes373.
35. **Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL.** Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 34: 1402–1407, 2006. doi:10.1097/01.CCM.0000215453.11735.06.
36. **Chu H, Wang Y, Sun Y, Wang G.** Accuracy of pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput* 30: 265–274, 2016. doi:10.1007/s10877-015-9742-3.
37. **Boyd JH, Sirounis D, Maizel J, Slama M.** Echocardiography as a guide for fluid management. *Crit Care* 20: 274, 2016. doi:10.1186/s13054-016-1407-1.
38. **Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD.** The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg* 90: 351–355, 2000. doi:10.1097/00000539-200002000-00021.
39. **Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA.** Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 30: 1527–1533, 1997. doi:10.1016/s0735-1097(97)00344-6.
40. **Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ.** Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 102: 1788–1794, 2000. doi:10.1161/01.cir.102.15.1788.
41. **Poelaert JI.** Haemodynamic monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 14: 27–32, 2001. doi:10.1097/00001503-200102000-00005.
42. **Slama M, Masson H, Teboul JL, Arnout ML, Susic D, Frohlich E, Andrejak M.** Respiratory variations of aortic VTI: a new index of hypovolemia and fluid responsiveness. *Am J Physiol Heart Circul Physiol* 283: H1729–H1733, 2002. doi:10.1152/ajpheart.00308.2002.

Downloaded from journals.physiology.org/journal/jappl (079.158.255.210) on February 2, 2022.

Supplemental Table S1. Baseline characteristics of the patients

Patient	Age (y)	Sex	APACHE-II	SOFA	SAPS-II	ARF etiology	NHF Flow	P_aO_2/F_IO_2
1	72	Male	16	7	34	CAP	50	120
2	48	Male	7	5	34	CAP	45	89
3	78	Male	22	9	42	Extrapulmonary sepsis	50	103
4	33	Female	13	8	38	Extrapulmonary sepsis	60	219
5	63	Male	26	4	58	HAP	40	254
6	60	Female	16	9	54	Extrapulmonary sepsis	60	134
7	71	Female	21	12	51	Extrapulmonary sepsis	50	160
8	73	Female	22	8	56	Extrapulmonary sepsis	40	124
9	82	Male	18	9	58	HAP	50	135
10	48	Male	38	7	81	Postoperative	30	293
11	57	Female	36	14	84	HAP	50	67
12	67	Female	22	10	60	Extrapulmonary sepsis	60	81
13	47	Male	36	12	74	Extrapulmonary sepsis	50	160

14	67	Male	18	8	38	CAP	50	83
15	46	Male	9	6	31	CAP	50	89
16	75	Male	20	10	42	Extrapulmonary sepsis	35	206
17	81	Male	25	7	50	HAP	55	97
18	45	Female	38	14	13	Extrapulmonary sepsis	50	77
19	53	Male	13	5	20	CAP	30	150
20	70	Male	9	6	51	HAP	40	193

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SAPS: Simplified Acute Physic
Respiratory Failure; NHF: Nasal High Flow; CAP: Community-acquired pneumonia; HAP: Hospital-acquired pneumonia.

Supplemental Table S2. Signs of inadequate tissue perfusion

	All (N=20)	Preload-responders (N=12)	Non-responders (N=8)	*P*
Hypotension or need for noradrenaline	13 (65%)	8 (66.7%)	5 (62.5%)	1
Skin mottling	0	0	0	
Serum lactate >2mmol/L	17 (85%)	11 (91.7%)	6 (75%)	0.53

Results are expressed as percentage.

Supplemental Table S3. Hemodynamic and echocardiographic variables at baseline and after PLR (Responders = increase ≥10% CO)

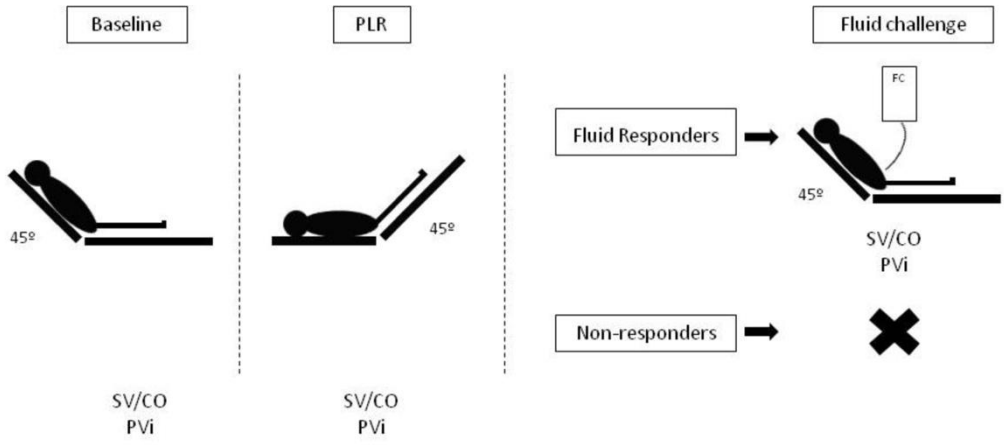
	Preload-responders (N=10)		**Non-responders (N=10)**	
	Baseline	**After PLR**	**Baseline**	**After PLR**
HR (beats/min)	98 (91-105)	96 (90-102)	98 (87-110)	98 (86-109)
SBP (mmHg)	108 (97-120)	115 (108-123)*	111 (98-124)	113 (100-126)
DBP (mmHg)	66 (60-71)	70 (66-74)*	66 (57-75)	67 (58-77)
MBP (mmHg)	80 (73-87)	85 (80-90)*	81 (73-89)	83 (74-91)
SV (ml)	41 (30-51)	48 (38-59)*	43 (28-58)	45 (30-61)*
CO (L/min)	3.8 (2.9-4.6)	4.6 (3.7-5.5)*	4.6 (3.2-6.1)	4.4 (2.9-5.9)
LVOT VTI (cm)	17 (14-19)	20 (18-22)*	19 (13-24)	20 (14-26)*
LVOT VTI variability (%)	17 (14-20)	13 (11-15)*	12 (9-15)$^{+}$	11 (8-13)
PVi (%)	23 (18-29)	17 (13-21)*	16 (11-21)$^{+}$	15 (10-20)
Pi (%)	4.2 (2.5-6.0)	4.3 (2.5-6.1)*	5.5 (3.4-7.7)	5.5 (3.4-7.7)

HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; MBP: Mean blood pressure; SV: Stroke volume; CO: Cardiac output; LVOT VTI: Left ventricle outflow track velocity-time integral; PVi: Pleth variability index; Pi: Perfusion index. *$p<0.05$ vs. the corresponding baseline value; $^{+}p<0.01$ vs. the corresponding value in responders.

