



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Pneumònia per COVID-19 i associada a la ventilació mecànica: caracterització de la Síndrome de Distrés Respiratòria Aguda en aquestes dues malalties

Enric Barbeta Viñas

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Pneumònia per COVID-19 i associada a la ventilació mecànica: caracterització de la Síndrome de Distrés Respiratòria Aguda en aquestes dues malalties.

Tesis Doctoral presentada per

Enric Barbeta Viñas

Per obtenir el grau de Doctor en Medicina per la Universitat de
Barcelona dins del marc de Biopatologia i Bioenginyeria
Respiratòria, Cardiovascular i Renal: Investigació aplicada a
Malalties Respiratòries Infeccioses, Malalt Crític i Càncer
de Pulmó

Director: Prof. Dr. Antoni Torres.

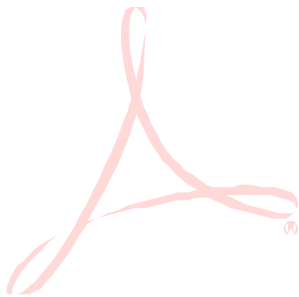
Barcelona 2023

AUTORITZACIÓ DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL

EL PROFESSOR ANTONI TORRES MARTÍ, METGE CONSULTOR SENIOR DE LA
UNITAT DE VIGILÀNCIA INTENSIVA RESPIRATÒRIA DE L'HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA,
CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada “Pneumònia per COVID-19 i associada a la ventilació mecànica: caracterització de la Síndrome de Distrés Respiratòria Aguda en aquestes dues malalties”, presentada per Enric Barbeta Viñas per optar al títol de Doctor en Medicina, ha sigut realitzada sota la meva supervisió i compleix els requisits establerts per a ser jutjada pel tribunal corresponent.

Per a què quedi constància firmo la present a Barcelona, Novembre del 2022.

A handwritten signature in red ink, consisting of a large, stylized 'A' shape with a horizontal stroke extending to the right, followed by a small circular mark.

Prof. Antoni Torres, MD, PhD

AGRAÏMENTS

Als meus avis Lluís, Maria, Enric i Lola

A la Marta

Als meus pares Enric i Marisa

ÍNDEX

Glossari.....	0
Articles que componen la tesis.....	0
Resum de la tesis.....	0
Introducció.....	1
Definició i epidemiologia.....	1-3
Fisiopatologia: fase exudativa.....	3-4
Fisiopatologia: fase proliferativa.....	4-5
Intercanvi de gasos i mecànica pulmonar.....	5-8
Hipòtesis i objectius	9-11
Metodologia i resultats de l'estudi 1.....	12
Metodologia de l'estudi 1.....	12-17
Resultats de l'estudi 1.....	18-31
Metodologia i resultats de l'estudi 2 i 3.....	32
Metodologia de l'estudi 2.....	32-35
Resultats de l'estudi 2.....	36-43
Metodologia de l'estudi 3.....	44-48
Resultats de l'estudi 3.....	49-61
Discussió de la tesis.....	62-68
Conclusions	69-70
Referències.....	71-84
Annex.....	85-107

GLOSSARI

ATS: *American Thoracic Society*

Crs: *Compliance* del sistema respiratori

IDSA: *Infectious Diseases Society of America*

PNAC: Pneumònia adquirida a la comunitat

PaO₂/FiO₂: Quocient entre la pressió parcial d'O₂ i la fracció inspiratòria d'O₂

PCR: *Polymerase Chain Reaction*

PEEP: Pressió positiva al final de la espiració

Qs/Qt: Shunt fisiològic (percentatge del cabdal cardíac que passa per àrees amb shunt)

SAPS-II: *Simplified Acute Physiology Score II*

SDRA: Síndrome de distrés respiratòria aguda

SOFA: *Sequential organ function assessment*

TC: Tomografia computeritzada de tòrax

UCI: Unitat de cures intensives

VAP: Pneumònia associada a la ventilació mecànica

Vd/Vt: Espai mort fisiològic

VILI: Lesió pulmonar induïda per la ventilació mecànica

VM: Ventilació mecànica

VT: Volum *tidal* o corrent

ENUMERACIÓ D'ARTICLES QUE COMPONEN LA TESIS

ARTICLE PRIMER

Enric Barbeta, Adrian Ceccato, Antoni Artigas, Miquel Ferrer, Laia Fernández, Rubén López, Leticia Bueno, Anna Motos, Gianluigi Li Bassi, Ricard Mellado, Carlos Ferrando, Andrea Catalina Palomeque, Mauro Panigada, Albert Gabarrús, Diego de Mendoza, Antoni Torres. Characteristics and Outcomes in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Who Do or Do Not Develop Acute Respiratory Distress Syndrome. An Observational Study. J Clin Med. 2020 Oct 29;9(11):3508.

ARTICLE SEGON

Enric Barbeta, Ana Motos, Antoni Torres, Adrian Ceccato, Miquel Ferrer, Catia Cilloniz, Leticia Bueno, Joan Ramon Badia, Pedro Castro, Carlos Ferrando, Rut Andrea, Manuel Castellà, Javier Fernández, Alex Soriano, Ricard Mellado, Rubén López-Aladid, Hua Yang, Minlan Yang, Laia Fernandez-Barat, Andrea Catalina Palomeque, Ivan Vollmer, José María Nicolás, Covid Clinic Critical Care Group. SARS-CoV-2-induced Acute Respiratory Distress Syndrome: Pulmonary Mechanics and Gas-Exchange Abnormalities. Ann Am Thorac Soc. 2020 Sep;17(9):1164-1168.

ARTICLE TERCER

Enric Barbeta, Mariana Benegas, Marcelo Sánchez, Anna Motos, Miquel Ferrer, Adrián Ceccato, Rubén Lopez, Leticia Bueno, Ricard Mellado - Artigas, Carlos Ferrando, Laia Fernández-Barat, Nuria Albacar, Joan Ramon Badia, Teresa López, Elena Sandoval, David Toapanta, Pedro Castro, Alex Soriano, Antoni Torres, Covid Clinic Critical Care Group. Risk Factors and Clinical Impact of Fibrotic-Like Changes and the Organizing Pneumonia Pattern in Patients with COVID-19- and Non-COVID-19-induced Acute Respiratory Distress Syndrome. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021 Jun 4.

RESUM DE LA TESIS (CATALÀ)

La síndrome de distrés respiratòria aguda és causada per patologies d'etiologia habitualment infecciosa que produeixen un insult pulmonar. La pneumònia associada a la ventilació mecànica i la infecció per SARS-CoV-2 (COVID-19) poden ser-ne causes. No obstant, aquesta síndrome no s'ha caracteritzat suficientment en aquestes dues malalties. El diagnòstic de síndrome de distrés respiratòria aguda en el context d'una pneumònia associada a la ventilació mecànica podria tenir un interès epidemiològic rellevant en cas que presenti característiques clíniques específiques pel què fa la gravetat o el diagnòstic microbiològic; o si la presència d'aquesta síndrome empitjorés els desenllaços clínics. En la COVID-19 la caracterització fisiològica de la síndrome de distrés respiratòria aguda podria ajudar a aplicar mesures de suport vital com la ventilació mecànica invasiva de forma correcta. Addicionalment, identificar complicacions pulmonars específiques de la síndrome de distrés respiratòria associada a la COVID-19 podria ajudar a entendre la trajectòria cap a la mortalitat d'aquests pacients.

Els objectius d'aquesta tesis doctoral són: I) analitzar si els pacients amb pneumònia associada a la ventilació mecànica que es manifesta en forma de síndrome de distrés respiratòria aguda presenten pitjors desenllaços clínics que els pacients que no presenten aquesta complicació. II) En aquests dos grups de pacients, comparar les característiques epidemiològiques, la gravetat de les disfuncions orgàniques i la microbiologia. III) Descriure les característiques de l'intercanvi de gasos, mecànica pulmonar i paràmetres de ventilació mecànica en pacients amb COVID-19 i síndrome de distrés respiratòria aguda. IV) Analitzar les diferències en les disfuncions orgàniques, fisiologia respiratòria i mortalitat dels pacients amb síndrome de distrés respiratòria aguda associada la COVID-19 i a altres malalties. V) Estudiar la resposta fibroproliferativa dels pacients amb síndrome de distrés respiratòria associada a la COVID-19 i a altres malalties. VI) Investigar l'associació de la resposta fibroproliferativa i els desenllaços clínics en pacients amb COVID-19 i síndrome de distrés respiratòria aguda.

Primer, els resultats d'aquesta tesis permeten concloure que la síndrome de distrés respiratòria aguda derivada d'una pneumònia associada a la

ventilació mecànica s'identifica en un 14% de pacients aproximadament. No obstant, la presència d'aquesta síndrome no s'associa a un increment en la mortalitat, ni tampoc a més dies de ventilació mecànica, d'estada a la UCI o a l'hospital, a una diagnòstic microbiològic específic, a una millor o pitjor adequació del tractament antibiòtic empíric, ni a altres desenllaços clínics.

Segon, en la COVID-19 s'ha identificat un trastorn en la oxigenació, en l'espai mort i en la mecànica pulmonar similar a altres cohorts de pacients amb SDRA no COVID-19. L'absència de correlació entre la distensibilitat del sistema respiratori i la oxigenació podrien suggerir que la COVID-19 provoca un trastorn de la regulació de la perfusió pulmonar que empitjora el *shunt* fisiològic.

Tercer, en la COVID-19 sembla existir de forma molt més freqüent una resposta fibroproliferativa caracteritzada per canvis "*fibrotic-like*" i pneumònia organitzativa. En la forma més extensa està associada a més dies de ventilació mecànica i d'estada a les unitats de cures intensives.

RESUMEN DE LA TESIS (ESPAÑOL)

El síndrome de distrés respiratorio agudo está causado por patologías de etiología habitualmente infecciosa que producen un insulto pulmonar. La neumonía asociada a la ventilación mecánica y la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) pueden ser causas. No obstante, este síndrome no ha estado caracterizado en estas dos enfermedades. El diagnóstico del síndrome de distrés respiratorio agudo en el contexto de una neumonía asociada a la ventilación mecánica podría tener un interés epidemiológico relevante en caso de que presente características clínicas específicas en cuanto a la gravedad o el diagnóstico microbiológico; o en caso de que su presencia empeore los desenlaces clínicos. En la COVID-19 la caracterización fisiológica del síndrome de distrés respiratorio agudo podría ayudar a aplicar las medidas de soporte vital como la ventilación mecánica correctamente. Adicionalmente, identificar complicaciones pulmonares específicas del síndrome de distrés respiratorio agudo asociado a la COVID-19 podría ayudar a entender las causas que incrementan el riesgo de muerte en estos pacientes.

Los objetivos de esta tesis doctoral son: I) analizar si los pacientes con

neumonía asociada a la ventilación mecánica que se manifiesta en forma de síndrome de distrés respiratorio agudo presentan peores desenlaces clínicos en comparación con el grupo de pacientes que no presenta esta complicación. II) En estos dos grupos de pacientes (neumonía asociada a la ventilación mecánica con o sin síndrome de distrés respiratorio agudo) comparar las características epidemiológicas, la gravedad de las disfunciones orgánicas y la microbiología. III) Describir las características en el intercambio de gases, mecánica pulmonar y parámetros ventilatorios de pacientes con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo. IV) Analizar las diferencias en las disfunciones orgánicas, fisiología respiratoria y mortalidad de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo asociado a la COVID-19 y a otras enfermedades. V) Estudiar la respuesta fibroproliferativa de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo asociado a la COVID-19 y a otras enfermedades. VI) Investigar la asociación entre la respuesta fibroproliferativa y los desenlaces clínicos en pacientes con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo.

Primero, los resultados de esta tesis permiten concluir que el síndrome de distrés respiratorio agudo derivado de una neumonía asociada a la ventilación mecánica se identifica en un 14% de pacientes aproximadamente. No obstante, su presencia no se asocia a un incremento en la mortalidad, ni tampoco a más días de ventilación mecánica, de estada en la UCI o al hospital, a un diagnóstico microbiológico específico, a una peor adecuación del tratamiento antibiótico empírico, ni a otros desenlaces clínicos.

Segundo, en la COVID-19 se ha identificado un trastorno en la oxigenación, en el espacio muerto y en la mecánica pulmonar similar a otras cohortes de pacientes con SDRA no COVID-19. La ausencia de correlación entre la distensibilidad del sistema respiratorio y la oxigenación podría sugerir que la COVID-19 provoca un trastorno de la regulación de la perfusión pulmonar que empeora el *shunt* fisiológico.

Tercero, en la COVID-19 parece existir de forma más frecuente una respuesta fibroproliferativa caracterizada por cambios "*firbotic-like*" y neumonía organizativa. En la forma más extensa se asocia a más días de ventilación mecánica y de estada a la unidad de cuidados intensivos.

INTRODUCCIÓ

DEFINICIÓ I EPIDEMIOLOGIA

La Síndrome de Distrés Respiratòria Aguda (SDRA) és una de les manifestacions més greus de diverses patologies d'origen pulmonar o extrapulmonar. Es defineix com un quadre d'opacitats pulmonars bilaterals que s'identifiquen en una radiografia o tomografia computeritzada (TC) de tòrax en els primers set dies després d'un insult pulmonar. Per a complir els criteris diagnòstics establerts (1) s'ha d'identificar insuficiència respiratòria, essent la relació de la pressió parcial de O₂ en sang arterial i fracció inspiratòria d'oxigen (PaO₂/FiO₂) de menys de 300 mmHg, i requerint l'aplicació de pressió positiva al final de la espiració (PEEP) d'almenys 5 cmH₂O. Addicionalment, les radiopacitats no poden ser causades per insuficiència cardíaca, sobrecàrrega de fluids, masses pulmonars ni atelèctasis. La gravetat d'aquesta síndrome s'estratifica en funció de la relació PaO₂/FiO₂. Els pacients amb una PaO₂/FiO₂ d'entre 200 i 300 mmHg presenten SDRA lleu; de 100 a 200 SDRA moderat i menys de 100 SDRA greu.

La prevalença de SDRA és d'un 10% entre els pacients ingressats a unitats de cures intensives (UCI) (2) i les causes principals comprenen tant la sèpsia d'origen pulmonar com les broncoaspiracions. Altres causes habituals són les sèpsies d'origen extrapulmonar. (2) Degut a que virus respiratoris com el virus Influenza i SARS-CoV-2 poden ser-ne la causa, l'epidemiologia pot ser diferent en funció de l'estacionalitat o de situacions epidèmiques o pandèmiques. (3,4) En general la mortalitat és elevada i està condicionada per la gravetat de la SDRA. La mortalitat de l'SDRA lleu és del 35% ; en canvi la mortalitat del SDRA greu és de gairebé el 50%. (2)

Abans de la pandèmia COVID-19, la pneumònia adquirida en la comunitat (PNAC) i la causada pel virus Influenza representaven una de les causes més habituals de SDRA. La incidència de SDRA causada pel virus Influenza

presenta pics estacionaris concentrats a l'hivern i n'és la principal causa de mortalitat. (5) Previ a la pandèmia COVID-19, la última gran pandèmia respiratòria va ser la causada pel virus Infuenza H1N1 al 2009, causant un augment de la incidència molt rellevant de SDRA i arribant a una mortalitat de fins a 18.000 persones a nivell mundial. (3, 6)

La SDRA com a complicació de la PNAC ha estat ben estudiada. Un 13% de pacients ingressats a les UCI per PNAC evolucionen a SDRA.(7) No obstant, no sembla haver-hi diferències clíniques entre els pacients ventilats per PNAC greu malgrat presentin o no SDRA. En ambdós casos, l'etiologia més freqüent és el *Streptococcus pneumoniae* i la mortalitat hospitalària és similar (al voltant d'un 26-33%). (7) Independentment de quina sigui la etiologia, en la insuficiència respiratòria aguda que es presenta amb opacitats pulmonars en la radiologia toràcica, coneixem que l'afectació per quadrants radiològics s'associa amb la mortalitat, independentment si l'afectació és unilateral o bilateral. (8,9)

Possiblement aquest sigui un dels motius pels quals la mortalitat de la PNAC greu ventilada invasivament -però sense complir criteris de SDRA per afectació unilateral- sigui semblant a la de la PNAC amb SDRA. A diferència de la PNAC, la SDRA que es desenvolupa arrel d'una pneumònia nosocomial, com l'associada a la ventilació mecànica (VAP, *ventilator-associated pneumonia*), està molt poc caracteritzada des d'un punt de vista epidemiològic, etiològic i tampoc se'n coneixen els desenllaços clínics específics. Conèixer si el desenvolupament de SDRA en pacients amb VAP presenta algunes característiques específiques pel què fa a l'etiologia, factors de risc o en els desenllaços clínics com la mortalitat té especial interès. En cas de presentar desenllaços clínics, factors de risc o etiologia específics, la caracterització d'aquesta síndrome en els pacients amb VAP podria ajudar a realitzar un control epidemiològic més concret i prevenir la seva aparició.