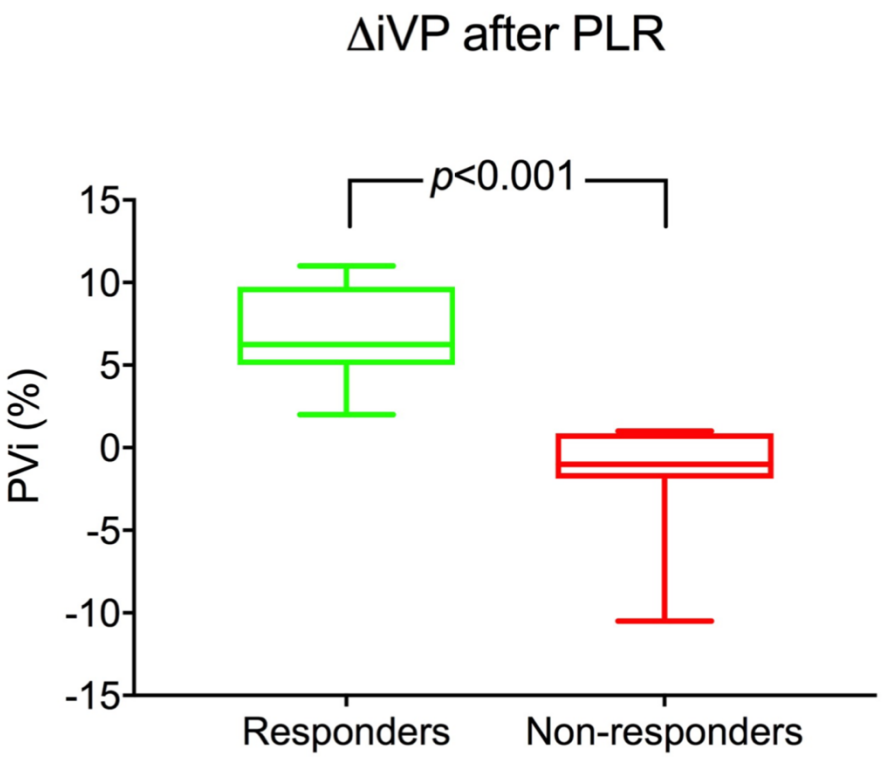
Supplemental Table S4. Diagnostic accuracy of the baseline PVi ≥16% and ΔPVi after PLR ≥2% for predicting FR, defined as an increase of ≥10% in CO after PLR.

	Sensitivity	**Specificity**	**PPV**	**NPV**	**LR+**	**LR-**
Baseline PVi ≥16 (%)	66.7%	75.0%	80.0%	60.0%	2.67	0.44
	(34.9-90.1)	(34.9-96.8)	(44.4-97.5)	(26.2-87.8)	(0.75-9.45)	(0.18-1.09)
ΔPVi after PLR ≥2 (%)	75.0%	87.5%	90.0%	70.0%	6.00	0.29
	(42.8-94.5)	(47.3-99.7)	(55.5-99.7)	(34.8-99.3)	(0.93-38.60)	(0.10-0.79)

PVi: Pleth variability index; PLR: Passive leg raising; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; LR: Likelihood ratio. Results are expressed as value (95%CI).



Supplemental Fig. S1



Supplemental Fig. S2

5 RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

5.1 Análisis de biomarcadores de lesión pulmonar e inflamación

Para el análisis de biomarcadores, se incluyeron 170 pacientes con hipoxemia e infiltrados bilaterales, de los cuales 127 (74,7%) recibían VMI en el momento de la inclusión y 43 (25,3%) OAFN. Cabe destacar que los pacientes del grupo de OAFN presentaron una mortalidad en UCI y hospitalaria, así como una estancia en UCI, inferior al grupo de pacientes con VMI. Como grupos control, se incluyeron también 8 pacientes no hipoxémicos con VMI y 8 voluntarios sanos como grupos control.

Mediante un emparejamiento por puntuaciones de propensión (*Propensity score matching*) se seleccionaron 39 parejas de pacientes comparables en cuanto a características basales y puntuación en las escalas de gravedad sistémica. En estas poblaciones de pacientes emparejados, no se encontraron diferencias entre los dos grupos en los niveles plasmáticos de marcadores de lesión epitelial (RAGE y SP-D), lesión endotelial (angiopoyetina-2) e inflamación (IL-6, IL-8, IL-33 y ST2) en las primeras 24 horas de evolución.

En cuanto a los grupos control, las concentraciones de marcadores resultaron, en general, significativamente más bajas en comparación con los pacientes hipoxémicos. Se observaron dos excepciones únicamente: sí que se hallaron diferencias en las concentraciones de IL-33 entre los pacientes con SDRA y VMI y el grupo de voluntarios sanos (siendo superiores en el grupo de VMI) y los pacientes con OAFN presentaban niveles más elevados de angiopoyetina-2 en comparación con los pacientes con VMI no hipoxémicos.

5.2 Predicción del fracaso de la OAFN

Veintiún pacientes del grupo de OAFN (48,8%) presentaron una mala evolución y precisaron intubación. Los pacientes que fracasaron presentaron una duración de la VMI similar a la del grupo de VMI (8 [IQR 5-22] vs. 13 [IQR 6-33] días, respectivamente; p=0.15), mientras que aquellos que no requirieron VMI mostraron una mortalidad y una estancia en UCI inferiores. A la hora de analizar los niveles de biomarcadores en el grupo de OAFN, la concentración plasmática de IL-8 resultó ser un buen predictor de fracaso de

la OAFN. De hecho, niveles de IL-8 superiores a 67,16 ρg/mL mostraron una asociación estadísticamente significativa con la necesidad del VMI en pacientes con OAFN (OR 9,21 [IC95%: 2,15-39,52]; *p*<0,01), incluso ajustando el análisis por la gravedad del paciente.

5.3 Monitorización hemodinámica mediante PVi

Se analizó la utilidad del PVi en un grupo de 20 pacientes con IRA hipoxémica y soporte con OAFN, que presentaban algún signo de hipoperfusión tisular. Once pacientes (55%) recibían soporte con noradrenalina, con una dosis media de 0,41 µg/Kg/min y una concentración media de lactato de 3,7 mmol/L. Se les realizó una maniobra de EPP, que fue posible en todos ellos, sin observarse ningún efecto adverso. Doce pacientes (60%) resultaron ser precarga-dependientes, es decir, presentaron un aumento del VS ≥ 10% tras la EPP. En estos pacientes el VS aumentó en un 19%.

Los 12 pacientes que respondieron a la maniobra de EPP presentaban valores basales de PVi más altos (24 [IC 95%: 20-28]% vs. 13 [IC 95%: 8-18]%; *p*=0,002) y una mayor variación del PVi (ΔPVi) tras la EPP (6,8 [IC 95%: 5,0-8,5]% vs. -1,7 [IC 95%: -4,8-1,4]%; *p*<0,001). No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el Pi entre ambos grupos.

En los pacientes precarga-dependientes, la EPP se asoció a una serie de cambios en variables clínicas y ecocardiográficas: aumento de la presión arterial, del Pi y de la IVT del TSVI, así como un descenso en la variabilidad de la IVT.

5.4 Predicción de la precarga-dependencia

Tanto el valor basal de PVi como la ΔPVi tras la EPP mostraron una buena capacidad de predecir la precarga-dependencia, con un área bajo la curva ROC (AUROC) de 0,92 (IC 95%: 0,77-1,00; *p*<0,001) y 1 (IC 95%: 1,00-1,00; *p*<0,001), respectivamente. Un valor basal de PVi≥16% fue capaz de predecir la precarga-dependencia con una sensibilidad del 91,7% (IC 95%: 61,5-99,8) y una especificidad del 87,5% (IC 95%: 47,3-99,7). De manera similar, una ΔPVi≥2% fue capaz de discriminar a los pacientes precarga-dependientes con una sensibilidad del 100% (IC 95%: 73,5-100) y una especificidad del 100% (IC 95%: 63,1-100).

Se realizaron los mismos análisis tomando como definición de precarga-dependencia un aumento del GC≥10% tras la EPP. En este caso, 10 pacientes (50%) respondieron a la maniobra de EPP, con un aumento medio del GC del 20%. Los respondedores tenían de base valores superiores de PVi (23 [18-29]% vs. 16 [11-21]%; *p* = 0,04) y de ΔPVi (6 [4-9]% vs. -1 [-3-4]%; *p*=0,01) tras la EPP. Al igual que en el análisis inicial, tanto el valor basal de PVi como la ΔPVi tras la EPP mostraron una buena capacidad de predecir la precarga-dependencia, con un AUROC de 0.77 (IC 95%: 0,57-0,98; *p*=0.04) y 0,85 (IC 95%: 0,67-1,00; *p*<0,01), respectivamente. Igual que ocurría con la primera definición, un valor basal de PVi≥16% y una ΔPVi≥2% tras la EPP mostraron una gran capacidad predictiva.

Por otro lado, se compararon los valores basales de PVi entre los pacientes incluidos y el grupo control (OAFN sin signos de hipoperfusión), sin encontrarse diferencias significativas. En el grupo control, la mitad de los pacientes (5) resultaron ser precarga-dependientes (aumento tanto del VS como del GC≥10% tras la EPP), pero no se encontraron diferencias significativas en los niveles de PVi.

5.5 Respuesta a la administración de fluidos

Los 12 pacientes que habían respondido a la EPP, recibieron una carga de 250 mL de suero salino. Los valores de VS y GC tras la EPP y tras la administración de fluido mostraron una fuerte correlación (r=0,99, p<0,001 y r=0,92, p<0,001, respectivamente). Además, no se encontraron diferencias en los valores de ΔPVi tras ambas maniobras (6,8 [5,0–8,5]% vs. 7,4 [5,3–9,4]%; p=0,24), mostrando ambos valores también una fuerte correlación (r = 0,84, p<0,001).

6 RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

Los resultados de estos trabajos confirman la hipótesis planteada inicialmente, según la cual la monitorización de marcadores biológicos y parámetros hemodinámicos puede ser útil en el manejo clínico de los pacientes con IRA que reciben soporte respiratorio con OAFN.

La definición de Berlín de SDRA está basada en criterios fundamentalmente clínicos y no incluye datos histológicos. De hecho, en muchos casos, esta definición no es capaz de identificar en la práctica clínica a los pacientes con DAD(34). Si además consideramos que el proceso fisiopatológico del SDRA se inicia antes de instaurar la VMI, parece lógico investigar otros posibles criterios que permitan reconocer, de forma más precoz, a los pacientes con SDRA o con riesgo de desarrollarlo. En este sentido, los marcadores biológicos podrían resultar una herramienta útil. Se ha demostrado su capacidad de discriminar entre pacientes con SDRA y otros pacientes con VMI(41) o con fallo cardíaco(38). De forma más específica, se han descrito niveles más elevados de marcadores de lesión epitelial (RAGE, SP-D) en pacientes con SDRA de origen intrapulmonar(167) y niveles más altos de marcadores de lesión endotelial (angiopoyetina-2) en pacientes con SDRA de causa extrapulmonar(168). Incluso pueden servir para caracterizar diferentes fenotipos de pacientes en función del grado de inflamación, que a su vez se asocia con el pronóstico y la respuesta a diferentes estrategias terapéuticas(49).

Al analizar un panel de diferentes biomarcadores de lesión pulmonar(169), no encontramos diferencias significativas entre los pacientes ventilados con SDRA y aquellos que cumplían todos los criterios de la definición de Berlín excepto la VMI. Además, los niveles de todos los marcadores (a excepción de la IL-33) resultaron más altos en los dos grupos en comparación con los controles. Estos hallazgos dan pie a considerar como SDRA a los pacientes con hipoxemia e infiltrados bilaterales que cumplen todos los criterios de la definición de Berlín excepto la utilización de PEEP. Este planteamiento es coherente además con otros estudios en los que se ha detectado una alta prevalencia de SDRA en pacientes no intubados(170) y va en línea con las estrategias de manejo de los pacientes con IRA hipoxémica descritas en los últimos años, que incluyen tanto la VMNI como la OAFN(2, 77). A diferencia de lo que ocurría con los niveles de sST2, no se encontraron diferencias en las concentraciones de IL-33 entre los pacientes hipoxémicos y los grupos

control. De hecho, ya se ha observado en estudios previos que los pacientes con SDRA no presentan niveles elevados de IL-33(171).

Tal y como se ha descrito en otros estudios con diferentes fenotipos de SDRA(49), los niveles de IL-8 se relacionaron con el fracaso de la OAFN en nuestro estudio(169). Además de los biomarcadores, otra serie de parámetros clínicos pueden servir de guía a la hora de tomar la decisión de intubar a un paciente con OAFN. Normalmente, el médico responsable basa su decisión en variables clínicas ya descritas, como la presencia de shock o el fallo de otro órgano diferente del pulmón(2, 148, 172). Determinar el momento de la intubación es un elemento clave, considerando el impacto que puede tener el retraso de la misma sobre el pronóstico(146). No obstante, en nuestro trabajo no se encontraron diferencias en los resultados clínicos entre los pacientes ventilados y aquellos tratados con OAFN que precisaron posteriormente intubación(169). Por lo tanto, cuando se cumplen determinadas condiciones, la OAFN puede ser una opción válida de tratamiento para pacientes con hipoxemia grave sin otro fracaso orgánico(173).

El análisis de los biomarcadores en pacientes con IRA e infiltrados bilaterales(169) presenta algunas limitaciones. En primer lugar, carece de potencia para el análisis de algunos de los marcadores. Sin embargo, se trata de un estudio prospectivo multicéntrico que incluye una población no seleccionada de pacientes con SDRA y que emplea un *propensity score matching* para generar grupos homogéneos. Además, se incluyeron dos grupos control diferentes, que mostraron concentraciones de biomarcadores similares a las descritas en estudios previos más amplios(168). En segundo lugar, la medición de la hipoxemia en pacientes no intubados sigue constituyendo un desafío, ya que la P_aO_2/F_IO_2 puede no ser comparable necesariamente con la de los pacientes ventilados. En cualquier caso, los pacientes del grupo de OAFN que precisaron VMI, seguían cumpliendo el criterio de hipoxemia de SDRA 24 horas después de la intubación. En tercer lugar, únicamente se analizaron los niveles de 7 biomarcadores en plasma y no se realizaron mediciones secuenciales. El estudio de otros marcadores en diferentes muestras, así como las posibles diferencias en su evolución a lo largo del tiempo podrían añadir más información en cuanto al pronóstico. El panel analizado incluye, no obstante, los marcadores más utilizados hasta el momento para caracterizar los diferentes fenotipos de SDRA(168). Además, la realización de un lavado broncoalveolar para la determinación de marcadores no resulta posible en la mayoría de pacientes hipoxémicos que no están intubados. En cuarto lugar, la información clínica antes de la intubación de los pacientes del grupo de

VMI no estaba disponible. Por último, es importante tener en cuenta que, la imposibilidad de demostrar diferencias estadísticamente significativas, no significa necesariamente que exista una equivalencia entre ambos grupos.

A pesar de las limitaciones, los resultados del estudio demuestran que los pacientes con hipoxemia aguda e infiltrados bilaterales que reciben OAFN presentan el mismo patrón de marcadores de inflamación y lesión pulmonar que los pacientes ventilados con SDRA. Estos datos sugieren que aquellos pacientes con OAFN que cumplen todos los demás criterios de la definición de Berlín, pueden ser considerados como SDRA. Además, el análisis de marcadores puede ayudar a identificar a los pacientes que con mayor probabilidad fracasarán y necesitarán intubación. El estudio de biomarcadores tiene importantes implicaciones tanto en la práctica clínica como en investigación, ofreciendo la posibilidad de realizar un diagnóstico y un tratamiento precoz en la fase inicial de la enfermedad, antes incluso de la VMI. Las futuras definiciones de SDRA deberán centrarse en criterios que permitan incluir pacientes no intubados y de alto riesgo.