Des de l'inici de la pandèmia el 2019, la incidència de SDRA ha augmentat en paral·lel a la incidència de la infecció COVID-19. Un 2-33% de pacients amb COVID-19 hospitalitzats poden requerir ventilació mecànica (VM)

invasiva i pràcticament tots els que la necessiten compleixen criteris de SDRA. (10) Fonts governamentals xifren la incidència de més de 5.000.000 d'infeccions COVID-19 a Espanya. Durant les onades de COVID-19 la incidència de SDRA s'ha multiplicat de forma exponencial. (11) No obstant, al ser una patologia de nova aparició, de la SDRA causada per COVID-19 no se'n coneixen bé les característiques clíniques. Elements típics que s'identifiquen habitualment en el SDRA com són els trastorns en l'intercanvi de gasos, les característiques de la mecànica pulmonar, la circulació pulmonar, la resposta inflamatòria local i sistèmica, les co-infeccions bacterianes i la resposta fibroproliferativa no són gens coneguts. El que sí que és coneguda és la mortalitat dels pacients amb COVID-19 que requereixen ventilació mecànica invasiva, que està al voltant del 28-37% en les cohorts europees i nortamericanes. (12, 13) Atès a que el maneig de la SDRA es basa en aplicar correctament mesures de suport vital tal com la ventilació mecànica, és fonamental conèixer millor les característiques susdites.

FISIOPATOLOGIA: FASE EXSUDATIVA

En els pulmons dels pacients amb SDRA s'hi identifica habitualment una resposta inflamatòria excessiva. En la primera fase (exsudativa) s'observa dany en la membrana alvèol-capil·lar mediat per la immunitat innata, cosa que provoca l'acumulació de fluid ric en proteïnes a l'espai intersticial i als alvèols. (14)

Els macròfags alveolars adquireixen un fenotip pro-inflamatori que afavoreix el reclutament de polimorfonuclears i activen limfòcits T, el que perpetua la inflamació i augmenta el dany tissular. (15)

L'endoteli pulmonar en el SDRA també està profundament malmès, adquirint un fenotip pro-inflamatori i perdent les seves funcions fisiològiques anticoagulants. (16)

De fet, aquesta afectació generalitzada, tant a nivell epitelial, endotelial com en l'hemostàsia, es posa de manifest al identificar-se que

biomarcadors relacionats amb la inflamació com l'interleuquina (IL)-6, IL-8; relacionats amb el dany epitelial o endotelial com el *receptor for advanced glycation end products*, la proteïna surfactant D i l'angiopoietina; i marcadors relacionats amb la capacitat pro/anticoagulant com la proteïna C, proteïna S i *plasminogen activator inhibitor*, estan alterats i associats amb la mortalitat en aquesta síndrome. (14).

La SDRA també es pot caracteritzar segons el subfenotip hiperinflamatori o hipofinflamatori, marcat per la presència o absència de marcadors inflamatoris elevats (IL-6, IL-8 i receptor soluble TNFα) juntament amb biomarcadors anticoagulants disminuïts o elevats (Plasminogen activator inhibitor; Protein C) a nivell plasmàtic. (17) Pacients que estan dins del subgrup "pro-inflamatori" presenten una mortalitat molt més elevada que el subgrup de pacients amb un subfenotip "hipoinflamatori". Identificar-los podria ser beneficiós per a poder enriquir assajos clínics randomitzats que testin teràpies antiinflamatòries específiques. (18)

La SDRA causada per COVID-19 també causa un augment de la inflamació sistèmica i pulmonar. (19, 20) No obstant, sembla que existeix una major afectació endotelial i vascular respecte als altres tipus de SDRA. (21) Això provoca molt freqüentment fenòmens de trombosis o microtrombosis en la circulació pulmonar i també una alteració molt significativa de la oxigenació, probablement desproporcionada a la ocupació o col·lapse alveolar típic del SDRA. (22, 23) Pel què fa la SDRA associada a la VAP, no coneixem exactament quin és el perfil inflamatori, ni tampoc si hi ha major o menor dany epitelial o endotelial en comparació amb els pacients que presenten VAP però no desenvolupen SDRA.

FISIOPATOLOGIA: FASE PROLIFERATIVA

En una fase subaguda els pacients que presenten SDRA poden aconseguir la resolució completa del quadre clínic o bé presentar una fase larvada on no s'identifica milloria de la insuficiència respiratòria. Aquest últim

subgrup de pacients presenta habitualment opacitats pulmonars persistents. En aquests pacients l'estudi amb TC de tòrax ha demostrat canvis intersticials com bronquièctasis de tracció, bandes subpleurals i reticulació. (24) També s'hi ha observat un augment de marcadors de fibroproliferació com el *procolagen peptide III* en rentats broncoalveolars. Biòpsies pulmonars quirúrgiques han demostrat que aquest subgrup de pacients presenten un patró de dany alveolar difús que, juntament amb altres troballes com la fibrosis intersticial o pneumònia organitzativa, suggereix que evolucionen cap a una fase proliferativa o organitzativa. (25) Atès que en la SDRA els canvis "*fibrotic-like*" es relacionen amb un increment en la mortalitat, s'ha estudiat si l'administració de corticoesteroides podria millorar els desenllaços clínics en pacients amb risc d'evolucionar a una fase organitzativa. No obstant, administrats de forma generalitzada i després de dues setmanes d'evolució clínica, podrien augmentar la mortalitat. (26)

En la pneumònia COVID-19 és notòria la freqüència amb què s'observen opacitats pulmonars tipus vidre esmerilat, bronquièctasis de tracció o bandes subpleurals persistents. (27) Aquestes es relacionen amb una pitjor capacitat de transferència de monòxid de carboni quan s'ha avaluat la funció respiratòria dels pacients després de l'alta hospitalària. (27) No obstant això, l'impacte clínic de les troballes relacionades amb la fibroproliferació en els pacients aguts ventilats per COVID-19 no s'ha estudiat. De totes aquestes alteracions, que podrien representar una fase de dany alveolar difús organitzatiu, no en sabem els factors de risc ni si tenen un impacte en els desenllaços clínics en un context d'UCI (mortalitat, els dies de ventilació mecànica, dies d'estada a la UCI, etc).

INTERCANVI DE GASOS I MECÀNICA PULMONAR

La SDRA provoca alteracions fisiològiques pulmonars greus a diferents nivells. La més important -atès que la defineix (1)- és l'augment del shunt pulmonar, el què provoca un trastorn en la oxigenació de la sang arterial.

Habitualment a la pràctica clínica habitual s'utilitza la PaO_2/FiO_2 com a mesura subrogada per a estimar el shunt pulmonar. Una PaO_2/FiO_2 de 300 mmHg, el límit per establir el diagnòstic, correspondria a un shunt al voltant d'un 30%. No obstant, aquesta relació és variable depèn de la FiO_2 administrada, del cabdal cardíac i del consum d' O_2 . (28) Les àrees amb shunt són zones no ventilades (V) per ocupació o col·lapse alveolar que tenen una perfusió (Q) correcta o excessiva. Per tant en aquestes àrees la relació V/Q tendeix a 0.

Si bé oxigenar la sang és una funció que depèn principalment dels pulmons, l'estat hemodinàmic dels pacients també hi juga un paper important. En primer lloc l'augment del cabdal cardíac pot fer que la fracció de sang que passa pel shunt (Q_s) sigui superior. (29) Situacions en les què hi hagi el cabdal cardíac (Q_t) augmentat, juntament amb una disminució de les resistències vasculars pulmonars a les àrees mal ventilades, podem observar una disminució de la PaO_2/FiO_2 perquè una part proporcional més gran del cabdal cardíac (Q_t) passarà per la fracció que fa shunt (Q_s). (29) En canvi, quan la SDRA co-existeix amb situacions clíniques on el consum d'oxigen es manté gràcies una extracció perifèrica d'oxigen desmesurada (i.e, shock cardiogènic), la PaO_2/FiO_2 serà desproporcionadament baixa al shunt pulmonar real, degut a que el contingut venós central d' O_2 serà excessivament baix. (28) Per altra banda és important conèixer la relació entre el shunt fisiològic (Q_s/Q_t) i el shunt anatòmic. El shunt anatòmic és la proporció de pulmó que identifiquem com a volum pulmonar no airejat en una TC de tòrax. La correlació entre shunt anatòmic i fisiològic ve determinada per la relació de la perfusió entre els compartiments anatòmics no airejats i airejats. (30) En la SDRA aquesta relació és heterogènia, és a dir, hi ha pacients amb una perfusió predominant en el compartiment no airejat (major shunt fisiològic) o al revés (menor shunt fisiològic). Els primers tindran un Q_s/Q_t desproporcionadament elevat a la porció pulmonar no airejada (shunt anatòmic). Aquest fenomen dependrà en gran part de la regulació de la vasoconstricció hipòxica pulmonar.

Una altra alteració fisiològica habitual en la SDRA és l'augment de l'espai

mort alveolar. Les àrees d'espai mort són zones correctament ventilades però amb una disminució de la perfusió, per tant, amb una relació V/Q que tendeix a l'infinit. L'espai mort es pot calcular amb capnografia volumètrica o es pot estimar amb el ventilatory ratio. (31) Les alteracions respiratòries que el provoquen comprenen tots els trastorns que disminueixen la perfusió de la circulació pulmonar: la microtrombosis de la circulació pulmonar, l'augment de resistència vascular deguda a altes pressions transpulmonars i la desregulació de la vasoconstricció hipòxica en són exemples. L'espai mort fisiològic és un factor de risc independent per a la mortalitat en la SDRA més important que la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. (31) Habitualment els pacients amb alt espai mort presenten un augment de la pressió arterial de CO_2 i acidosis respiratòria consegüent. Això fa que aquests pacients requereixin l'administració d'un volum minut elevat, cosa que potencialment pot augmentar la lesió pulmonar induïda per la ventilació mecànica (VILI, *ventilator-induced lung injury*).

Finalment una altra característica habitual però no definitiva -tal com passa amb l'elevació de l'espai mort- és la disminució de la distensibilitat pulmonar. La distensibilitat estàtica és la relació que existeix entre l'administració del volum corrent (VT) i la pressió que aquest genera a la via aèria en condicions d'absència de flux inspiratori (al final de la inspiració). En la SDRA la distensibilitat té una correlació molt forta amb el volum pulmonar airejat (compartiment anatòmic amb una densitat radiològica tipus aire en la TC toràcica). (32) Per tant, la distensibilitat és un bon marcador subrogat de la capacitat residual funcional (FRC) o del compartiment anatòmic "ben airejat". Aquesta relació és fonamental per a comprendre els fonaments de la VILI. El compartiment anatòmic airejat en els pacients amb SDRA és molt reduït. Aquest fenomen es coneix com a *Baby Lung* ja que el volum de pulmó no col·lapsat no és més gran que el d'un nen petit. (32) Atès que gran part de les zones col·lapsades no s'obren en tot el cicle respiratori, el VT s'infon i es distribueix només per les zones airejades. Al ser tant petits, els pulmons amb SDRA presenten una gran deformació quan s'aplica la ventilació mecànica. La deformació (*strain*) es pot calcular com a la relació entre el VT i la FRC (*strain* =

VT/FRC). (33) Per altra banda aquesta deformació causarà un augment de la pressió transpulmonar -també anomenada *stress* - que dependrà de la força de retracció elàstica de les fibres pulmonars quan es deformin o s'elanguin. La relació entre la deformació (*strain*) i la força de retracció que aquesta última produeix ho determina l'elastància específica que és una propietat intrínseca al parènquima i interstici pulmonar. (33) Aquesta relació (elastància específica) és de 12 cmH₂O, és a dir, quan *strain* = 1 la pressió transpulmonar és igual a 12cmH₂O. En definitiva, els pulmons dels pacients de SDRA són petits i són susceptibles a patir una deformació i pressió excessiva. Per aquest motiu, malgrat no podem calcular *strain* o *stress* a la pràctica clínica habitual, limitem l'administració del volum tidal i les pressions inspiratòries a la via aèria elevades.

Al ser una complicació d'una malaltia nova, en la SDRA causada per COVID-19 aspectes fisiològics claus com són l'oxigenació, l'espai mort i la distensibilitat no han estat correctament caracteritzats.

HIPÒTESIS DE LA TESIS I OBJECTIUS

HIPÒTESIS

En comparació amb els pacients que presenten una pneumònia associada a la ventilació mecànica sense desenvolupar SDRA, els que la manifesten en forma de SDRA podrien presentar pitjors desenllaços clínics i unes característiques epidemiològiques i microbiològiques específiques.

En els pacients que presenten una SDRA associada a COVID-19 s'identifiquen alteracions en l'intercanvi de gasos i en la mecànica respiratòria que podrien ser específics i, per tant, diferents a la SDRA induïda per altres causes. D'especial interès, la resposta fibroproliferativa podria ser més habitual en pacients amb SDRA-COVID-19 i tenir influència en els desenllaços clínics.

OBJECTIUS

- Analitzar la mortalitat als 90 i 28 dies, mortalitat hospitalària i mortalitat a la unitat de cures intensives dels pacients que presenten una pneumònia associada a la ventilació mecànica que es desenvolupa en forma de SDRA en comparació amb els que no desenvolupen aquesta complicació.
- Analitzar els *ventilation-free days*, la durada de la ventilació mecànica, i els dies d'estada a la UCI i a l'hospital dels pacients que presenten una pneumònia associada a la ventilació mecànica que es desenvolupa en forma de SDRA en comparació amb els que no desenvolupen aquesta complicació.

- Analitzar les característiques epidemiològiques, la gravetat de les disfuncions orgàniques i la microbiologia dels pacients que presenten una pneumònia associada a la ventilació mecànica que es desenvolupa en forma de SDRA en comparació amb els que no desenvolupen aquesta complicació.
- Descriure les alteracions en l'oxigenació i l'espai mort dels pacients amb COVID-19 i SDRA que requereixen ventilació mecànica invasiva.
- Descriure els paràmetres relacionats amb la VILI (i.e, pressió al final de la inspiració (plateau), driving pressure i mechanical power); les alteracions en la distensibilitat del sistema respiratori; i la resposta al decúbit pro dels pacients amb COVID-19 i SDRA que requereixen ventilació mecànica invasiva.
- Analitzar l'associació entre l'oxigenació i la distensibilitat del sistema respiratori; la relació entre l'espai mort i la coagulopatia; i la relació entre l'espai mort i variables ventilatòries (i.e, PEEP o pressió al final de la inspiració (plateau)) dels pacients amb COVID-19 i SDRA que requereixen ventilació mecànica invasiva.
- Analitzar la mortalitat a la UCI, la mortalitat hospitalària i la mortalitat als 28 i 90 dies en pacients COVID-19 i SDRA en comparació a altres tipus de SDRA.
- Estudiar la presència de canvis intersticials (*fibrotic-like changes*) i pneumònia organitzativa en pacients que presenten SDRA per COVID-19 i els que la presenten per altres causes.
- Analitzar si els trastorns en l'intercanvi de gasos, en la mecànica pulmonar o en els paràmetres relacionats amb la VILI a l'inici de la SDRA són factors associats amb la presència de *fibrotic-like changes*

i pneumònia organitzativa en pacients amb COVID-19.

- Avaluar si el desenvolupament de *fibrotic-like changes* té relació amb un increment de la mortalitat, *ventilation-free days*, durada de la ventilació mecànica, i dies d'estada a l'hospital i a la UCI en pacients amb COVID-19 ventilats invasivament que presenten SDRA.

METODOLOGIA I RESULTATS DE L'ESTUDI 1

METODOLOGIA DE L'ESTUDI 1

Characteristics and Outcomes in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Who Do or Do Not Develop Acute Respiratory Distress Syndrome. An Observational Study.