La monitorización hemodinámica es otro de los aspectos claves en el manejo del paciente con IRA hipoxémica tratado con OAFN. El PVi ha demostrado ser una herramienta útil para la valoración de la precarga-dependencia y predecir la respuesta a volumen en unos escenarios concretos (sobre todo en pacientes con VMI). Sin embargo, hasta la fecha, no se ha explorado a fondo su utilidad en pacientes con OAFN. Por este motivo, realizamos un estudio fisiológico con el objetivo de determinar si el PVi podía predecir la precarga-dependencia en pacientes con IRA tratados con OAFN que presentaban signos de hipoperfusión tisular(174). Aquellos que eran precarga-dependientes tenían valores basales de PVi y ΔPVi tras la maniobra de EPP superiores. De hecho, valores de PVI≥16% y ΔPVi≥2% mostraron una alta capacidad para identificar pacientes precarga-dependientes. Estos datos sugieren que la monitorización del PVi podría servir para guiar la administración de fluidos en este tipo de pacientes.

La maniobra de EPP ha demostrado ser un buen predictor de precarga-dependencia en diversos escenarios clínicos, cuando se combina con la medición directa del gasto cardíaco(59, 175). Genera un aumento de la precarga cardíaca rápido y reversible. La EPP se estudió inicialmente en pacientes con VMI(60-62) y posteriormente se extendió su uso a pacientes con respiración espontánea(63, 176, 177). Sin embargo, hasta la fecha no se había valorado si esta maniobra resulta factible en pacientes hipoxémicos tratados con

OAFN. En nuestro estudio(174), la maniobra resultó posible en todos los pacientes incluidos y fue bien tolerada, incluso en los pacientes más hipoxémicos (7 de ellos tenían $P_aO_2/F_IO_2 \leq 100$).

Los análisis realizados mostraron una gran capacidad diagnóstica tanto del PVi como de la ΔPVi tras la EPP para predecir la precarga-dependencia(174). El PVi tiene la ventaja de ser un sistema de monitorización no invasivo y sencillo de utilizar, además de no ser operador-dependiente. Proporciona una medida continua de los cambios de amplitud de la onda de pletismografía derivados de las variaciones del ciclo respiratorio. Ha demostrado también ser un predictor útil en pacientes con VMI(156, 157). La evaluación de la respuesta a fluidos en pacientes con respiración espontánea, mediante el uso de parámetros dinámicos basados en las interacciones entre corazón y pulmón, supone un desafío en el día a día. La respiración espontánea implica una variabilidad en el volumen corriente, la frecuencia respiratoria y el esfuerzo inspiratorio que pueden, a su vez, dar lugar a variaciones en las interacciones cardiopulmonares. No obstante, estas diferencias pueden ser similares a las que se observan en pacientes con ventilación mecánica asistida o presión de soporte.

Un estudio fisiológico realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca estable y soporte con OAFN, puso de manifiesto que el PVi se asocia a una disminución de la precarga (evaluada mediante la disminución del colapso de la vena cava inferior)(123). Sin embargo, la disminución de la precarga inducida por la OAFN puede no ser suficiente para observar diferencias en el PVi de suficiente magnitud que permitan identificar pacientes precarga-dependientes. De hecho, durante nuestra investigación no observamos diferencias significativas en los valores basales de PVi en el grupo control (pacientes con OAFN sin signos de hipoperfusión) entre los precarga-dependientes y los no dependientes(174). Una posible explicación es que, puesto que las presiones intratorácicas que genera la OAFN son menores que las de la VMI, no se asocian a cambios significativos en el PVi a no ser que se acompañen de cierto grado de hipoperfusión.

La calidad del Pi depende, no solo del VS, sino también de la microcirculación local (la distensibilidad arterial y venosa)(178). Por lo tanto, el uso de medicación vasopresora podría afectar a la relación entre el VS y la pletismografía. De acuerdo con Monnet el al.(165), el PVi es un pobre predictor de respuesta a volumen en pacientes que reciben noradrenalina, comparado con otros parámetros como la PPV y la SVV. A diferencia de

ellos, Loupec et al.(160) sí demostraron una adecuada capacidad predictiva en pacientes con VMI y noradrenalina. Estas diferencias podrían deberse a las diferentes dosis de noradrenalina empleadas, ya que, cuanto mayor es la dosis, peor es la calidad de la señal pletismográfica(165). En nuestro estudio, la dosis media de noradrenalina empleada fue de 0,41 mcg/Kg/min, similar a la del estudio de Loupec et al. (0,5±0,4 mcg/Kg/min)(160) y considerablemente inferior a la del estudio de Monnet et al. (1mcg/kg/min en los pacientes respondedores y 0,68 mcg/kg/min en los no respondedores)(165).

No existe una única definición aceptada de respuesta a fluidos. Las que se han propuesto hasta la fecha carecen de consenso en cuanto a la cantidad y tipo de fluido empleado, el tiempo y los valores de corte. Un punto importante de nuestra investigación es que se han validado los resultados iniciales usando dos definiciones diferentes de respuesta, obteniendo resultados consistentes. Además, se realizaron mediciones del VS y GC mediante ETT, que ya ha demostrado ampliamente su utilidad a la hora de evaluar la volemia, la precarga-dependencia y la respuesta a volumen en el paciente crítico(179). Tanto el GC como el VS han sido utilizados para definir la precarga-dependencia y la respuesta a volumen(180-182).

La evaluación de la utilidad del PVi para predecir la precarga-dependencia(174) también presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio fisiológico exploratorio, realizado en una muestra pequeña de pacientes. Sin embargo, estos resultados podrían ser el punto de partida para el desarrollo de estudios más amplios dirigidos a evaluar la capacidad de los puntos de corte obtenidos (PVI≥16% y ΔPVi≥2% tras la EPP) de identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la administración de fluidos. En segundo lugar, aunque se utilizaron dos definiciones de respuesta diferentes y los hallazgos ecográficos fueron validados por un experto, la ETT presenta a su vez algunas limitaciones. Se trata de un método no continuo, que requiere una formación específica y que puede verse afectada por la ventana acústica. Es más, cuando se realiza la maniobra de EPP, es importante intentar mantener la misma posición del transductor para reproducir la medición de la forma más exacta posible. En cualquier caso, a pesar de las limitaciones descritas, la ETT es una herramienta muy útil y ampliamente utilizada para la valoración hemodinámica no-invasiva del paciente crítico y aporta valiosa información sobre el VS y la precarga(183, 184). De hecho, el VS se puede calcular fácilmente mediante el estudio Doppler del TSVI(185) y es un valor que se usa habitualmente en el ámbito de la UCI(176, 186, 187). En tercer lugar, en este estudio no se administraron fluidos a los pacientes no

dependientes, de cara a evitar los efectos deletéreos asociados. De todas formas, los cambios en las variables clínicas y ecocardiográficas observados tras la EPP y tras la administración de fluido resultaron prácticamente idénticas. Estos datos sugieren que el PVi podría considerarse un predictor fiable de la repuesta a la administración de fluidos en este tipo de pacientes. Por el contrario, en el grupo control de OAFN sin signos de hipoperfusión, no se hallaron diferencias en los valores basales de PVi. Por último, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes con VMI, la respiración espontánea se caracteriza por una variación en las presiones y frecuencias respiratorias. Cabe destacar que esta variación también se observa en pacientes con MV asistida o presión de soporte.

A pesar de las limitaciones mencionadas, los resultados sugieren que el PVi puede ser útil para predecir la precarga-dependencia en pacientes con IRA hipoxémica tratados con OAFN.

7 CONCLUSIONES

Los resultados de la investigación realizada demuestran, en general, que la monitorización de marcadores biológicos y parámetros hemodinámicos puede ser útil en el manejo clínico de los pacientes con IRA que reciben soporte respiratorio con OAFN:

1. El análisis de los niveles plasmáticos muestra que los pacientes con IRA e infiltrados bilaterales tratados con OAFN pueden presentar niveles similares de marcadores de inflamación y lesión pulmonar a los pacientes con SDRA y VMI. Por lo tanto, estos pacientes podrían ser considerados como SDRA.

2. El análisis de biomarcadores también puede ser de utilidad a la hora de identificar precozmente a los pacientes con OAFN que tienen mayor riesgo de fracasar y precisar intubación.

3. La monitorización mediante PVi permite identificar los pacientes con OAFN y signos de hipoperfusión precarga-dependientes, de manera que este parámetro podría ser utilizado para guiar la reposición de fluidos en este tipo de pacientes.

8 LÍNEAS DE FUTURO

De los resultados de los trabajos incluidos en esta Tesis Doctoral se derivan varias posibles líneas de estudio y aplicaciones clínicas. Los hallazgos del estudio de biomarcadores plasmáticos en pacientes hipoxémicos con infiltrados bilaterales, que reciben soporte con OAFN, proporcionan la base racional para proponer una ampliación de la definición de SDRA que incluya a los pacientes no intubados tratados con OAFN que cumplen los otros criterios clínicos de SDRA. Ello permitiría que estos pacientes pudieran beneficiarse de manera más precoz de estrategias terapéuticas que han demostrado un efecto beneficioso en el SDRA.

Por otro lado, será necesario realizar estudios más amplios para validar la capacidad del PVi en la predicción de la precarga-dependencia y la respuesta a volumen, así como analizar si una estrategia de administración de fluidos guiada por el PVi en pacientes OAFN e hipoperfusión tiene un impacto real sobre el pronóstico de estos pacientes.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. Jama. 2016;315(8):788-800.
2. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, Miguel-Montanes R, Rafat C, Sztrymf B, et al. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Subjects With ARDS: A 1-Year Observational Study. Respiratory care. 2015;60(2):162-9.
3. Greene KE, Peters JI. Pathophysiology of acute respiratory failure. Clinics in chest medicine. 1994;15(1):1-12.
4. Balk R, Bone RC. The adult respiratory distress syndrome. The Medical clinics of North America. 1983;67(3):685-700.
5. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet (London, England). 1967;2(7511):319-23.
6. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. American journal of respiratory and critical care medicine. 1994;149(3 Pt 1):818-24.
7. 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.
8. Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. Lancet (London, England). 2016;388(10058):2416-30.
9. Angus DC. The acute respiratory distress syndrome: what's in a name? Jama. 2012;307(23):2542-4.
10. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016;193(1):52-9.
11. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2017;377(6):562-72.

12. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO2/FIO2 ratio and the PaO2/FIO2 ratio in patients with acute lung injury or ARDS. Chest. 2007;132(2):410-7.

13. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. Anesthesiology. 2004;100(1):9-15.

14. Riviello ED, Buregeya E, Twagirumugabe T. Diagnosing acute respiratory distress syndrome in resource limited settings: the Kigali modification of the Berlin definition. Current opinion in critical care. 2017;23(1):18-23.

15. Mac Sweeney R, McAuley DF, Matthay MA. Acute lung failure. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2011;32(5):607-25.

16. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. Lancet (London, England). 2021;398(10300):622-37.

17. Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. Annals of translational medicine. 2017;5(14):282.

18. Vincent JL, Akça S, De Mendonça A, Haji-Michael P, Sprung C, Moreno R, et al. The epidemiology of acute respiratory failure in critically ill patients(*). Chest. 2002;121(5):1602-9.

19. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. 1998;26(11):1793-800.

20. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med. 2005;353(16):1685-93.

21. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive care medicine. 2011;37(12):1932-41.

22. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Matté A, Barr A, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine. 2006;174(5):538-44.

23. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2011;364(14):1293-304.

24. Mart MF, Ware LB. The long-lasting effects of the acute respiratory distress syndrome. Expert review of respiratory medicine. 2020;14(6):577-86.

25. Masclans JR, Roca O, Muñoz X, Pallisa E, Torres F, Rello J, et al. Quality of life, pulmonary function, and tomographic scan abnormalities after ARDS. Chest. 2011;139(6):1340-6.

26. Calfee CS, Matthay MA, Kangelaris KN, Siew ED, Janz DR, Bernard GR, et al. Cigarette Smoke Exposure and the Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med. 2015;43(9):1790-7.

27. Moss M, Bucher B, Moore FA, Moore EE, Parsons PE. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. Jama. 1996;275(1):50-4.

28. Ware LB, Zhao Z, Koyama T, May AK, Matthay MA, Lurmann FW, et al. Long-Term Ozone Exposure Increases the Risk of Developing the Acute Respiratory Distress Syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016;193(10):1143-50.

29. Meyer NJ, Calfee CS. Novel translational approaches to the search for precision therapies for acute respiratory distress syndrome. The Lancet Respiratory medicine. 2017;5(6):512-23.

30. Reilly JP, Christie JD, Meyer NJ. Fifty Years of Research in ARDS. Genomic Contributions and Opportunities. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;196(9):1113-21.

31. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. The European respiratory journal Supplement. 2003;47:3s-14s.

32. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. Nature reviews Disease primers. 2019;5(1):18.

33. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodriguez JM, Aramburu JA, Vargas-Errázuriz P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. The Lancet Respiratory medicine. 2013;1(5):395-401.

34. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodriguez JM, Aramburu JA, Peñuelas O, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;187(7):761-7.

35. Barnett N, Ware LB. Biomarkers in acute lung injury--marking forward progress. Critical care clinics. 2011;27(3):661-83.

36. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. Crit Care Med. 2005;33(1):1-6; discussion 230-2.

37. Alladina JW, Levy SD, Hibbert KA, Januzzi JL, Harris RS, Matthay MA, et al. Plasma Concentrations of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Interleukin-6 Are Predictive of Successful Liberation From Mechanical Ventilation in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med. 2016;44(9):1735-43.

38. Bajwa EK, Volk JA, Christiani DC, Harris RS, Matthay MA, Thompson BT, et al. Prognostic and diagnostic value of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 concentrations in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2013;41(11):2521-31.

39. Martínez-González I, Roca O, Masclans JR, Moreno R, Salcedo MT, Baekelandt V, et al. Human mesenchymal stem cells overexpressing the IL-33 antagonist soluble IL-1 receptor-like-1 attenuate endotoxin-induced acute lung injury. American journal of respiratory cell and molecular biology. 2013;49(4):552-62.

40. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. Jama. 1999;282(1):54-61.

41. Jabaudon M, Blondonnet R, Roszyk L, Pereira B, Guérin R, Perbet S, et al. Soluble Forms and Ligands of the Receptor for Advanced Glycation End-Products in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Observational Prospective Study. PloS one. 2015;10(8):e0135857.

42. Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, Wickersham N, et al. Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury. Thorax. 2008;63(12):1083-9.

43. Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, Ware L, Greene K. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. Thorax. 2003;58(11):983-8.

44. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. The Journal of clinical investigation. 2012;122(8):2731-40.

45. Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, Thompson BT, Matthay MA. Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. Crit Care Med. 2012;40(6):1731-7.

46. Li F, Yin R, Guo Q. Circulating angiopoietin-2 and the risk of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of 10 prospective cohort studies. Therapeutic advances in respiratory disease. 2020;14:1753466620905274.

47. Prabhakaran P, Ware LB, White KE, Cross MT, Matthay MA, Olman MA. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in pulmonary edema fluid are associated with mortality in acute lung injury. American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology. 2003;285(1):L20-8.