Disseny de l'estudi i pacients

Es tracta d'un estudi de cohorts en el què es varen avaluar pacients que presentaren una VAP, admesos entre l'any 2004 i 2016 en sis UCIs d'un hospital universitari de tercer nivell (Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Espanya). Es varen identificar els pacients candidats a ser inclosos a l'estudi segons si tenien ≥ 18 anys i presentaven una pneumònia després de 48 hores d'ingrés a la UCI. Només es va avaluar el primer episodi de pneumònia en cada pacient. De totes les pneumònies identificades després de 48 hores d'ingrés a la UCI, es varen seleccionar aquells pacients que la varen fer sota ventilació mecànica invasiva (pneumònia associada a la ventilació mecànica, VAP). Els pacients amb VAP es varen dividir en dos subgrups segons si complien criteris de SDRA segons la definició de Berlin (1) al diagnòstic de la pneumònia o no. Els pacients amb una immunodepressió severa varen ser exclosos: pacients amb transplantament d'òrgan sòlid, transplantament de progenitors hematopoètics, pacients en tractament amb quimioteràpia o altres immunosupressors i pacients infectats pel virus de la immunodeficiència humana.

L'estudi va ser aprovat pel comitè d'ètica d'investigació biomèdica del centre (número d'aprovació 5427) i es va obtenir un consentiment informat de cada pacient o dels seus familiars. Totes les dades es van recollir segons un protocol clínica estandarditzat i es van analitzar retrospectivament.

Definició de Pneumònia adquirida a la UCI, Pneumònia associada a la Ventilació Mecànica i Síndrome de Distrés Respiratori Aguda

La pneumònia va ser diagnosticada en aquells pacients ingressats a la UCI per més de 48 hores que varen presentar opacitats pulmonars progressives o de nova aparició en les radiografies de tòrax, causades per una infecció pulmonar i, al menys, dos dels següents símptomes o signes: febre ($>38\text{ C}^\circ$) o hipotèrmia ($<36\text{ C}^\circ$); leucocitosis ($>12.000\text{ cèl.lules/mm}^3$) o leucopènia ($<4.000\text{ cel.lules/mm}^3$); presència de secrecions traqueals purulentes i/o disminució en l'oxigenació. (34) Es varen considerar pacients amb VAP els qui havien estat ventilats de forma invasiva ≥ 48 hores i presentaven els criteris susdits. Els pacients que presentaren pneumònia adquirida a l'hospital o a la UCI però que no complien criteris de VAP es varen excloure de l'estudi (Figura 1).

La SDRA va ser identificada en pacients que varen presentar opacitats bilaterals identificades en una radiografia o TC de tòrax (sense incloure pacients amb vessament pleural, col·lapse pulmonar, nòduls o masses pulmonars, insuficiència cardíaca o sobrecàrrega de fluids). A més per a complir els criteris diagnòstics aquests pacients havien de presentar insuficiència respiratòria amb una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ i requerir pressió positiva al final de l'expiració de $\geq 5\text{ cmH}_2\text{O}$. La severitat de la SDRA es va dividir en tres categories segons la definició de Berlin (1): lleu ($200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{ mmHg}$; moderat $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$; i greu ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{ mmHg}$). Els pacients diagnosticats amb la definició prèvia de SDRA van ser re-avaluats segons i categoritzats segons la definició de Berlin (1).

Avaluació microbiològica i criteris diagnòstics

Es va recollir al menys una mostra d'aspirat traqueal, de raspall protegit per a mostres respiratòries, o de rentat broncoalveolar quan es va sospitar una VAP. Les mostres respiratòries varen ser processades per la tinció de Gram i Ziehl-Neelsen i per cultius bacterians, fúngics, per a micobacteris i anàlisis de virus. Els criteris pel diagnòstic etiològic es van establir segons els llindars habituals per cultius quantitatius (i.e, raspall protegit per a mostres respiratòries $>10^3$; rentat broncoalveolar $>10^4$ i aspirat traqueal $>10^5$ unitats formadores de colònies/mL, respectivament) i segons la presència del microorganisme en cultius qualitius. (35)

Recol·lecció de dades

Totes les dades rellevants van ser recollides a l'ingrés de la UCI i al diagnòstic de pneumònia, extretes de notes clíniques o anàlisis de laboratori, radiologia toràcica i/o informació microbiològica. El seguiment dels pacients es va fer fins a la mort, fins l'alta hospitalària o fins a 90 dies després del diagnòstic de pneumònia. La gravetat va ser avaluada durant l'ingrés a la UCI i al diagnòstic de la VAP utilitzant el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (36) i el Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II. (37)

Tractament antimicrobià

El tractament antibiòtic empíric inicial va ser administrat segons el criteri del metge tractant. Les polítiques i pràctiques en l'administració d'antibiòtics estaven basades en una adaptació de les guies clíniques de la American Thoracic Society (ATS)/Infectious Diseases Society of America (IDSA). (38) També es recomanava que els metges tractants adaptessin l'elecció del tractament antibiòtic empíric segons la prevalença de

patògens multirresistents. Addicionalment es va recomanar la re-avaluació antibiòtica segons els resultats dels cultius efectuats.

El tractament empíric antibiòtic es va definir adequat quan els patògens identificats en els cultius eren sensibles en les anàlisis de sensibilitat antibiòtica.

Desenllaços clínics

El desenllaç principal avaluat va ser la mortalitat als 90 dies després de l'inici de la pneumònia associada a la ventilació mecànica. Desenllaços secundaris varen ser la mortalitat als 28 dies des de l'inici de la pneumònia a la ventilació mecànica; la mortalitat a la unitat de cures intensives; dies lliures de ventilació mecànica (*ventilation-free days*); durada de l'estància a la unitat de cures intensives i a l'hospital; i durada de la ventilació mecànica. Per analitzar la influència del temps en els desenllaços primaris i secundaris es va fer un sub-anàlisis dividint en 4 períodes tota la cohort de 12 anys d'evolució.

Definicions

SDRA i VAP s'han definit segons els criteris de Berlin (1) i segons les últimes guies clíniques específiques, respectivament. (34) Es van utilitzar els llindars del cultius quantitatius per establir el diagnòstic d'infecció segons la literatura prèvia. (35) Es va considerar un tractament empíric adequat quan els microorganismes identificats en els cultius eren sensibles als tractaments antimicrobians administrats.

Anàlisis estadístic

Es va reportar el número i percentatge de pacients per les variables categòriques; mitjana, primer i tercer quartil (IQR) per les variables contínues amb distribució no normal; i mitja i desviació estàndard per aquelles que tenien una distribució normal. Les variables categòriques

varen ser comparades utilitzant el X^2 o test de Fisher exacte. Les variables continues varen ser comparades utilitzant el T-test o el test U de Mann-Whitney en cas que no fossin paramètriques.

Les corbes de supervivència dels pacients que presentaren pneumònia associada a la ventilació mecànica amb o sense SDRA es van obtenir utilitzant les anàlisis Kaplan-Meier i es van comparar fent servir el test de Gehan-Breslow-Wilcoxon. Les anàlisis de regressió "Cox proportional-hazards" van utilitzar-se per a avaluar l'efecte de diferents factors en la supervivència de manera simultània. (39) En la primera fase, tots els factors de risc van ser testats de forma individual. En una segona fase, tots els factors de risc que van mostrar associació en el model univariant ($p < 0.1$) van ser afegits al model multivariant. Finalment, es va fer una selecció de les variables segons el mètode habitual "*backward stepwise selection* ($P_{in} < 0.05$; $P_{out} > 0.10$), que va ser utilitzat per a determinar els factors associats amb la mortalitat. La multicol·linealitat es va analitzar calculant el factor d'inflació de la variància. Es van calcular els *hazard ratios* (HRs) i els seus intervals de confiança 95%. L'assumpció de riscos proporcionals es va verificar mitjançant les gràfiques *log-minus-log*. Per avaluar la bondat d'ajust del nostre model final vam utilitzar els residus de la deviança.

Per a mesurar el possible sobre ajust i la inestabilitat de la selecció de les variables en el nostre model final, es va utilitzar una validació interna fent servir un mètode de simulació de mostreig no-paramètric mitjançant 1,000 mostres de simulació de mostreig i intervals de confiança al 95% de biaix corregits i accelerats. (40) El mètode d'imputació múltiple es va utilitzar per a tractar les dades no recollides en les anàlisis de regressió. (41) El nivell de significança es va establir a 0.05 (bidireccional).

Totes les anàlisis es varen fer utilitzant *IBM SPSS Statistics version 25.0* (Armonk, New York, NY, USA).

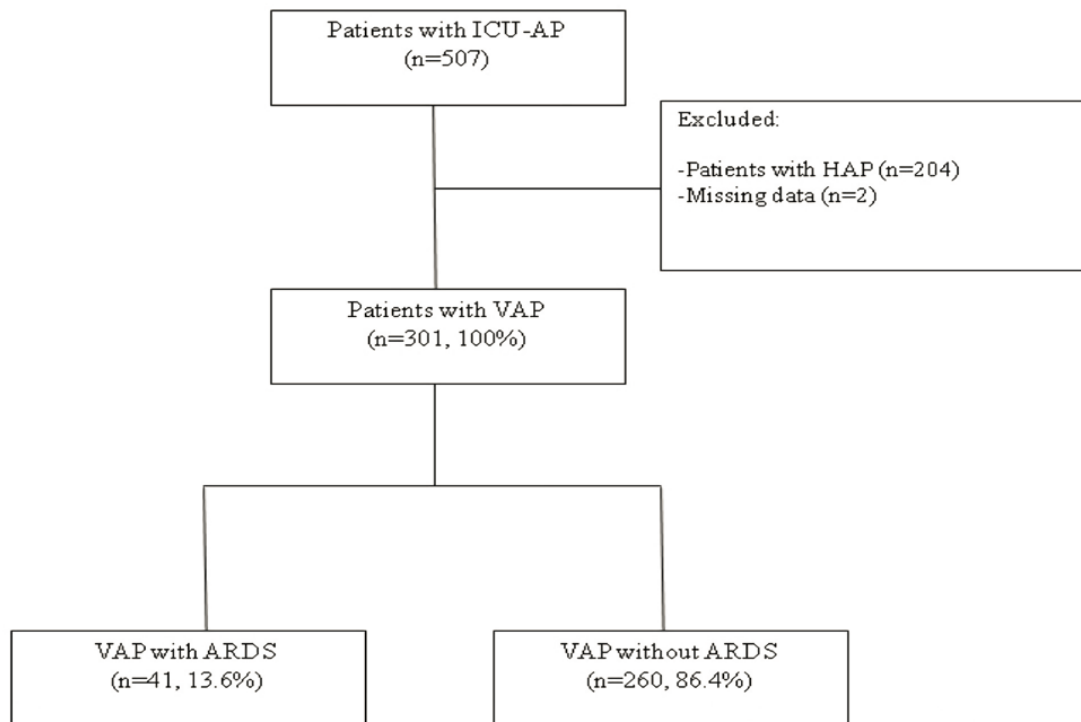


Figura 1. Flow Chart de l'estudi. Abreviacions: SDRA, síndrome de distrés respiratòria aguda; HAP, pneumònia adquirida a l'hospital; ICU-AP, pneumònia adquirida a la UCI; VAP, pneumònia associada a la ventilació mecànica.

RESULTATS DE L'ESTUDI 1

Característiques dels pacients

Dels 301 pacients que varen presentar una VAP, 41 (13.6%) la desenvoluparen en forma de SDRA (figura 1 i taula 1). El temps que va passar des de la intubació orotraqueal al diagnòstic de la VAP van ser 5 (3; 9) dies pels pacients amb SDRA i 6 (3; 10) dies pels pacients amb pneumònia sense SDRA ($p = 0.79$). Els pacients que desenvoluparen SDRA eren més joves i presentaven un nivell de gravetat menor (mesurat per l'índex SAPS-II) a l'ingrés a la UCI ($p = 0.025$). En canvi, aquest mateix grup de pacients, va presentar un índex de SOFA més elevat al moment del diagnòstic de la pneumònia ($p = 0.001$). Addicionalment, els pacients amb VAP que desenvoluparen SDRA presentaven més freqüentment malalties hepàtiques ($p = 0.014$), però menys malaltia pulmonar obstructiva crònica ($p = 0.033$). Les causes principals d'ingrés a la UCI no varen ser diferents entre els pacients que presentaren una pneumònia associada a la ventilació mecànica que es va desenvolupar en forma de SDRA i els que no (taula 1).

Pel que fa a la severitat, la SDRA moderada ($100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$) va ser la forma més habitual de presentació ($n = 29$, 70.7%); sis pacients (14.6%) van presentar una forma lleu ($200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$); i els sis pacients restants (14.6%) presentaren una forma severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$). Exceptuant un lleu increment en la freqüència respiratòria dels pacients amb SDRA i VAP, la resta de variables ventilatòries (i.e., PEEP, volum tidal, etc) no van ser diferents entre grups. Finalment, els pacients tampoc varen presentar cap diferència respecte la mecànica pulmonar i els paràmetres relatius a la VILI.

Taula 1. Característiques basals; causes principals d'ingrés a la UCI; gravetat i mecànica respiratòria de pacients amb VAP amb i sense SDRA.

	Pacients amb pneumònia associada a la ventilació mecànica que van desenvolupar SDRA n=41	Pacients amb pneumònia associada a la ventilació mecànica que no van desenvolupar SDRA n=260	p-valor
Edat, anys, mitjana (IQR)	56 (47; 69)	66 (53; 74)	0.020
Sexe, home/dona, n	23/18	184/76	0.060
Alcoholisme, n (%)	8 (20)	63 (24.2)	0.55
Us de corticoesteroides, n (%)	4 (10)	25 (10.6)	>0.99
SAPS II a l'ingrés a UCI, mitjana (IQR)	35.5 (27; 44)	42 (32; 53)	0.025
SOFA a l'ingrés a la ICU, mitjana (IQR)	7 (6; 9)	8(5; 10)	0.95
Comorbiditats, n (%)^a			
Diabetis mellitus	7 (17.1)	63 (24.2)	0.31
Insuficiència renal crònica	2 (4.9)	23 (8.8)	0.54
Malaltia cardíaca crònica	8 (19.5)	90 (34.6)	0.055
Malaltia pulmonar crònica	11 (26.8)	81 (31.2)	0.57
MPOC	3 (7.3)	56 (21.5)	0.033
Neoplàsia sòlida	6 (14.6)	28 (10.8)	0.43
Malaltia hepàtica crònica	11 (26.8)	32 (12.3)	0.014
Causes principals d'ingrés a la UCI i severitat, n (%)			
Control postoperatori	7 (17.1)	55 (21.2)	0.54
Disminució del nivell de consciència	5 (12.2)	45 (17.3)	0.41
Insuficiència respiratòria hipoxèmica	5 (12.2)	23 (8.8)	0.56
Trauma múltiple	3 (7.3)	25 (9.6)	0.77

Insuficiència respiratòria hipercàpnica	7 (17.1)	23 (8.8)	0.15
Shock sèptic	4 (9.8)	21 (8.1)	0.76
Shock cardiogènic	-	4 (1.5)	0.23
Shock hipovolèmic	3 (7.3)	3 (1.2)	0.23
Trastorns abdominals	2 (4.9)	9 (3.5)	0.65
Parada cardiorrespiratòria	2 (4.9)	24 (9.2)	0.55
Síndrome coronària aguda	-	14 (5.4)	0.23
Altres	3 (7.3)	14 (5.4)	0.23
Dies des de IOT a VAP, mitjana (IQR)	5 (3; 9)	6 (3; 10)	0.79
SOFA a l'inici de la VAP, mitjana (IQR)	9 (8; 11)	7 (5; 10)	0.001
Shock a l'inici VAP, n (%)	24 (58.5)	123 (47.7)	0.20
PaO ₂ /FiO ₂ , mitjana (IQR)	145 (126.2; 182)	212 (152; 272.5)	<0.001
Diagnòstic de SDRA previ, n (%)	8 (19)	17 (7)	0.005
Paràmetres de la ventilació mecànica i mecànica respiratòria, mitjana (IQR)			
Volum tidal (ml)	490 (428; 527)	500 (450; 565)	0.18
Freqüència respiratòria (respiracions per minut)	18 (15; 20)	16 (14; 19)	0.012
Pressió positiva al final de la espiració (cmH ₂ O)	6 (5; 10)	7.5 (5; 9)	0.90
Pressió positiva al final de la inspiració (pressió plateau) (cmH ₂ O)	20 (16; 26)	21 (17; 25)	0.96
Distensibilitat del sistema respiratori (ml*cmH ₂ O ⁻¹)	38.5 (30.7; 68.5)	40 (29.6; 54)	0.91
Driving Pressure (cmH ₂ O)	13 (8; 16)	14 (10; 17)	0.51

Característiques dels pacients; gravetat de l'ingrés de la UCI i comorbiditats dels 301 pacients amb VAP amb i sense SDRA. Abreviacions: SDRA, Síndrome distrés respiratòria aguda; MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica; IOT, intubació orotraqueal; UCI, unitat de cures intensives; IQR, rang interquartílic, tercer quartil; SAPS, simplified acute physiology score; SOFA, sequential organ failure assessment; VAP,

pneumònia associada a la ventilació mecànica. Percentatges calculats amb les dades no perdudes. a Pot haver-hi >1 comorbiditat.

Diagnòstic microbiològic

Es va obtenir un diagnòstic microbiològic en 215 pacients (71.4%) dels pacients (taula 2). El patògen més freqüent va ser la *Pseudomonas aeruginosa* sense diferències entre el grup de VAP que va desenvolupar SDRA i el grup de VAP sense SDRA ($p = 0.16$). Les soques multirresistents (MDR) de *Pseudomonas aeruginosa* tampoc varen ser diferents entre grups ($p = 0.089$). Es va aplicar el tractament antibiòtic empíric adequat de la mateixa manera, independentment de si els pacients havien desenvolupat SDRA o no (76% i 85.8% pels grups amb i sense SDRA, respectivament; $p = 0.20$).

Taula 2. Etiologia.

Microbiologia, n (%)	Pacients amb pneumònia associada a la ventilació mecànica que van desenvolupar SDRA n=41	Pacients amb pneumònia associada a la ventilació mecànica que no van desenvolupar SDRA n=260	p-valor
Diagnòstic microbiològic	25 (61)	190 (73.1)	0.11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (34.1)	62 (23.8)	0.16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	7 (17.1)	17 (6.5)	0.089
Polimicrobià ^a	7 (18.9)	47 (18.8)	0.99
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	5 (13.5)	56 (22.4)	0.22
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	2 (4.9)	16 (6.2)	0.58

<i>Klebsiella</i> spp	2 (5.4)	23 (9.2)	0.75
<i>Escherichia coli</i>	3 (8.1)	10 (4)	0.23
<i>Aspergillus</i> spp	2 (5.4)	5 (2)	0.22
<i>Proteus</i> spp	1 (2.7)	5 (2)	0.57
<i>Enterobacteriaceae</i> spp	1 (2.7)	12 (4.8)	>0.99
<i>Serratia</i> spp	1 (2.7)	9 (3.6)	>0.99
<i>Pneumococcus</i> spp	1 (2.7)	9 (3.6)	>0.99
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	1 (2.7)	12 (4.8)	>0.99
Virus	2 (5.4)	3 (1.2)	0.13
Tractament antibiòtic empíric apropiat	19 (76)	163 (85.8)	0.20

Diagnòstic etiològic de 215 pacients amb microbiologia positiva i antibiòtic empíric adequat.

Abreviacions: SDRA, síndrome de distrés respiratòria aguda; MDR, multirresistent; MSSA *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistent a la meticilina; VAP, pneumònia associada a la ventilació mecànica. Percentatges calculats amb les dades no perdudes. a Pneumònia polimicrobiana es va definir com aquella en les que es va obtenir més d'un microorganisme potencialment patògen.

Mortalitat, dies d'estància a l'hospital i a la UCI i dies lliures de ventilació mecànica

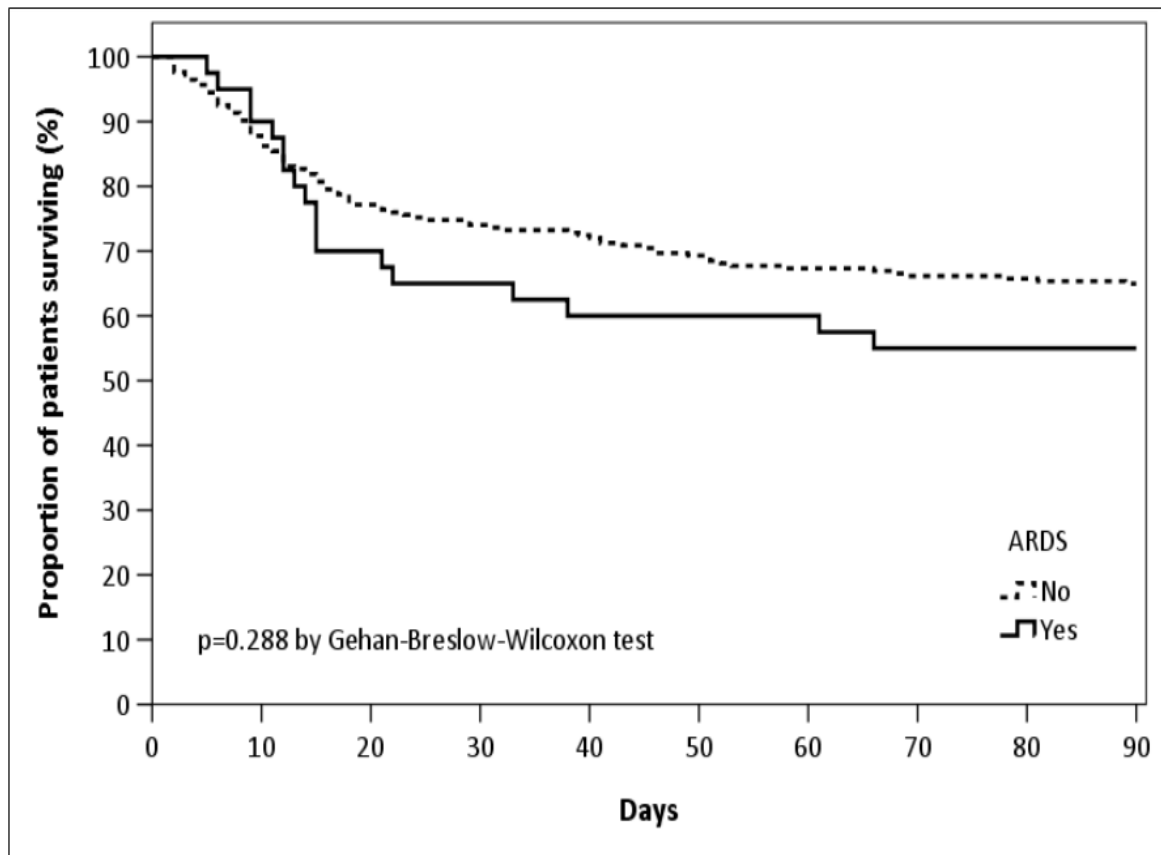
No vàrem trobar diferències en la mortalitat a la UCI ni als 28 o 90 dies entre els pacients que varen presentar una pneumònia i es van manifestar en forma de SDRA o no. De la mateixa manera tampoc trobàrem diferències en els dies lliures de ventilació mecànica, ni en els dies d'estància a l'hospital o a la UCI (taula 3, figura 2).

Taula 3. Desenllaços clínics.

	Pacients amb pneumònia associada a la ventilació mecànica que van desenvolupar SDRA n=41	Pacients amb pneumònia associada a la ventilació mecànica que no van desenvolupar SDRA n=260	p-valor
Desenllaços			
Mortalitat als 28 dies, n (%)	12 (29.3)	58 (22.3)	0.32
Mortalitat als 90 dies, n (%)	18 (45)	89 (35)	0.22
Mortalitat UCI, n (%)	15 (36.6)	66 (25.4)	0.13
Dies d'estada a la UCI (dies), mitjana (IQR)	21 (13; 41)	19 (13; 31)	0.26
Dies d'estada a l'hospital (dies), mitjana (IQR)	37 (21; 63)	37.5 (21; 61.5)	0.59
Ventilator-free days, mitjana (IQR)	0 (0; 17.5)	12 (0; 22)	0.10
Duració de la ventilació mecànica (dies), mitjana (IQR)	18 (11; 33)	14 (9; 24)	0.11

Desenllaços clínics de 301 pacients amb VAP. Abreviacions: SDRA, síndrome de distrés respiratòria aguda; UCI, unitat de cures intensives; IQR, rang interquartílic; VAP, pneumònia associada a la ventilació mecànica. Percentatges calculats amb les dades no perdudes.

Figura 2. Corbes de supervivència Kaplan-Meier als 90 dies des del diagnòstic de la VAP.



Desenvolupar una VAP en forma de SDRA no es va associar amb la mortalitat als 28 i 90 dies en les anàlisis multivariades (taula 4 i 5). Tenir una neoplàsia activa, un increment en l'índex de SOFA, presentar shock a l'inici de la VAP, malaltia cardíaca, respiratòria o hepàtica crònica, l'edat i el tractament amb corticoesteroides abans de la VAP estaven associats independentment amb la mortalitat als 90 dies. Es varen confirmar la robustesa dels resultats mitjançant una validació interna per *bootstrapping* amb 1000 mostres, presentant intervals de confiança 95% (CIs) petits al voltant dels coeficients originals. Finalment, vàrem analitzar els desenllaços clínics enunciats als objectius principals i secundaris en 4 períodes temporals des de l'inici al final de la inclusió de pacients (taules 6 – 9).

Taula 4. Anàlisis de regressió de Cox univariants i multivariants de les variables associades amb la mortalitat als 28 dies des de l'inici de la VAP.

Variable	Univariada ^a			Multivariada		
	HR	95% CI	p-valor	HR	95% CI	p-valor
SDRA	1.27	0.68 to 2.37	0.45	1.03	0.55 to 1.95	0.92
Neoplàsia activa	1.96	1.08 to 3.59	0.028	-	-	-
Malaltia cardíaca crònica	0.30	0.15 to 0.58	<0.001	0.30	0.15 to 0.60	0.001
Malaltia pulmonar crònica	1.62	1.00 to 2.60	0.048	2.01	1.24 to 3.26	0.005
Malaltia hepàtica crònica	2.09	1.21 to 3.62	0.008	1.78	1.02 to 3.09	0.043
SOFA a l'inici de VAP	1.11	1.04 to 1.18	0.001	-	-	-
Shock a l'inici de VAP	2.22	1.35 to 3.64	0.002	2.10	1.28 to 3.45	0.003

Anàlisis de regressió de Cox univariant i multivariant de les variables associades amb la mortalitat als 28 dies des de l'inici de la VAP. Abreviacions: SDRA, síndrome de distrés respiratòria aguda; CI, Interval de confiança; HR, hazard ratio; SOFA, sequential organ failure assessment, VAP, pneumònia associada a la ventilació mecànica. Les dades es mostren com a Hazard ratios estimats (95% CIs) de les variables explicatives de la mortalitat als 28 dies des de l'inici de la VAP. a) Les variables analitzades varen ser edat sexe, l'ús de corticoesteroides abans de la VAP, presentar una infecció prèvia a la VAP, diabetes mellitus, insuficiència renal crònica, malaltia cardíaca crònica, malaltia pulmonar crònica, malaltia

hepàtica crònica, neoplàsia activa, índex de SOFA i shock a l'inici de la VAP, creatinina, hemoglobina, limfòcits i proteïna C reactiva a l'inici de la VAP, tractament antibiòtic empíric adequat i SDRA.

Taula 5. Anàlisi de regressió de Cox univariants i multivariants de les variables associades amb la mortalitat als 90 dies des de l'inici de la VAP.

	Univariada^a			Multivariada		
Variable	HR	95% CI	p-valor	HR	95% CI	p-valor
SDRA	1.20	0.72 to 2.00	0.48	1.00	0.61 to 1.74	0.99
Edat (+1)	1.02	1.00 to 1.03	0.014	1.02	1.01 to 1.04	0.003
Tractament amb corticoesteroides abans de la VAP	1.86	1.09 to 3.18	0.023	1.87	1.09 to 3.21	0.024
Neoplàsia activa	1.86	1.13 to 3.05	0.014	1.89	1.13 to 3.17	0.015
Malaltia cardíaca crònica	0.66	0.43 to 1.00	0.051	0.63	0.41 to 0.98	0.040
Malaltia hepàtica crònica	2.07	1.32 to 3.24	0.001	1.73	1.09 to 2.75	0.021
SOFA a l'inici de la VAP (+1)	1.10	1.04 to 1.15	<0.001	1.06	1.00 to 1.13	0.041
Shock a l'inici de la VAP	2.21	1.49 to 3.28	<0.001	1.68	1.08 to 2.60	0.021

Anàlisi de regressió de Cox univariant i multivariant de les variables associades amb la mortalitat als 90 dies des de l'inici de la VAP. Abreviacions: SDRA, síndrome de distrés respiratòria aguda; CI, interval de

confiança; HR, hazard ratio; SOFA, sequential organ failure assessment, VAP, pneumònia associada a la ventilació mecànica. Les dades es mostren com a Hazard ratios estimats (95% CIs) de les variables explicatives de la mortalitat als 90 dies des de l'inici de la VAP. a) Les variables analitzades varen ser edat sexe, l'ús de corticoesteroides abans de la VAP, presentar una infecció prèvia a la VAP, diabetes mellitus, insuficiència renal crònica, malaltia cardíaca crònica, malaltia pulmonar crònica, malaltia hepàtica crònica, neoplàsia activa, índex de SOFA i shock a l'inici de la VAP, creatinina, hemoglobina, limfòcits i proteïna C reactiva a l'inici de la VAP, tractament antibiòtic empíric adequat i SDRA.

Taula 6. Desenllaços clínics en el període 2004 a 2007.

	Pacients amb pneumònia associada a la ventilació mecànica que van desenvolupar SDRA n=8	Pacients amb pneumònia associada a la ventilació mecànica que no van desenvolupar SDRA n=64	p-valor
Desenllaços			
Mortalitat als 28 dies, n (%)	2 (25)	16 (25)	1
Mortalitat als 90 dies, n (%)	6 (75)	25 (40)	0.06
Mortalitat a la UCI, n (%)	5 (62.5)	20 (31.3)	0.08
Dies d'estada a la UCI (dies), mitjana (IQR)	38.5 (16; 54)	20 (14.5; 30)	0.13
Dies d'estada a l'hospital (dies), mitjana (IQR)	45.5 (28.5; 58.5)	38.5 (21; 62)	0.72
28-day ventilator-free days, mitjana (IQR)	0 (0; 16.5)	16 (0; 23)	0.15
Duració de la ventilació mecànica (dies), mitjana (IQR)	40 (12; 60)	16 (19; 23)	0.045

Desenllaços clínics dels 72 pacients amb VAP que desenvoluparen SDRA i els que no durant 2004 - 2007. Abreviacions: SDRA, síndrome de distrés respiratòria aguda; UCI, unitat de cures intensives; IQR, rang interquartílic; VAP, pneumònia associada a la ventilació mecànica. Percentatges calculats amb les dades no perdude

Taula 7. Desenllaços clínics en el període 2008 a 2010.

	Patients with ventilator-associated pneumonia who developed acute respiratory distress syndrome n=15	Patients with ventilator-associated pneumonia who did not develop acute respiratory distress syndrome n=98	p-valor
Desenllaços			
Mortalitat als 28 dies, n (%)	4 (26.7)	31 (31.6)	0.69
Mortalitat als 90 dies, n (%)	5 (33.3)	42 (43.8)	0.09
Mortalitat a la UCI, n (%)	4 (26.7)	30 (30.6)	0.75
Dies d'estada a la UCI (dies), mitjana (IQR)	18 (12; 45)	16 (11; 27)	0.41
Dies d'estada a l'hospital (dies), mitjana (IQR)	33 (19; 123)	35.5 (17; 55)	0.52
28-day ventilator-free days, mitjana (IQR)	0 (0; 20)	4 (0; 21)	0.52
Duració de la ventilació mecànica (dies), mitjana (IQR)	18 (10; 39)	14 (9; 24)	0.50

Desenllaços clínics dels 113 pacients amb VAP que desenvoluparen SDRA i els que no durant 2008 - 2010. Abreviacions: SDRA, síndrome de distrés respiratòria aguda; UCI, unitat de cures intensives; IQR, rang interquartílic; VAP, pneumònia associada a la ventilació mecànica. Percentatges calculats amb les dades no perdudes.

Taula 8. Desenllaços clínics en el període 2011 a 2013.