48. Matthay MA, Ware LB. Plasma protein C levels in patients with acute lung injury: prognostic significance. Crit Care Med. 2004;32(5 Suppl):S229-32.

49. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. The Lancet Respiratory medicine. 2014;2(8):611-20.

50. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotypes Respond Differently to Randomized Fluid Management Strategy. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(3):331-8.

51. Roca O, Caralt B, Ricard JD. Reply to Tatkov, to Karim and Esquinas, and to Tulaimat. American journal of respiratory and critical care medicine. 2019;200(1):117-9.

52. Cherpanath TG, Geerts BF, Lagrand WK, Schultz MJ, Groeneveld AB. Basic concepts of fluid responsiveness. Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation. 2013;21(12):530-6.

53. Marx G, Cope T, McCrossan L, Swaraj S, Cowan C, Mostafa SM, et al. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. European journal of anaesthesiology. 2004;21(2):132-8.

54. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. Anesthesiology. 2005;103(2):419-28; quiz 49-5.

55. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, et al. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. Crit Care Med. 2003;31(5):1399-404.

56. Cannesson M, Besnard C, Durand PG, Bohé J, Jacques D. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. Critical care (London, England). 2005;9(5):R562-8.

57. Feissel M, Teboul JL, Merlani P, Badie J, Faller JP, Bendjelid K. Plethysmographic dynamic indices predict fluid responsiveness in septic ventilated patients. Intensive care medicine. 2007;33(6):993-9.

58. Jalil BA, Cavallazzi R. Predicting fluid responsiveness: A review of literature and a guide for the clinician. The American journal of emergency medicine. 2018;36(11):2093-102.

59. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeflang MM, Schultz MJ, et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. Crit Care Med. 2016;44(5):981-91.

60. Lafanechère A, Pène F, Goulenok C, Delahaye A, Mallet V, Choukroun G, et al. Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. Critical care (London, England). 2006;10(5):R132.

61. Monnet X, Bleibtreu A, Ferré A, Dres M, Gharbi R, Richard C, et al. Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. Crit Care Med. 2012;40(1):152-7.

62. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. Crit Care Med. 2006;34(5):1402-7.

63. Biais M, Vidil L, Sarrabay P, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device. Critical care (London, England). 2009;13(6):R195.

64. Fougères E, Teboul JL, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. Crit Care Med. 2010;38(3):802-7.

65. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising. Intensive care medicine. 2008;34(4):659-63.

66. Mahjoub Y, Touzeau J, Airapetian N, Lorne E, Hijazi M, Zogheib E, et al. The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension. Crit Care Med. 2010;38(9):1824-9.

67. Muller L, Louart G, Bousquet PJ, Candela D, Zoric L, de La Coussaye JE, et al. The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness. Intensive care medicine. 2010;36(3):496-503.

68. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021;49(11):e1063-e143.

69. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 1995;333(13):817-22.

70. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. Jama. 2005;294(24):3124-30.

71. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. The European respiratory journal. 2017;50(2).

72. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. Crit Care Med. 2016;44(2):282-90.

73. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med. 2015;372(23):2185-96.

74. Frat JP, Ragot S, Girault C, Perbet S, Prat G, Boulain T, et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. The Lancet Respiratory medicine. 2016;4(8):646-52.

75. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, Nicoli F, Del Forno M, Nava S, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. Intensive care medicine. 2014;40(7):942-9.

76. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. Jama. 2021;325(17):1731-43.

77. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2016;315(22):2435-41.

78. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(1):67-77.

79. Frat JP, Ragot S, Coudroy R, Constantin JM, Girault C, Prat G, et al. Predictors of Intubation in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated With a Noninvasive Oxygenation Strategy. Crit Care Med. 2018;46(2):208-15.

80. Ricard JD, Roca O, Lemiale V, Corley A, Braunlich J, Jones P, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. Intensive care medicine. 2020;46(12):2238-47.

81. Rochwerg B, Einav S, Chaudhuri D, Mancebo J, Mauri T, Helviz Y, 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):2226-37.

82. Stefan MS, Eckert P, Tiru B, Friderici J, Lindenauer PK, Steingrub JS. High flow nasal oxygen therapy utilization: 7-year experience at a community teaching hospital. Hospital practice (1995). 2018;46(2):73-6.

83. García-de-Acilu M, Patel BK, Roca O. Noninvasive approach for de novo acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive ventilation, high-flow nasal cannula, both or none? Current opinion in critical care. 2019;25(1):54-62.

84. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2004;351(4):327-36.

85. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015;372(8):747-55.

86. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. Jama. 2008;299(6):637-45.

87. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. Jama. 2008;299(6):646-55.

88. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. N Engl J Med. 2008;359(20):2095-104.

89. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;188(11):1286-93.

90. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. Intensive care medicine. 2020;46(12):2385-96.

91. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013;368(23):2159-68.

92. 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. The Lancet Respiratory medicine. 2020;8(8):765-74.

93. Thompson AE, Ranard BL, Wei Y, Jelic S. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. JAMA internal medicine. 2020;180(11):1537-9.

94. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, Perez Y, Pavlov I, McNicholas B, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. The Lancet Respiratory medicine. 2021;9(12):1387-95.

95. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010;363(12):1107-16.

96. Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2019;380(21):1997-2008.

97. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med. 2006;354(24):2564-75.

98. Casey JD, Semler MW, Rice TW. Fluid Management in Acute Respiratory Distress Syndrome. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2019;40(1):57-65.

99. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemieniuk RAC, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. Intensive care medicine. 2016;42(5):829-40.

100. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2006;354(16):1671-84.

101. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):1965-75.

102. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2009;374(9698):1351-63.

103. Guervilly C, Parzy G, Papazian L. Acute respiratory distress syndrome phenotyping and latent class analysis, first steps toward precision medicine in critical care illness? Journal of thoracic disease. 2019;11(Suppl 3):S303-s6.

104. Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, DiGeronimo RJ. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: a retrospective study. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2007;27(2):85-91.

105. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;2:Cd006405.

106. Hernández G, Vaquero C, González P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2016;315(13):1354-61.

107. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, Festa R, Cataldo A, Antonicelli F, et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. American journal of respiratory and critical care medicine. 2014;190(3):282-8.

108. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. Respiratory care. 2016;61(4):529-41.

109. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. Journal of intensive care. 2015;3(1):15.

110. Stéphan F, Barrucand B, Petit P, Rézaiguia-Delclaux S, Médard A, Delannoy B, et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2015;313(23):2331-9.

111. Delorme M, Bouchard PA, Simon M, Simard S, Lellouche F. Effects of High-Flow Nasal Cannula on the Work of Breathing in Patients Recovering From Acute Respiratory Failure. Crit Care Med. 2017;45(12):1981-8.

112. Helviz Y, Einav S. A Systematic Review of the High-flow Nasal Cannula for Adult Patients. Critical care (London, England). 2018;22(1):71.

113. Mauri T, Alban L, Turrini C, Cambiaghi B, Carlesso E, Taccone P, et al. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. Intensive care medicine. 2017;43(10):1453-63.

114. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(9):1207-15.

115. Mauri T, Galazzi A, Binda F, Masciopinto L, Corcione N, Carlesso E, et al. Impact of flow and temperature on patient comfort during respiratory support by high-flow nasal cannula. Critical care (London, England). 2018;22(1):120.

116. Ward JJ. High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients. Respiratory care. 2013;58(1):98-122.

117. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. Respiratory care. 2011;56(8):1151-5.

118. Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, Zhu Y, Rojas J, Hesek A, et al. High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model. Pediatric pulmonology. 2011;46(1):67-74.