	Patients with ventilator-associated pneumonia who developed acute respiratory distress syndrome n=10	Patients with ventilator-associated pneumonia who did not develop acute respiratory distress syndrome n=71	p-valor
Desenllaços			
Mortalitat als 28 dies, n (%)	3 (30)	8 (11.3)	0.10
Mortalitat als 90 dies, n (%)	4 (44.4)	18 (26.1)	0.25
Mortalitat a la UCI, n (%)	3 (30)	13 (18.3)	0.38
Dies d'estada a la UCI (dies), mitjana (IQR)	19.5 (12; 24)	17 (12; 31)	0.89
Dies d'estada a l'hospital (dies), mitjana (IQR)	41.5 (24; 91)	36 (24; 57)	0.58
28-day ventilator-free days, mitjana (IQR)	10 (0; 19)	15 (0; 21)	0.40
Duració de la ventilació mecànica (dies), mitjana (IQR)	11 (8; 18)	11 (8; 21)	0.77

Desenllaços clínics dels 81 pacients amb VAP que desenvoluparen SDRA i els que no durant 2011 - 2013. Abreviacions: SDRA, síndrome de distrés respiratòria aguda; UCI, unitat de cures intensives; IQR, rang interquartílic; VAP, pneumònia associada a la ventilació mecànica. Percentatges calculats amb les dades no perdudes.

Taula 9. Desenllaços clínics en el període 2014 a 2016.

	Patients with ventilator-associated pneumonia who developed acute respiratory distress syndrome n=8	Patients with ventilator-associated pneumonia who did not develop acute respiratory distress syndrome n=27	p-valor
Desenllaços			
Mortalitat als 28 dies, n (%)	3 (37.5)	3 (11.1)	0.08
Mortalitat als 90 dies, n (%)	3 (37.5)	4 (14.8)	0.15
Mortalitat a la UCI, n (%)	3 (37.5)	3 (11.1)	0.08
Dies d'estada a la UCI (dies), mitjana (IQR)	32.5 (17; 46.5)	28.5 (21; 49)	0.87
Dies d'estada a l'hospital (dies), mitjana (IQR)	53 (36; 55)	71 (32.5; 101)	0.66
28-day ventilator-free days, mitjana (IQR)	7 (0; 18)	11 (0; 18)	0.89
Duració de la ventilació mecànica (dies), mitjana (IQR)	23 (14; 29)	17 (13; 24)	0.40

Desenllaços clínics dels 35 pacients amb VAP que desenvoluparen SDRA i els que no durant 2014 - 2016. Abreviacions: SDRA, síndrome de distrés respiratòria aguda; UCI, unitat de cures intensives; IQR, rang interquartílic; VAP, pneumònia associada a la ventilació mecànica. Percentatges calculats amb les dades no perdudes.

METODOLOGIA I RESULTATS DE L'ESTUDI 2 i 3

ESTUDI 2

SARS-CoV-2–induced Acute Respiratory Distress Syndrome: Pulmonary Mechanics and Gas-Exchange Abnormalities.

METODOLOGIA DE L'ESTUDI 2

Disseny de l'estudi i pacients

Es tracta d'un estudi descriptiu que va incloure 50 pacients amb infecció per SARS-CoV-2 que desenvoluparen SDRA (1). Aquests pacients varen ser admesos a les UCIs-COVID-19 de l'Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Espanya, entre el març 07/02/2020 i el març 25/02/2020 (primers pacients admesos a la UCI, primera onada COVID-19 a Espanya). L'estudi va ser aprovat pel comitè d'ètica d'investigació biomèdica (HCB/0231).

A l'ingrés a la UCI, es varen recollir les característiques epidemiològiques, la gravetat de la infecció per SARS-CoV-2 amb el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score (42), biomarcadors pronòstics COVID-19 descrits (43), el temps entre l'admissió a l'hospital i l'admissió a la UCI, el temps des de l'admissió a la UCI fins a la intubació, l'ús de teràpies de suport respiratori no invasives, i la microbiologia. El dia que es va establir el diagnòstic de SDRA i es va començar la VM invasiva, es van realitzar les següents avaluacions: els trastorns en l'oxigenació s'analitzaren mitjançant la PaO_2/FiO_2 ; les anormalitats en el metabolisme del CO_2 es van estudiar amb el Ventilatory Ratio com a paràmetre subrogat de l'espai mort (V_d/V_t) (31). Addicionalment, les teràpies adjuvants, la mecànica pulmonar i els paràmetres ventilatoris relacionats amb la VILI descrits a la literatura (44-47) també van ser analitzats.

En següent lloc, es va avaluar la correlació entre els biomarcadors

pronòstics COVID-19 descrits a la literatura (43) i paràmetres fisiològics pulmonars com la mecànica pulmonar (44-47) i l'intercanvi de gasos. En el total de la cohort, també es va descriure la mortalitat hospitalària i als 28 dies des de l'inici de SDRA, els *ventilator-free days* i els *ICU-free days*, dies d'estància a la UCI i a l'hospital; i la necessitat de traqueostomia. (48) Per últim es va fer una sub-anàlisi estudiant l'intercanvi de gasos i la mecànica pulmonar (44-47) abans i després de la posició en decúbit pro per aquells pacients que van requerir-la.

Mesures

Les dades recollides de les històries clíniques de les gràfiques electròniques de les UCI varen ser emmagatzemades en una base de dades electrònica per part dels investigadors. Paràmetres relacionats amb mecànica respiratòria i intercanvi de gasos es van recollir cada 6 hores el dia del diagnòstic de SDRA. Es va reportar la mitjana de les quatre mesures recollides el primer dia tant en posició prona com en posició supina. El Ventilatory Ratio i la Mechanical Power van ser calculades mitjançant les fórmules descrites a la literatura. (31, 44) Per a calcular la pressió positiva al final de la espiració (PEEP) intrínseca, la PEEP total i també la pressió al final de la inspiració (plateau), es va realitzar una pausa espiratòria i inspiratòria manual. Es van monitoritzar les asincronies pacient-ventilador per evitar fer mesures en aquests períodes. El seguiment va acabar el 9 de maig.

Protocol local

El protocol terapèutic de l'Hospital Clínic de Barcelona consistia en administrar Lopinavir/Ritonavir, Hidroxicloroquina i antimicrobians (Ceftriaxona, azitromicina i teicoplanina) en els pacients que requerien ingrés a l'hospital per COVID-19. Addicionalment s'administraven

tocilizumab i corticoesteroides en aquells pacients que requerissin una $\text{FiO}_2 > 40\%$; els que presentessin $2 \geq$ fallides orgàniques segons l'índex de SOFA; als qui se'ls aplicava VM invasiva; o els que presentaven opacitats radiològiques progressives. Anakinra i altres immunomoduladors van ser utilitzats en cas de presentar insuficiència respiratòria refractària. El maneig ventilatori de la SDRA induïda per SARS-CoV-2 es basava en aplicar un volum tidal menor de 6 ml/kg de pes ideal; Driving pressure < 15 cmH₂O, Pressió al final de la inspiració (plateau) < 28 cmH₂O i posició prona en cas de presentar una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$. La PEEP es va titular segons la taula PEEP/ FiO_2 de la ARDS network i pel mètode de la millor distensibilitat. Es podien utilitzar de manera ocasional maniobres de reclutament en cas de insuficiència respiratòria refractària i bloqueig neuromuscular en cas d'asincronies pacient-ventilador severes.

Biaixos

Durant el període de l'estudi es va utilitzar un protocol local de triatge per avaluar la elegibilitat per ingressar a la UCI segon l'edat, l'estat de dependència segons la capacitat de realitzar activitats de la vida diària, la presència de malalties neoplàstiques o altres comorbiditats severes, i la gravetat de la disfunció orgànica causada per la SARS-CoV-2. Per tant, els pacients amb menys possibilitat de supervivència no varen ser admesos, cosa que pot haver afectat tant l'espectre de gravetat com els desenllaços d'aquesta cohort.

Definicions

La SDRA es va definir segons criteris de Berlin. (1) La infecció per SARS-CoV-2 (COVID-19) es va definir per una prova microbiològica invasiva (i.e, broncoaspirat, rentat broncoalveolar) o no invasiva (frotis nasofaringe) positiva per SARS-CoV-2. La SDRA associada a la COVID-19 es va

diagnosticar en pacients que presentessin criteris de Berlin i que la causa principal fos la infecció COVID-19. El quocient entre la pressió parcial de O_2 i la fracció inspiratòria d' O_2 és la PaO_2/FiO_2 , utilitzada per mesurar els trastorns en l'oxigenació. El VR (ventilatory ratio) es defineix com: $\text{ventilació minut (ml/min)} \times PaCO_2 \text{ (mm Hg)} / (\text{pes corporal predit} \times 100 \times 37.5)$; s'utilitza com a paràmetre subrogat de l'espai mort. La VILI (ventilator-induced lung injury) es defineix com al fenomen pel qual l'aplicació de la ventilació mecànica provoca un augment del dany pulmonar. La distensibilitat estàtica del sistema respiratori o *compliance* és la relació entre el volum corrent i la diferència de pressió inspiratòria i espiratòria que genera en cada cicle respiratori. Aquests paràmetres estan àmpliament descrits a la literatura. (44-47)

Anàlisis estadístic

Les variables categòriques varen ser reportades com a enumeracions (%), mentre que les variables contínues van ser reportades com a mitjana [rang interquartílic (IQR); percentil 25-75], degut a la mida reduïda de la mostra. Les mostres aparellades van ser comparades amb tests no paramètrics com el Wilcoxon signed-rank test. Es varen realitzar correlacions amb l'anàlisi de Spearman per a determinar les associacions entre variables contínues. Es va establir la significació una $P < 0.05$ (bidireccional). Totes les dades es van processar amb IBM SPSS Statistic per Windows, versió 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

RESULTATS DE L'ESTUDI 2

Característiques dels pacients i desenllaços clínics

Des de l'inici de l'estudi fins al 25 de març del 2020, es van admetre 50 pacients amb COVID-19 i SDRA a les UCIs de l'Hospital Clínic de Barcelona. La taula 1 mostra les característiques epidemiològiques i clíniques d'aquests pacients. L'edat mitjana (IQR) va ser de 66 (57-74) anys i trenta-sis pacient (72%) eren homes. Al diagnòstic de la SDRA, un 44% dels pacients foren classificats com a SDRA moderat, mentre que un 24% foren classificats com a lleus i un 32% com a severos. Els desenllaços clínics dels pacients es poden trobar a la taula 1. El temps d'estada a la UCI i a l'hospital van ser elevats, i es varen practicar traqueostomies a 30 (60%) de pacients. La mortalitat hospitalària va ser del 34%.

Intercanvi de gasos i mecànica pulmonar

A la taula 2 podem trobar les anàlisis de l'intercanvi de gasos, mecànica pulmonar i variables associades amb la VILI al primer dia de diagnòstic de SDRA. Excloent la mechanical power, les altres variables ventilatòries relacionades amb la VILI estaven en un rang normal.

No vam trobar correlació entre la PaO_2/FiO_2 i la distensibilitat estàtica del sistema respiratori (figura 1A). No obstant, es va observar una correlació dèbil però estadísticament significant entre el ventilatory ratio, la PEEP i la pressió al final de la inspiració (plateau) (figura 1C i 1D). Per altra banda, el D-dímer no va es associar amb el ventilatory ratio (figura 1B). A la figura 2 podem identificar la correlació entre la oxigenació i la distensibilitat estàtica del sistema respiratori en una cohort de pacients SDRA no associada a la COVID-19. En aquest cas sí que s'identifica una correlació moderada entre aquestes dues variables.

En onze pacients es va aplicar la posició prona el dia del diagnòstic de SDRA (taula 3). La PaO_2/FiO_2 va augmentar després del posicionament a pro fins a +59 (32-143) de mitjana ($p = 0.002$). La distensibilitat estàtica del sistema respiratori va augmentar també entre el supí i el pro, essent

aquest increment de +4.45 (4.32-18.25) de mitjana ($p = 0.015$).

Taula 1. Característiques de 50 pacients amb SDRA induïda per COVID-19.

Característiques basals	
Edat, mitjana (IQR), anys	66 (57;74)
Homes, n (%)	36 (72)
IMC, mitjana (IQR), kg/m ²	27.68 (26.43; 30.39)
Hàbit tabàquic, n (%) *	
Mai	23 (56)
Actiu	4 (10)
Ex-fumador	14 (34)
Hàbit enòlic, n (%)	6 (12)
APACHE II a l'ingrés de la ICU, mitjana (IQR)	13 (11; 18)
SOFA al diagnòstic de SDRA, mitjana (IQR)	7 (6; 9)
Temps entre l'ingrés a l'hospital i a la UCI, mitjana (IQR), dies	2 (1; 3.75)
Temps entre l'ingrés a la UCI fins la intubació, mitjana (IQR), dies	1 (0; 1)
Co-infecció adquirida a la comunitat, n (%)	2 (4)
Suport respiratori no invasiu †, n (%)	
Màscara venturi i de reservori d'O ₂	43 (93)
Lentilles nasals d'alt flux	23 (50)
Ventilació no invasiva	5 (11)
Gravetat SDRA, n (%)	

Lleu	12 (24)
Moderat	22 (44)
Greu	16 (32)
Teràpies adjuvants, n (%)	
Posició prona	11 (22)
Bloqueig neuromuscular	24 (48)
Maniobres de reclutament	18 (36)
Us de vasopressors	16 (32)
Corticoesteroides	18 (36)
Laboratori ‡ , mitjana (IQR)	
Hemoglobina, g/dL	12.80 (11.83; 13.40)
Leucòcits, ×10⁹/L	8.11 (6.26; 11.42)
Limfòcits, ×10⁹/L	0.60 (0.40; 0.90)
Plaquetes, ×10⁹/L	219 (174; 274)
Creatinina, mg/mL	0.98 (0.77; 1.45)
Sodi, mEq/L	138 (136; 140)
Potassi, mEq/L	3.90 (3.60; 4.30)
Aspartat aminotransferasa, U/L	65 (48; 82)
Alanina aminotransferasa, U/L	45 (28; 76)
Bilirubina total, mg/dL	0.50 (0.40; 0.90)
Gamma-glutamilttransferasa, U/L	54 (36; 105)
Lactat, mmol/L	1.33 (1; 1.59)
Fosfatasa alcalina, U/L	67 (53; 86)

Lactat deshidrogenasa, U/L	442 (386; 541)
Albúmina, g/L	36 (33; 38)
D-dímer, ng/mL	1100 (800; 3800)
Ferritina, ng/mL	1436.50 (951.25; 2149.25)
Procalcitonina, ng/mL	0.27 (0.17; 0.97)
Proteïna C reactiva, mg/dL	15.68 (9.64; 27.03)
Desenllaços clínics§	
Mortalitat hospitalària, n (%)	15 (34)
Mortalitat als 28 dies, n (%)	10 (20)
Ventilator-free days, mitjana (IQR), dies	9 (0 – 16)
ICU-free days, mitjana (IQR), dies	0 (0; 9)
Dies d'estada a l'hospital, mitjana (IQR), dies	36 (24; 44)
Dies d'estada a la UCI, mitjana (IQR), dies	26 (17; 34)
Traqueostomia, n (%)	30 (60)

* Dades perdudes de nou pacients. † Dades perdudes de quatre pacients. ‡ Troballes de laboratori al diagnòstic de SDRA. § Sis pacients encara estaven a l'hospital al final del seguiment. APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SDRA, síndrome de distrés respiratòria aguda; IMC, índex de massa corporal; UCI, unitat de cures intensives; IQR, rang interquartílic; SOFA, sequential organ failure assessment.

Taula 2. Intercanvi de gasos, mecànica pulmonar i VILI de 50 pacients amb SDRA induïda per COVID-19 al diagnòstic de SDRA.