119. Hasani A, Chapman TH, McCool D, Smith RE, Dilworth JP, Agnew JE. Domiciliary humidification improves lung mucociliary clearance in patients with bronchiectasis. Chronic respiratory disease. 2008;5(2):81-6.

120. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. Intensive care medicine. 2011;37(11):1780-6.

121. Corley A, Caruana LR, Barnett AG, Tronstad O, Fraser JF. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. British journal of anaesthesia. 2011;107(6):998-1004.

122. Esquinas AM, Papadakos PJ. High-flow nasal cannula supportive therapy in chronic heart failure: a partial or completed "CPAP-like effect"? Journal of critical care. 2014;29(3):465.

123. Roca O, Pérez-Terán P, Masclans JR, Pérez L, Galve E, Evangelista A, et al. Patients with New York Heart Association class III heart failure may benefit with high flow nasal cannula supportive therapy: high flow nasal cannula in heart failure. Journal of critical care. 2013;28(5):741-6.

124. Corley A, Bull T, Spooner AJ, Barnett AG, Fraser JF. Direct extubation onto high-flow nasal cannulae post-cardiac surgery versus standard treatment in patients with a BMI ≥30: a randomised controlled trial. Intensive care medicine. 2015;41(5):887-94.

125. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Wei J. High-flow nasal cannula oxygen therapy vs conventional oxygen therapy in cardiac surgical patients: A meta-analysis. Journal of critical care. 2017;38:123-8.

126. Jaber S, Monnin M, Girard M, Conseil M, Cisse M, Carr J, et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. Intensive care medicine. 2016;42(12):1877-87.

127. Lucangelo U, Vassallo FG, Marras E, Ferluga M, Beziza E, Comuzzi L, et al. High-flow nasal interface improves oxygenation in patients undergoing bronchoscopy. Critical care research and practice. 2012;2012:506382.

128. Peters SG, Holets SR, Gay PC. High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. Respiratory care. 2013;58(4):597-600.

129. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. Respiratory care. 2010;55(4):408-13.

130. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pène F, et al. Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised

Patients With Acute Respiratory Failure: The HIGH Randomized Clinical Trial. Jama. 2018;320(20):2099-107.

131. Huang HB, Peng JM, Weng L, Liu GY, Du B. High-flow oxygen therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: A review and meta-analysis. Journal of critical care. 2018;43:300-5.

132. Chaudhuri D, Jinah R, Burns KEA, Angriman F, Ferreyro B, Munshi L, et al. Helmet non-invasive ventilation compared to facemask non-invasive ventilation and high flow nasal cannula in acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. The European respiratory journal. 2021.

133. Corley A, Rickard CM, Aitken LM, Johnston A, Barnett A, Fraser JF, et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;5(5):Cd010172.

134. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochwerg 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;324(1):57-67.

135. Leeies M, Flynn E, Turgeon AF, Paunovic B, Loewen H, Rabbani R, et al. High-flow oxygen via nasal cannulae in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Systematic reviews. 2017;6(1):202.

136. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. Respiratory medicine. 2017;131:58-64.

137. Nedel WL, Deutschendorf C, Moraes Rodrigues Filho E. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Subjects With or at Risk for Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Respiratory care. 2017;62(1):123-32.

138. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. The American journal of emergency medicine. 2018;36(2):226-33.

139. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Ni Z, Cheng J, et al. Can High-flow Nasal Cannula Reduce the Rate of Endotracheal Intubation in Adult Patients With Acute Respiratory Failure Compared With Conventional Oxygen Therapy and Noninvasive

Positive Pressure Ventilation?: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2017;151(4):764-75.

140. Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2017;189(7):E260-e7.

141. Rochwerg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Intensive care medicine. 2019;45(5):563-72.

142. Sakuraya M, Okano H, Masuyama T, Kimata S, Hokari S. Efficacy of non-invasive and invasive respiratory management strategies in adult patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis. Critical care (London, England). 2021;25(1):414.

143. Zayed Y, Banifadel M, Barbarawi M, Kheiri B, Chahine A, Rashdan L, et al. Noninvasive Oxygenation Strategies in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of intensive care medicine. 2020;35(11):1216-25.

144. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Wei J. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC pulmonary medicine. 2017;17(1):201.

145. Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis. Critical care (London, England). 2017;21(1):184.

146. 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.

147. Kim WY, Sung H, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Huh JW. Predictors of high flow nasal cannula failure in immunocompromised patients with acute respiratory failure due to non-HIV pneumocystis pneumonia. Journal of thoracic disease. 2017;9(9):3013-22.

148. Roca O, de Acilu MG, Caralt B, Sacanell J, Masclans JR. Humidified high flow nasal cannula supportive therapy improves outcomes in lung transplant recipients

readmitted to the intensive care unit because of acute respiratory failure. Transplantation. 2015;99(5):1092-8.

149. 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.

150. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. American journal of respiratory and critical care medicine. 2019;199(11):1368-76.

151. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Álvarez F, Álvarez-Saa T, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2021;326(21):2161-71.

152. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(4):438-42.

153. Mauri T, Spinelli E, Pavlovsky B, Grieco DL, Ottaviani I, Basile MC, et al. Respiratory Drive in Patients with Sepsis and Septic Shock: Modulation by High-flow Nasal Cannula. Anesthesiology. 2021;135(6):1066-75.

154. Delerme S, Renault R, Le Manach Y, Lvovschi V, Bendahou M, Riou B, et al. Variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers. The American journal of emergency medicine. 2007;25(6):637-42.

155. Delerme S, Castro S, Freund Y, Nazeyrollas P, Josse MO, Madonna-Py B, et al. Relation between pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude induced by passive leg raising and cardiac index in spontaneously breathing subjects. The American journal of emergency medicine. 2010;28(4):505-10.

156. Chu H, Wang Y, Sun Y, Wang G. Accuracy of pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. Journal of clinical monitoring and computing. 2016;30(3):265-74.

157. Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, et al. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. British journal of anaesthesia. 2008;101(2):200-6.

158. Zimmermann M, Feibicke T, Keyl C, Prasser C, Moritz S, Graf BM, et al. Accuracy of stroke volume variation compared with pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing major surgery. European journal of anaesthesiology. 2010;27(6):555-61.

159. Fischer MO, Pelissier A, Bohadana D, Gérard JL, Hanouz JL, Fellahi JL. Prediction of responsiveness to an intravenous fluid challenge in patients after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a comparison between arterial pulse pressure variation and digital plethysmographic variability index. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2013;27(6):1087-93.

160. Loupec T, Nanadoumgar H, Frasca D, Petitpas F, Laksiri L, Baudouin D, et al. Pleth variability index predicts fluid responsiveness in critically ill patients. Crit Care Med. 2011;39(2):294-9.

161. Feissel M, Kalakhy R, Banwarth P, Badie J, Pavon A, Faller JP, et al. Plethysmographic variation index predicts fluid responsiveness in ventilated patients in the early phase of septic shock in the emergency department: a pilot study. Journal of critical care. 2013;28(5):634-9.

162. Beurton A, Teboul JL, Gavelli F, Gonzalez FA, Girotto V, Galarza L, et al. The effects of passive leg raising may be detected by the plethysmographic oxygen saturation signal in critically ill patients. Critical care (London, England). 2019;23(1):19.

163. Sandroni C, Cavallaro F, Marano C, Falcone C, De Santis P, Antonelli M. Accuracy of plethysmographic indices as predictors of fluid responsiveness in mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis. Intensive care medicine. 2012;38(9):1429-37.

164. Keller G, Cassar E, Desebbe O, Lehot JJ, Cannesson M. Ability of pleth variability index to detect hemodynamic changes induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers. Critical care (London, England). 2008;12(2):R37.