Gasos arterials, mitjana (IQR)	
pH	7.31 (7.28; 7.37)
PaCO ₂ , mmHg	47 (42.9; 53.4)
PaO ₂ , mmHg	107 (88.5; 133.6)
PaO ₂ /FiO ₂	174 (128; 232)
Ventilatory ratio*	1.93 (1.55; 2.23)
Paràmetres ventilatoris, mecànica respiratòria i altres variables associades amb la VILI, mitjana (IQR)	
Volum tidal/pes ideal, mL/Kg	6.78 (6.30; 7.32)
Freqüència respiratòria, respiracions/min	22 (20; 23)
PEEP, cmH ₂ O	13 (11; 14)
FiO ₂ , %	62 (53; 76)
Pressió pic, cmH ₂ O	32 (29; 34)
Pressió al final de la inspiració (plateau), cmH ₂ O	23 (21; 25)
Driving pressure, cmH ₂ O †	11 (9; 13)
Mechanical power, J/min ‡	22.32 (18.49; 28.10)
Crs, mL*cmH ₂ O ⁻¹ §	40.13 (32.88; 51.68)

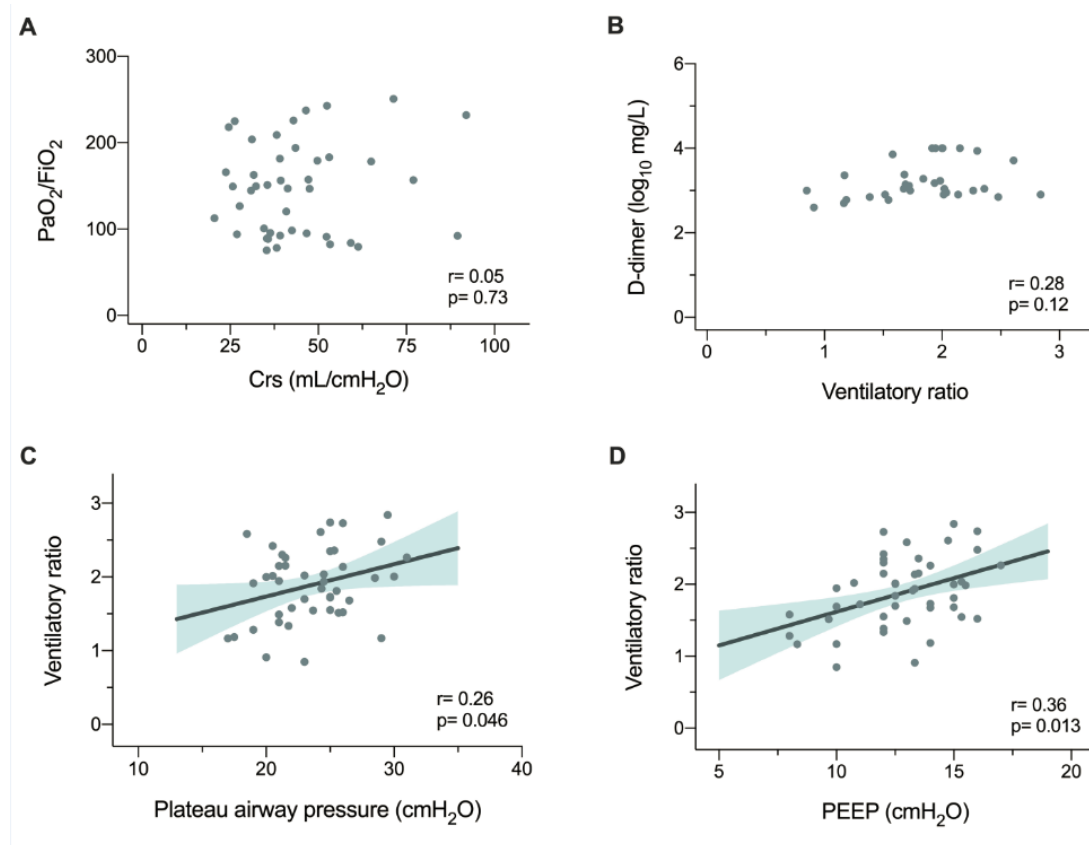
* El ventilatory ratio es va definir com [ventilació minut (ml/min) × PaCO₂ (mm Hg)]/(pes ideal × 100 × 37.5). † Driving pressure és la diferència entre la pressió al final de la inspiració (plateau) i la PEEP. ‡ Mechanical power es va calcular segons la formula descrita (44) § La distensibilitat estàtica del sistema respiratori és el quocient entre el volum tidal i la driving pressure. Crs, distensibilitat estàtica del sistema respiratori; FiO₂, fracció inspiratòria d'oxigen, IQR, rang interquartílic; PEEP, pressió positiva al final de la espiració; VILI, lesió pulmonar induïda per la ventilació mecànica .

Taula 3. Paràmetres ventilatoris, intercanvi de gasos i mecànica pulmonar abans i després del posicionament en decúbit pro el dia del diagnòstic de SDRA.

	Posició supina* N=11, mitjana (IQR)	Posició prona* N=11, mitjana (IQR)	P valor†
Volum tidal/pes ideal, mL/Kg	6.06 (5.54; 6.57)	6.66 (6.02; 6.90)	0.25
Freqüència respiratòria, respiracions/min	22 (20; 23)	23 (21; 25)	0.41
PEEP, cmH₂O	15 (14; 17)	15 (14; 16)	0.53
FiO₂, %	90 (70; 100)	60 (45; 80)	0.063
Pressió pic, cmH₂O	37 (36; 39)	34 (29; 36)	0.055
Pressió al final de la inspiració (plateau), cmH₂O	26 (25; 29)	26 (23; 29)	0.094
Driving pressure, cmH₂O ‡	11 (11; 14)	11 (9; 12)	0.19
Ventilatory ratio §	1.84 (1.63; 2.13)	2.05 (1.79; 2.19)	0.52
Crs, mL*cmH₂O⁻¹ 	36.36 (33.18; 38.46)	41.82 (37.5; 56.71)	0.016
PaCO₂, mmHg	56 (50.9; 58.7)	51 (41.8; 58.4)	0.32
PaO₂, mmHg	85 (76; 93.9)	91 (82.7; 135.7)	0.11
PaO₂/FiO₂	108 (86; 143)	202 (176; 232)	0.002

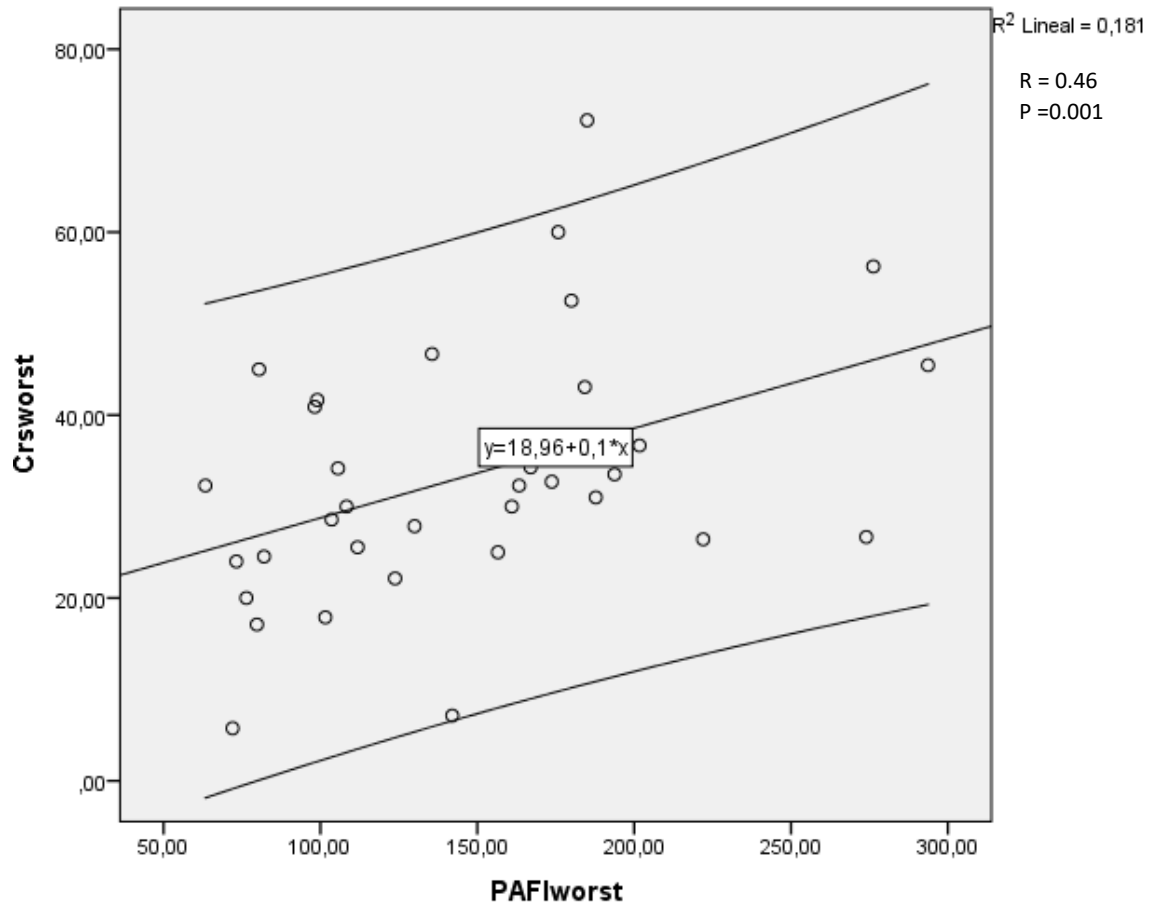
* Les mesures en decúbit supí es van fer just abans de posicionar els pacients en decúbit pro, mentre que les mesures en pro es varen obtenir després d'aplicar la posició prona. † Pels tests aparellats d'abans (supí) i després de la posició prona, es va utilitzar el test no paramètric "Wilcoxon signed-rank test". ‡ Driving pressure és la diferència entre la pressió al final de la inspiració (plateau) i la PEEP. § Ventilatory ratio es va definir com [ventilació minut (ml/min) × PaCO₂ (mm Hg)]/(pes ideal × 100 × 37.5). || La distensibilitat estàtica del sistema respiratori és el quocient entre el volum tidal i la driving pressure. Crs, distensibilitat estàtica del sistema respiratori; FiO₂, fracció inspiratòria d'oxigen, IQR, rang interquartílic; PEEP, pressió positiva al final de la espiració.

Figura 1. Correlació entre la mecànica pulmonar i l'intercanvi de gasos en pacients amb SDRA associada la COVID-19.



A, Correlació entre la distensibilitat estàtica del sistema respiratori i la PaO₂/ FiO₂. B, Correlació entre el ventilatory ratio i la concentració de D-dímer. C, Correlació entre la pressió al final de la inspiració (plateau) i el ventilatory ratio. D, Correlació entre la PEEP i el ventilatory ratio. Les línies sòlides són les línies de regressió, mentre que les línies de punts mostren els intervals de confiança 95%. Crs, distensibilitat estàtica del sistema respiratori; PaO₂/ FiO₂ quocient entre la pressió parcial d'oxigen i la fracció inspirada d'oxigen; PEEP, pressió positiva al final de la espiració.

Figura 2. Correlació entre distensibilitat estàtica del sistema respiratori i la oxigenació en pacients amb SDRA no COVID-19.



Correlació entre la distensibilitat estàtica del sistema respiratori i la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. La línia sòlida central és la línia de regressió, mentre que les altres dues línies mostren els intervals de confiança 95%. Crs, distensibilitat estàtica del sistema respiratori; PAFI, quocient entre la pressió parcial d'oxigen i la fracció inspirada d'oxigen. Es mostren els valors més baixos d'ambdues variables de 4 mesures el dia del diagnòstic de SDRA.

ESTUDI 3

Risk Factors and Clinical Impact of Fibrotic-Like Changes and the Organizing Pneumonia Pattern in Patients With COVID-19- and Non-COVID-19-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome.

METODOLOGIA DE L'ESTUDI 3

Disseny de l'estudi

Es tracta d'una anàlisi secundària d'un estudi en marxa en un hospital universitari de tercer nivell (Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Espanya). L'estudi va ser aprovat pel comitè d'ètica d'investigació biomèdica (HCB/0231) i va començar el 15 de juny de l'any 2019. Des de l'inici de l'estudi fins al 28 de març del 2020 es van incloure pacients de forma consecutiva que havien estat admesos a la nostra institució per SDRA induïda per COVID-19 i per altres causes. Els pacients varen ser dividits en dos grups segons la causa de SDRA (cohort COVID-19 i cohort no-COVID-19). Es varen comparar les característiques clíniques, la epidemiologia i els desenllaços clínics entre les dues cohorts.

Específicament, a partir del 7è dia des del diagnòstic de la SDRA, vam avaluar la presència d'opacitats bilaterals persistents o de nova aparició (*persistent or new-onset pulmonary opacities*) en les radiografies de tòrax dels pacients amb SDRA. Es va fer el seguiment d'aquestes opacitats fins a l'èxitus o fins a l'alta de la UCI. Addicionalment, es va analitzar la presència i la gravetat de canvis "*fibrotic-like*" i l'existència d'un patró de pneumònia organitzativa en TC de tòrax en el mateix període temporal (i.e., 7 dies des del diagnòstic de SDRA fins a l'èxitus o alta de la UCI). Finalment, vàrem analitzar els factors de risc pel seu desenvolupament i si aquests canvis s'associaven a pitjors desenllaços clínics.

Participants

Els pacients admesos a les UCIs de la nostra institució durant el període reclutament van ser avaluats per a possible inclusió a l'estudi si presentaven SDRA causat per COVID-19 o per altres causes. La SDRA es va definir segons criteris de Berlin. (1) La pneumònia COVID-19 va ser definida segons la presència d'opacitats pulmonars i un test positiu de PCR (*polymerase chain reaction*) per a SARS-CoV-2 de mostra nasofaríngea o de mostres respiratòries invasives (rentat broncoalveolar).

Els pacients que presentaren algun dels següents criteris varen ser exclosos: ventilació mecànica >72hrs abans de la inclusió; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ 24 hores després de la inclusió; decisió de retirar les mesures de suport vital en <24 hores; rebuig per part dels familiars de participar a l'estudi; presència de malaltia intersticial prèvia.

Variables

Totes les dades rellevants van ser recollides a l'ingrés de la UCI i al diagnòstic de SDRA, sostretes de les històries clíniques i gràfiques electròniques. El seguiment dels pacients es va estendre fins a l'èxitus, a l'alta hospitalària o fins a 90 dies des del diagnòstic de SDRA.

Radiologia

Els doctors que tractaven els pacients inclosos sol·licitaren les TC de tòrax per indicació clínica, sense seguir cap protocol de recerca. Aquestes TC es van fer en posició supina, amb i sense contrast endovenós segons les necessitats individuals de cada pacients. Es va recollir el temps (dies) entre el diagnòstic de SDRA i la realització de la TC toràcica. Les radiografies de tòrax es van fer cada 24 a 48 hores per protocol fins a l'alta de la UCI. Un pneumòleg i un radiòleg toràcic experimentat van avaluar a cegues i de forma independent les característiques radiològiques per al diagnòstic dels canvis "*fibrotic-like*" i del patró de pneumònia organitzativa. Addicionalment dos pneumòlegs varen analitzar de forma també cega i

independent les radiografies de tòrax per al diagnòstic de opacitats bilateral persistents o de nova aparició. La concordança entre els avaluadors va ser analitzada tant per l'estudi de TC toràcica com per les radiografies de tòrax utilitzant l'índex Kappa. Després de la primera anàlisi independent, sense desemmascarar les cohorts, els avaluadors van discutir i consensuar un diagnòstic en els casos que no hi havia concordança.

Opacitats bilaterals persistents o de nova aparició es van definir com a la presència d'algun dels següents criteris entre el dia 7 des del diagnòstic de SDRA fins a la mort o alta de la UCI: 1) persistència de $\geq 50\%$ de les opacitats radiològiques objectivades al diagnòstic de SDRA; 2) increment o nova aparició de opacitats pulmonars bilaterals entre el dia 7 des del diagnòstic de SDRA fins a la mort o alta de la UCI. Opacitats de nova aparició unilaterals no complien el criteri diagnòstic.

Canvis "fibrotic-like" es van definir com a la presència de bronquièctasis de tracció, reticulació, bandes parenquimatoses o panal d'abella objectivat en les TC de tòrax entre el dia 7 des del diagnòstic de SDRA a l'èxitus o alta de la UCI. (49) L'extensió dels canvis "fibrotic-like" en les TC de tòrax es van classificar en tres categories segons l'avaluació visual del percentatge d'afectació parenquimatososa en ambdós pulmons: lleu ($<25\%$); moderat ($25-50\%$) i severa ($>50\%$).

El patró de pneumònia organitzativa va ser definit com a consolidacions peribroncovasculars de distribució perilobular i/o el "reverse halo sign", entre el dia 7 des del diagnòstic de SDRA fins a l'èxitus o alta de la UCI. (49)

Característiques clíniques i epidemiològiques

Vam avaluar les característiques epidemiològiques generals a l'ingrés a la UCI, incloent el Acute and Chronic Health Evaluation II score (42), comorbiditats cròniques, l'índex de Charlson (50), el temps entre l'ingrés a l'hospital i l'ingrés a la UCI, temps des de l'ingrés a la UCI fins a la intubació i les causes de SDRA. Quan es compliren els criteris diagnòstics per SDRA (1) i s'inicià la VM invasiva, es varen analitzar els biomarcadors inflamatoris pronòstics COVID-19 descrits (43), l'índex de SOFA (36), la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ i el Ventilatory Ratio com a paràmetre subrogat de Vd/Vt (31). A més vàrem recollir les teràpies adjuvants per la SDRA, la mecànica pulmonar i els paràmetres relacionats amb la VILI descrits (44-47). Finalment vam avaluar la presència de pneumònia o traqueobronquitis associada a la ventilació mecànica i colonització respiratòria per patògens segons els criteris establerts a la literatura (35) pels cultius quantitatius. El seguiment es va fer fins a l'èxitus, alta de la UCI o fins 90 dies des del diagnòstic de SDRA.

Desenllaços clínics

Vam avaluar la mortalitat als 30 i 90 dies, la mortalitat a la UCI i la mortalitat hospitalària. Addicionalment vam analitzar els *ventilator and ICU-free days*, els dies d'estància a l'hospital i a la UCI i la duració de la ventilació mecànica.

Mida mostral

No vàrem fer cap càlcul formal de la mida mostral.

Definicions

La SDRA es va definir segons criteris de Berlin. (1) La infecció per SARS-CoV-2 (COVID-19) es va definir per una prova microbiològica invasiva (i.e, broncoaspirat, rentat broncoalveolar) o no invasiva (frotis nasofaringe) positiva per SARS-CoV-2. La SDRA associada a la COVID-19 es va

diagnosticar en pacients que presentessin criteris de Berlin i que la causa principal fos la infecció COVID-19. El quocient entre la pressió parcial de O_2 i la fracció inspiratòria d' O_2 és la PaO_2/FiO_2 , utilitzada per mesurar els trastorns en l'oxigenació. El VR (ventilatory ratio) es defineix com: $\text{ventilació minut (ml/min)} \times PaCO_2 \text{ (mm Hg)} / (\text{pes corporal predit} \times 100 \times 37.5)$; s'utilitza com a paràmetre subrogat de l'espai mort. La VILI (ventilator-induced lung injury) es defineix com al fenomen pel qual l'aplicació de la ventilació mecànica provoca un augment del dany pulmonar. La distensibilitat estàtica del sistema respiratori o *compliance* és la relació entre el volum corrent i la diferència de pressió inspiratòria i espiratòria que genera en cada cicle respiratori. Aquests paràmetres estan àmpliament descrits a la literatura. (44-47) Les opacitats bilaterals persistents o de nova aparició es van definir segons l'evolució radiològica més enllà del 7è dia del diagnòstic de SDRA ($\geq 50\%$ de les opacitats radiològiques objectivades al diagnòstic de SDRA o opacitats bilaterals de nova aparició). Els canvis "fibrotic-like" i el patró de pneumònia organitzativa es van definir segons la literatura prèvia. (49)

Anàlisis estadístic

Les variables categòriques varen ser reportades com a enumeracions (%), mentre que les variables contínues van ser reportades com a mitjana [rang interquartílic (IQR); percentil 25-75], degut a la mida reduïda de la mostra. Les variables categòriques es van comparar utilitzant el test χ^2 o el "Fisher exact test". Per les variables contínues es va utilitzar el T-test o en test no paramètric U de Mann-Whitney. La significació es va establir a una $P < 0.05$ (bidireccional). Totes les dades es van processar amb IBM SPSS Statistic per Windows, versió 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

RESULTATS DE L'ESTUDI 3

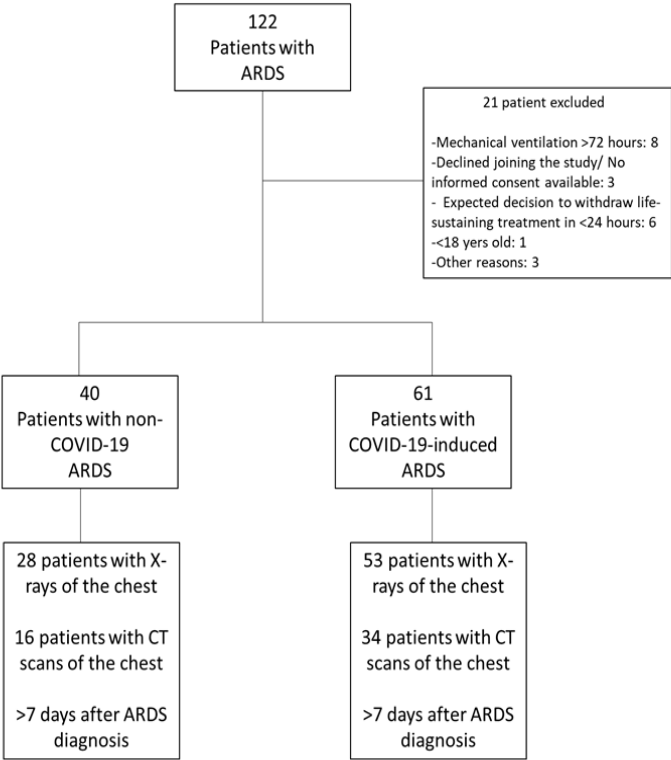
Característiques dels pacients amb SDRA COVID-19 i no COVID-19.

Des del 15 de juny del 2019 fins al 28 de març del 2020, 122 pacients amb SDRA causat per COVID-19 i no COVID-19 varen ser admesos a les UCIs de l'Hospital Clínic de Barcelona. Vint-i-un pacients van ser exclosos de la anàlisi final (figura 1). Dels 101 pacients inclosos a la anàlisi (taula 1), 81 pacients tenien radiografies de tòrax entre el setè dia des del diagnòstic de SDRA fins a l'èxitus o alta de la UCI. Opacitats persistents o de nova aparició es varen observar tant en el grup de SDRA-COVID-19 com en el grup de SDRA no-COVID-19, sense haver-hi diferències estadísticament significatives. En la mateixa franja temporal, és a dir, més enllà del setè dia des del diagnòstic de SDRA, es va practicar una TC de tòrax a cinquanta pacients amb SDRA. Les TC de tòrax es varen realitzar més freqüentment en el subgrup de SDRA induït per COVID-19 (COVID-19 n = 34, 55%; vs no-COVID-19 n = 16; 40%) ($p = 0.01$), amb una mitjana de 20 (12; 31) dies des del diagnòstic de SDRA. La indicació clínica més habitual va ser la sospita de embòlia pulmonar (n = 16; 47%) en el grup COVID-19; i sèpsia persistent (n = 6; 38%) en el grup no-COVID-19.

Els pacients amb SDRA induït per COVID-19 varen presentar més freqüentment canvis "*fibrotic-like*" (n = 24; 71%), comparat amb el grup de SDRA induït per altres causes (n = 2; 12%) ($p = 0.001$). En el grup de SDRA-COVID-19, tres (9%) pacients presentaren canvis "*fibrotic-like*" lleus, mentre que vuit (24%) i dotze (36%) els presentaren de forma moderada i extensa, respectivament. Tots els pacients amb COVID-19 i canvis "*fibrotic-like*" varen presentar un patró de pneumònia organitzativa a les TC de tòrax.

Vàrem observar un concordança de 0.64 entre els avaluadors de les TC de tòrax. Entre els avaluadors que analitzaren les radiografies de tòrax la concordança va ser de 0.73.

Figura 1.



Flowchart de l'estudi. Abreviacions: ARDS: Acute respiratory distress syndrome; CT: Computed tomography.

Taula 1. Epidemiologia, característiques clíniques, radiologia i microbiologia de 101 pacients amb SDRA induït per COVID-19 i per altres causes.

	SDRA NO COVID-19 n = 40	SDRA induïda per COVID-19 n = 61	p-valor
Sexe, home/dona, n (%)	26 (65) / 14 (35)	42 (69) / 19 (31)	0.68
Edat, anys, mitjana (IQR)	64 (50; 72)	65 (56; 74)	0.45
Fumador, n (%)	10 (29)	5 (10)	0.01
Alcoholisme, n (%)	9 (28)	7 (17)	0.23
Malaltia coronària, n (%)	1 (3)	4 (7)	1
Insuficiència cardíaca crònica, n (%)	2 (5)	1 (2)	0.56
Malaltia vascular perifèrica, n (%)	0 (0)	1 (2)	1
Ictus isquèmic o hemorràgic, n (%)	1 (3)	4 (7)	0.64
Insuficiència renal crònica, n (%)	3 (8)	7 (12)	0.73
MPOC, n (%)	5 (13)	7(12)	1

Malaltia hepàtica, n (%)	12 (30)	2 (3)	0.006
Diabetis mellitus, n (%)	7 (18)	11 (18)	0.48
Neoplàsia sòlida, n (%)	2 (5)	0 (0)	0.008
Neoplàsia hematològica, n (%)	2 (5)	2 (3)	0.64
Metàstasis sòlides, n (%)	2 (5)	0 (0)	0.15
SIDA, n (%)	0 (0)	2 (3)	0.51
Demència, n (%)	1 (3)	0 (0)	0.39
Índex de Charlson, mitjana, (IQR)	4 (0;5)	2 (1;4)	0.25
APACHE-II a l'ingrés a la UCI, mitjana, (IQR)	26 (17; 29)	13 (11; 17)	<0.001
SOFA al diagnòstic de SDRA, mitjana, (IQR)	11 (8; 15)	7 (6; 9)	<0.001
Posició prona, n (%)	7 (18)	13 (23)	0.56
Bloqueig neuromuscular, n (%)	10 (26)	27 (47)	0.038
ECMO, n (%)	3 (8)	0 (0)	0.062

Corticoesteroides al diagnòstic de SDRA, n (%)	20 (56)	25 (43)	0.24
Temps des de l'ingrés a l'hospital a l'ingrés a la UCI, dies, mitjana, (IQR)	1 (0;2)	1 (0;2)	0.26
Temps des de l'ingrés a la UCI a la IOT, dies, mitjana, (IQR)	2 (1;3)	1 (0;2)	0.001
SDRA, etiologia, n (%)			
Sèpsia pulmonar	21 (54)	61 (100%)	<0.001
Broncoaspiració	10 (26)	-	-
Sèpsia extrapulmonar	5 (13)	-	-
Postoperatori	1 (3)	-	-
Connectivopatia	1 (3)	-	-
Trauma	1 (3)	-	-
Radiologia, n (%) *†			
Opacitats bilaterals persistents o de nova aparició >7 dies*	8 (29)	25 (47)	0.10
Canvis "fibrotic-like"‡	2 (12)	24 (71)	<0.001
Lleus‡	1 (6)	3 (9)	0.002
Moderats ‡	0 (0)	8 (24)	0.002

Extensos ‡	1 (6)	12 (36)	0.002
Patró de pneumònia organitzativa‡	0 (0)	24 (71)	<0.001
Temps des del diagnòstic de SDRA fins a la TC toràctica, dies, mitjana (IQR)	15 (11; 18)	24 (14; 36)	0.054
Microbiologia, n (%)			
VA-LTRI	9 (23)	25 (43)	0.03
VAP	6 (15)	9 (15)	0.97
VAT	5 (13)	18 (30)	0.046
Colonització respiratòria per <i>Candida</i> spp.	5 (13)	7 (12)	1
Intercanvi de gasos, mecànica respiratòria i paràmetres ventilatoris al diagnòstic de SDRA, mitjana, (IQR)			
PaO ₂ /FiO ₂	163 (120;218)	175 (147;232)	0.14
Ventilatory Ratio	1.83 (1.59;2.21)	1.91 (1.57;2.15)	0.92
Volum tidal, mL/IBW	6.61 (6.15;7.89)	6.80 (6.30;7.45)	0.67
PEEP, cmH ₂ O	9 (7;10)	13 (11;14)	<0.001
Pressió positiva al final de la inspiració (plateau), cmH ₂ O	23 (22;26)	24 (21;26)	0.95
Driving Pressure, cmH ₂ O	14 (11;18)	11 (9;13)	<0.001

Mechanical Power, J/min	22 (17;29)	23 (18;28)	0.58
Distensibilitat del sistema respiratori, mL * cmH₂O⁻¹	30 (26;35)	39 (31;50)	0.002

* Radiografia de tòrax realitzada a vuitanta-un pacients des del setè dia de diagnòstic de SDRA fins a l'alta a la UCI. Els vint pacients restants o bé foren èxits o van ser donats d'alta previ al setè dia de diagnòstic de SDRA. ‡ TC de tòrax realitzades a cinquanta pacients des del setè dia de diagnòstic de SDRA a l'alta de la UCI. La extensió dels canvis fibròtics no va poder ser avaluada en un pacient. Abreviacions: APACHE-II: Acute physiology and chronic health evaluation II; SDRA: Síndrome de distrés respiratòria aguda; SIDA: Síndrome de la immunodeficiència humana adquirida; IQR, rang interquartilic; MPOC: Malaltia pulmonar obstructiva crònica; TC: Tomografia computeritzada; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; IOT: intubació orotraqueal; IBW: pes corporal ideal; UCI: Unitat de cures intensives; mL: mil·lilitres; PEEP: pressió positiva al final de la espiració; SOFA: Sequential organ failure assessment; TC: tomografies computeritzades de tòrax; VT: volum tidal; VA-LTRI: Infeccions respiratòries del tracto respiratori inferior associades a la ventilació mecànica; VAP: Pneumònia associada a la ventilació mecànica; VAT: Traqueobronquitis associada a la ventilació mecànica.

Desenllaços clínics dels pacients amb SDRA induïda per COVID-19 i no-COVID-19

En comparació amb la SDRA induïda per altres patologies que la COVID-19, els pacients amb COVID-19 presentaren menor mortalitat a la UCI, així com menor mortalitat hospitalària, i als 30 i 90 dies des del diagnòstic de SDRA (taula 2).

Característiques i desenllaços dels pacients amb SDRA induïda per COVID-19, segons la presència o absència de canvis “fibrotic-like”.

Els pacients amb canvis “*fibrotic-like*” identificats a les TC de tòrax presentaren mes freqüentment opacitats persistents o de nova aparició a les radiografies de tòrax (taula 3).

A la taula 4 observem les característiques en l'intercanvi de gasos i mecànica pulmonar dels pacients amb SDRA-COVID-19 en funció de la presència o absència de canvis “*fibrotic-like*”. Aquells pacients que varen

desenvolupar canvis “*fibrotic-like*” presentaren més Vd/Vt el 3er dia de diagnòstic de SDRA. Addicionalment, també vàrem observar que els pacients que després desenvoluparen canvis “*fibrotic-like*”, havien estat ventilats durant el dia de diagnòstic de SDRA amb un volum tidal i una pressió al final de la inspiració (plateau) majors. De la mateixa manera, als pacients que desenvoluparen canvis “*fibrotic-like*” se’ls va aplicar un volum tidal i una driving pressure majors al 3er dia des del diagnòstic de SDRA.

Finalment, els pacients amb canvis “*fibrotic-like*” extensos varen presentar una estada a la UCI més perllongada, així com més dies de VM en comparació amb els pacients que no presentaren aquestes troballes (taula 5).

Taula 2. Desenllaços clínics de 101 pacients amb SDRA, segons la causa COVID-19 o no COVID-19.

	SDRA NO COVID-19 n = 40	SDRA induïda per COVID-19 n = 61	p-valor
Mortalitat UCI, n (%)	23 (58)	19 (31)	0.009
Mortalitat hospitalària, n (%)	25 (63)	19 (31)	0.002
Mortalitat als 30 dies, n (%)	20 (50)	15 (25)	0.009
Mortalitat als 90 dies, n (%)	24 (60)	19 (31)	0.004
ICU-free Days (dies), mitjana (IQR)	0 (0; 20)	0 (0; 0)	0.006
Ventilation-free Days (dies), mitjana (IQR)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0.039

Duració de la ventilació mecànica (dies), mitjana (IQR)	9 (5; 14)	15 (7; 22)	0.05
Estada a la UCI (dies), mitjana (IQR)	14 (5; 26)	24 (9; 41)	0.018
Estada a l'hospital (dies), mitjana (IQR)	25 (13; 47)	34 (16; 45)	0.30

Abreviacions: SDRA: Síndrome de distrés respiratòria aguda; UCI: Unitat de cures intensives.