165. Monnet X, Guérin L, Jozwiak M, Bataille A, Julien F, Richard C, et al. Pleth variability index is a weak predictor of fluid responsiveness in patients receiving norepinephrine. British journal of anaesthesia. 2013;110(2):207-13.

166. Desgranges FP, Desebbe O, Ghazouani A, Gilbert K, Keller G, Chiari P, et al. Influence of the site of measurement on the ability of plethysmographic variability index to predict fluid responsiveness. British journal of anaesthesia. 2011;107(3):329-35.

167. Ware LB, Koyama T, Zhao Z, Janz DR, Wickersham N, Bernard GR, et al. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients

with acute respiratory distress syndrome. Critical care (London, England). 2013;17(5):R253.

168. Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, May AK, Kangelaris KN, Matthay MA, et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies. Chest. 2015;147(6):1539-48.

169. García-de-Acilu M, Marin-Corral J, Vázquez A, Ruano L, Magret M, Ferrer R, et al. Hypoxemic Patients With Bilateral Infiltrates Treated With High-Flow Nasal Cannula Present a Similar Pattern of Biomarkers of Inflammation and Injury to Acute Respiratory Distress Syndrome Patients. Crit Care Med. 2017;45(11):1845-53.

170. Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, Janz DR, Zhuo H, Matthay MA, et al. Timing of Intubation and Clinical Outcomes in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med. 2016;44(1):120-9.

171. Mato N, Bando M, Kusano A, Hirano T, Nakayama M, Uto T, et al. Clinical significance of interleukin 33 (IL-33) in patients with eosinophilic pneumonia. Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology. 2013;62(1):45-52.

172. Medina A, Modesto IAV. Seriously, Should We Be Treating Severe ARDS With High-Flow Nasal Cannula Oxygen? Respiratory care. 2015;60(8):e148.

173. Ricard JD, Messika J, Dreyfuss D, Ben Ahmed K, Miguel-Montanes R, Gaudry S, et al. Seriously, Should We Be Treating Severe ARDS With High-Flow Nasal Cannula Oxygen?--Reply. Respiratory care. 2015;60(8):e148-9.

174. García-de-Acilu M, Pacheco A, Santafé M, Ramos FJ, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, et al. Pleth variability index may predict preload responsiveness in patients treated with nasal high flow: a physiological study. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985). 2021;130(6):1660-7.

175. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, La Torre G, Mannocci A, De Waure C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. Intensive care medicine. 2010;36(9):1475-83.

176. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. Intensive care medicine. 2007;33(7):1125-32.

177. Maizel J, Airapetian N, Lorne E, Tribouilloy C, Massy Z, Slama M. Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. Intensive care medicine. 2007;33(7):1133-8.

178. Dorlas JC, Nijboer JA. Photo-electric plethysmography as a monitoring device in anaesthesia. Application and interpretation. British journal of anaesthesia. 1985;57(5):524-30.

179. Boyd JH, Sirounis D, Maizel J, Slama M. Echocardiography as a guide for fluid management. Critical care (London, England). 2016;20(1):274.

180. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. Chest. 2001;119(3):867-73.

181. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;162(1):134-8.

182. Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD. The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. Anesthesia and analgesia. 2000;90(2):351-5.

183. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. Journal of the American College of Cardiology. 1997;30(6):1527-33.

184. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation. 2000;102(15):1788-94.

185. Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR, Franklin SB, Colocousis JS, Hessel EA. Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. Circulation. 1983;67(3):593-602.

186. Poelaert JI. Haemodynamic monitoring. Current opinion in anaesthesiology. 2001;14(1):27-32.

187. Slama M, Masson H, Teboul JL, Arnout ML, Susic D, Frohlich E, et al. Respiratory variations of aortic VTI: a new index of hypovolemia and fluid responsiveness. American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2002;283(4):H1729-33.

10 ANEXOS

10.1 DOCUMENTACIÓN DE ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

Vall d'Hebron
Hospital

ID-RTF080

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
ceic@vhir.org

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, de Barcelona,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 232 el pasado 29 de mayo de 2015 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)150/2015 presentado con fecha 01/05/2015, titulado "*Papel del eje interleuquina 33 / ST2 en pacientes con Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y pacientes con riesgo de presentarlo.* " que tiene como investigador principal al Dr. Joaquín Serra Vich del Servicio de Unitat de Cures Intensives de nuestro Centro.

Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico

Institut Català de la Salut

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona

Corona Pérez-Cardona, Pablo. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteche, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico
Vilca Yengle, Luz Mª. Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 15 de junio de 2015

MIREIA NAVARRO SEBASTIAN

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu https://www.catcert.cat/verid2CAT (c)03, ou=Serveis Publics de Certificacio CPIXSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA, serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2015.06.15 16:00:12 +02'00'

Sra. Mireia Navarro

Secretaria CEIC

Vall d'Hebron
Hospital

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
ceic@vhir.org

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña Mireia Navarro, Secretaria del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 283 el pasado 24 de febrero de 2017 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)71/2017 presentado con fecha 01/02/2017, titulado "*Insuficiencia cardíaca aguda en las Unidades de Cuidados Intensivos (ICA-UCI): estudio epidemiológico multicéntrico nacional.* " que tiene como investigador principal a la Dra. Marina García García de Acilu del Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro Centro.

Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química

Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Balasso, Valentina. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Fuentelsaz Gallego, Carme. Enfermera
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Joshi Jubert, Nayana. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Iavecchia, María Luján. Médico Farmacólogo
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 10 de marzo de 2017

MIREIA NAVARRO SEBASTIAN

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu https://www.catcert.cat/veridCAT (c)03, ou=Serveis Publics de Certificacio CPIXSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA, serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2017.03.10 15:02:45 +01'00'

Sra. Mireia Navarro

Secretaria CEIm

10.2 HOJAS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: *Papel del eje interleuquina 33 / ST2 en pacientes con Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y pacientes con riesgo de presentarlo.*

Yo (nombre y apellidos) _____ _____ , he leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1 Cuando quiera
2 Sin tener que dar explicaciones
3 Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Punto 1: ☐ DOY ☐ NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que pueda realizarse el estudio sobre posibles biomarcadores relacionados con la insuficiencia respiratoria aguda en mi muestra de sangre

Punto 2: ☐ DOY ☐ NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que mi muestra de sangre se almacene para utilizarla en otros estudios sobre otros factores relacionados con la insuficiencia respiratoria aguda. Mi sangre se identificará con un número codificado, y mi identidad se mantendrá en secreto.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

_____

_____

Consentiment per a estudi amb mostres biològiques *codificades*

Título del estudio: Predicción de la respuesta a la administración de fluidos en pacientes con insuficiencia respiratoria tratados con cánulas nasales de alto flujo mediante la variación del índice pletismográfico

Yo (nombre y apellidos) _____ He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: (nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1 Cuando quiera
2 Sin tener que dar explicaciones
3 Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Punto 1: ☐ DOY ☐ NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que pueda realizarse el estudio sobre la predicción de la respuesta a la administración de fluidos en pacientes con insuficiencia respiratoria tratados con cánulas nasales de alto flujo mediante la variación del índice pletismográfico.

Punto 2: ☐ DOY ☐ NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que mi muestra de plasma se almacene para utilizarla en otros estudios sobre factores predictores de la respuesta a la terapia de alto flujo a través de cánula nasal .

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

10.3 BECAS Y AYUDAS

- Ayuda para proyectos de investigación en salud del Instituto Carlos III (PI14/01420) para el proyecto "Papel del eje IL-33 /ST2 en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del Síndrome de distrés respiratorio agudo", IP: Dr. Joan Ramon Masclans.

- Beca SEPAR para proyectos de investigación (169/2016).