Taula 3. Epidemiologia, característiques clíniques, radiologia i microbiologia de 34 pacients amb SDRA induït per COVID-19 segons la presència o absència de canvis “*fibrotic-like*”.

	SDRA induïda per COVID-19 amb canvis fibrotic-like n = 24	SDRA induïda per COVID-19 sense canvis fibrotic-like n = 10	SDRA induïda per COVID-19 amb canvis fibrotic-like extensos n = 12	p-valor Canvis fibrotic-like vs. sense	p-valor Canvis fibrotic-like extensos vs. sense
Sexe, home/dona, n (%)	15(63)/9(38)	8(80)/2(20)	5 (42)/7(58)	0.43	0.099
Edat, anys, mitjana, (IQR)	67 (56; 75)	65 (58; 76)	69 (65; 75)	0.92	0.488
Fumadors, n (%)	1 (5)	1 (11)	0(0)	0.83	0.54
Alcoholisme, n (%)	4 (22)	0 (0)	1 (13)	0.29	1
Índex de Charlson, mitjana, (IQR)	3 (1; 3)	2 (1;3)	3 (2; 4)	0.52	0.25
APACHE-II a l'ingrés de la UCI, mitjana, (IQR)	12 (10; 17)	13 (11; 18)	12 (11; 18)	0.50	0.48

SOFA al diagnòstic de SDRA, mitjana, (IQR)	7 (6; 9)	7 (7; 8)	9 (6; 9)	0.93	0.54
Posició prona, n (%)	4 (18)	1 (10)	1 (9)	1	1
Bloqueig neuromuscular, n (%)	10 (44)	3 (30)	4 (33)	0.70	1
Us de corticoesteroides al diagnòstic de SDRA, n (%)	12 (52)	5 (50)	7 (58)	1	1
Opacitats bilaterals persistents o de nova aparició >7 dies, n (%)	18 (75)	3 (30)	11 (92)	0.02	0.006
Proteïna C-Reactiva, mg/dL, mitjana, (IQR)	17 (6; 28)	14 (10; 25)	10 (2; 32)	0.90	0.77
D-dímer, ng/mL, mitjana, (IQR)	1150 (850; 2000)	1200 (1000; 2800)	1300 (900; 1750)	0.63	0.83
Limfòcits 10 ⁹ /L, mitjana, (IQR)	0.6 (0.40; 0.70)	0.50 (0.40; 0.70)	0.50 (0.30; 0.65)	0.80	0.57
LDH, U/L, mitjana, (IQR)	408 (386; 544)	453 (369; 519)	470 (420; 529)	0.93	0.61
Microbiologia, n (%)					
VA-LTRI	12 (50)	4 (40)	8 (67)	0.71	0.39
VAP	4 (17)	1 (10)	3 (25)	1	0.59
VAT	8 (33)	3 (30)	5 (42)	1	0.67
Colonització respiratòria per <i>Candida</i> spp.	6 (25)	0 (0)	5 (42)	0.14	0.04

Abreviacions: APACHE-II: Acute physiology and chronic health evaluation II; IQR, rang interquartílic; SDRA: Síndrome de distrés respiratòria aguda; LDH: Lactat deshidrogenasa; SOFA: Sequential organ failure assessment; VA-LTRI: Infeccions respiratòries del tracto respiratori inferior associades a la ventilació mecànica; VAP: Pneumònia associada a la ventilació mecànica; VAT: Traqueobronquitis associada a la ventilació mecànica.

Taula 4. Intercanvi de gasos, mecànica pulmonar i paràmetres ventilatoris de 34 pacients amb SDRA induït per COVID-19 segons la presència o absència de canvis “fibrotic-like”.

	SDRA induïda per COVID-19 amb canvis fibrotic-like n = 24	SDRA induïda per COVID-19 sense canvis fibrotic-like n = 10	SDRA induïda per COVID-19 amb canvis fibrotic-like extensos n = 12	p-valor Canvis fibrotic-like vs. sense	p-valor Canvis fibrotic-like extensos vs. sense
Intercanvi de gasos, mecànica respiratòria i paràmetres ventilatoris al diagnòstic de SDRA, mitjana, (IQR)					
PaO ₂ /FiO ₂	177 (124; 232)	170 (111; 191)	183 (115; 237)	0.34	0.42
Ventilatory Ratio	1.87 (1.68; 2.15)	1.81 (1.28; 2.19)	1.91 (1.70; 2.11)	0.54	0.79
Volum tidal, mL/IBW	7.13 (6.39; 7.59)	6.42 (5.71; 7.04)	6.84 (6.34; 7.65)	0.042	0.14
PEEP, cmH ₂ O	13 (12; 14)	12 (10; 13)	13 (12; 14)	0.16	0.28
Pressió positiva al final de la inspiració (plateau), cmH ₂ O	24 (21; 26)	23 (21;25)	25 (24; 27)	0.19	0.044
Driving Pressure, cmH ₂ O	11 (9; 13)	11 (10; 13)	12 (11; 15)	0.69	0.25
Mechanical Power, J/min	22 (18; 28)	22 (19; 33)	21 (17; 24)	0.66	0.36
Distensibilitat del sistema respiratori, mL * cmH ₂ O-1	40 (30; 53)	39 (36; 45)	35 (24; 43)	0.67	0.23
Intercanvi de gasos, mecànica respiratòria i paràmetres ventilatoris al 3er dia del diagnòstic de SDRA, mitjana, (IQR)					
PaO ₂ /FiO ₂	220 (155; 253)	200 (157; 222)	209 (162; 260)	0.58	0.79
Ventilatory Ratio	2.03 (1.79; 2.26)	1.56 (1.37; 1.94)	1.98 (1.80; 2.39)	0.011	0.015

Volum tidal, mL/IBW	7.50 (6.81; 7.92)	6.46 (5.71; 6.76)	7.51 (6.85; 7.82)	0.005	0.01
PEEP, cmH ₂ O	12 (10; 13)	12 (10;13)	12 (9; 13)	0.82	0.66
Pressió positiva al final de la inspiració (plateau), cmH ₂ O	23 (22; 26)	23 (16; 24)	24 (22; 27)	0.11	0.09
Driving Pressure, cmH ₂ O	11 (10; 13)	10 (6; 11)	12 (11; 15)	0.055	0.059
Mechanical Power, J/min	23.37 (21.1; 29.9)	26.38 (18.7; 34.1)	22.12 (16.7; 28.5)	0.64	0.46
Distensibilitat del sistema respiratori, mL * cmH ₂ O-1	37 (31; 46)	50 (41; 70)	36 (27; 46)	0.08	0.11

Abreviacions: IQR, rang interquartílic; SDRA: Síndrome de distrés respiratòria aguda; IBW: pes corporal ideal; mL: mil·lilitres; PEEP: pressió positiva al final de la espiració; VT: volum tidal.

Taula 5. Desenllaços clínics de 34 pacients amb SDRA induït per COVID-19 segons la presència o absència de canvis “*fibrotic-like*”.

	SDRA induïda per COVID-19 amb canvis fibrotic-like n = 24	SDRA induïda per COVID-19 sense canvis fibrotic-like n = 10	SDRA induïda per COVID-19 amb canvis fibrotic-like extensos n = 12	p-valor Canvis fibrotic-like vs. sense	p-valor Canvis fibrotic-like extensos vs. sense
Mortalitat UCI, n (%)	5 (21)	1 (10)	5 (42)	0.64	0.16
Mortalitat hospitalària, n (%)	5 (21)	1 (10)	5 (42)	0.64	0.16

Mortalitat als 30 dies, n (%)	2 (8)	1 (10)	2 (17)	1	1
Mortalitat als 90 dies, n (%)	5 (21)	1 (10)	5 (42)	0.64	0.16
ICU-free Days (dies), mitjana (IQR)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0.12	0.27
Ventilation-free Days (dies), mitjana (IQR)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1	1
Duració de la ventilació mecànica (dies), mitjana (IQR)	19 (8; 28)	19 (7; 22)	29 (22; 35)	0.78	0.049
Estada a la UCI (dies), mitjana (IQR)	41 (24; 52)	34 (14; 41)	51 (45; 64)	0.32	0.02
Estada a l'hospital (dies), mitjana (IQR)	41 (30; 68)	46 (31; 66)	48 (38; 70)	0.65	0.53

Abreviacions: IQR, rang interquartílic; SDRA: Síndrome de distrés respiratòria aguda; UCI: Unitat de cures intensives.

DISCUSSIÓ DE LA TESIS

La troballa més important de l'estudi SDRA-VAP és que un 13.6% dels pacients amb VAP van complicar-se amb una SDRA, però no es va associar de manera significativa a un increment de la mortalitat a la UCI, als 28 ni als 90 dies. Igualment, presentar SDRA tampoc es va associar a més dies de ventilació mecànica, d'estada a la UCI o a l'hospital, ni a menys *ventilation-free days*. Pel què fa a l'etiologia, el patogen més freqüentment aïllat fou *Pseudomonas aeruginosa*, sense haver-hi diferències entre els dos grups de VAP. No obstant, els pacients amb VAP i SDRA varen presentar més disfunció multiorgànica d'acord l'índex de SOFA.

Aquest és un dels estudis de cohorts més grans que han avaluat la VAP que es complica en forma de SDRA. La SDRA s'identifica a pacients a la UCI de forma freqüent. Té una prevalença del 10.4% i una moraliitat elevada (34.9-46.1%). (2) La causa més habitual de SDRA són les pneumònies, com la VAP o la PNAC. Encara que ha estat estudiada en la PNAC (7), fins ara l'impacte de la SDRA sobre els desenllaços de la VAP no era gens conegut. Similar a la PNAC ventilada de forma invasiva, la incidència va ser d'un 13.6% i tampoc va relacionar-se amb major mortalitat. Només un estudi havia analitzat l'impacte de la SDRA en el context d'una VAP. En aquest estudi es va identificar que la presència de SDRA retardava la resolució clínica sense haver-hi un clar efecte tampoc sobre la mortalitat. (51)

La tardança en la resolució clínica en teoria podria entorpir l'alliberació de la ventilació mecànica en aquest subgrup de pacients. No obstant, en el nostre estudi, pel què fa els *ventilation-free days*, l'estada a la UCI, a l'hospital, o la duració de la ventilació mecànica, no vam trobar diferències estadísticament significatives entre els pacients que presentaren SDRA i els que no.

Altres estudis han estudiat la SDRA que s'esdevé de complicacions intrahospitalàries com la pneumònia nosocomial. La SDRA adquirida a l'hospital es va estudiar en aquest estudi per Ahmed et al (52), en el què la pneumònia nosocomial va representar un 20-25% dels casos. A diferència del nostre estudi, la presència de SDRA sí que es va associar a un major

risc de mortalitat.

D'altres també han trobat una major incidència de *Pseudomonas aeruginosa* en aquells pacients amb VAP que presentaren SDRA en comparació amb els que no la presentaren. (51) En el nostre, l'etiologia microbiològica no va ser diferent entre els dos grups, incloent la proporció de *Pseudomonas aeruginosa* i les soques MDR. De la mateixa manera, tampoc vàrem trobar diferències en l'adequació del tractament antibiòtic empíric.

La cirrosi hepàtica és un factor de risc conegut per al desenvolupament de SDRA en pacients crítics.(53) En la nostra cohort, les malalties hepàtiques cròniques es varen associar a la presència de SDRA en els pacients amb VAP. Per altra banda, la MPOC va ser més freqüentment identificada en pacients amb VAP però sense SDRA. També vam observar una proporció més elevada de pacients amb un diagnòstic previ de SDRA (19% vs. 7%) en el grup que la VAP es va presentar com una SDRA. Els pacients amb un diagnòstic previ de SDRA van presentar una VAP sobre uns pulmons amb un dany bilateral previ. Això feia complir els criteris de Berlin (1) de forma més freqüent en aquest grup de pacients. Per tant, és difícil d'establir fins a quin punt el SDRA observat a l'inici de la VAP és completament causat per la VAP.

Excepte per un lleu increment de la freqüència respiratòria en els pacients amb VAP i SDRA, no vàrem observar diferències estadísticament significatives respecte els paràmetres de ventilació mecànica entre els dos grups. En general, els paràmetres més rellevants relacionats amb la VILI com la Driving pressure, la pressió al final de la inspiració (plateau), estaven entre un rang no lesiu.

Les limitacions d'aquest estudi són les següents: primer, els resultats necessiten validar-se ja que l'estudi es va fer en un únic centre. Segon, encara que la cohort de VAP és de 301 pacients, només vàrem poder analitzar 41 pacients amb VAP i SDRA. Per tant, l'estudi pot no tenir suficient potència per a detectar petites diferències entre els dos grups. En tercer lloc, només s'analitzà el primer episodi de SDRA associat a una VAP. En quart lloc, malgrat la subanàlisi segons el període temporal,

reconeixem que al llarg del període que comprèn l'estudi s'han implementat canvis en el maneig de la VAP, en la seva prevenció, i en les estratègies ventilatòries dels pacients amb SDRA. (54-57)

En conclusió, la SDRA derivada d'una VAP s'identifica en un 14% de pacients aproximadament. En aquest estudi, que es va realitzar en un únic centre, no es va associar a la mortalitat, a més dies de ventilació mecànica, d'estada a la UCI o a l'hospital, ni a menys *ventilation-free days*. No obstant, degut a la mostra reduïda de pacients amb VAP i SDRA, l'estudi pot no tenir la suficient potència per detectar diferències més petites. Per tant, es requereixen més estudis amb un nombre més alt de pacients.

A continuació s'exposen els resultats de la recerca en SDRA associada a COVID-19: la SDRA induïda per COVID-19 produeix un trastorn en l'intercanvi de gasos, en la mecànica pulmonar i en la resposta fibroproliferativa ja observat en cohorts de SDRA no associada al COVID-19. (31,56,2,58) En les següents línies exposem les diferències i similituds d'aquests trastorns entre pacients amb SDRA induïda per COVID-19 i altres tipus de SDRA.

Pel què fa la mecànica pulmonar, en comparació amb la nostra, altres cohorts han identificat una *compliance* del sistema respiratori (Crs) major (23), similar (59) o menor (12,60,61), suggerint que aquestes alteracions podrien tenir una evolució temporal. Com que la Crs disminueix en paral·lel amb el col·lapse d'unitats alveolars, diferents factors com els tractaments antiinflamatoris administrats, el balanç de fluids i l'estratègia d'intubació (precoç vs. retardada), entre d'altres, podrien explicar aquestes diferències. Comparat amb la nostra cohort de SDRA no COVID-19, els pacients amb COVID-19 i SDRA presentaren una Crs significativament major (39 vs. 30 mL/cmH₂O). No obstant, l'estratègia d'intubació havia sigut també més precoç, essent intubats un dia abans de mitjana que la cohort no COVID-19. En aquest sentit, només un 50% dels

pacients amb SDRA induïda per COVID-19 utilitzaren lentilles nasals d'alt flux.

Respecte als paràmetres relacionats amb la VILI, exceptuant la Mechanical power, en general les altres variables estaven en un rang no lesiu tant en un grup com en l'altre. Vam observar diferències en la Driving pressure entre el grup COVID-19 i no COVID-19. Al ser derivada de la Crs, la Driving pressure va ser més baixa en el grup de SDRA COVID-19.

La insuficiència respiratòria moderada va ser la forma més habitual de presentació tant en la SDRA COVID-19 com no COVID-19. En la SDRA induïda per COVID-19 no vam trobar cap correlació entre la Crs i la PaO_2/FiO_2 . La Crs és un bon marcador del volum airejat dels pulmons amb SDRA. (32) Per tant, aquests resultats suggeririen que la relació dels volums pulmonars, és a dir, la proporció entre el volum ben airejat i la part de pulmó col·lapsada o pobrament airejada, no seria el principal factor de la insuficiència respiratòria. Això podria no ser específic de la SDRA induïda per COVID-19 ja que és conegut que hi ha altres factors apart dels volums pulmonars que juguen un paper principal en la fisiopatologia de la insuficiència respiratòria. Per exemple, la perfusió pulmonar és àmpliament reconeguda com a un factor regulador del *shunt*. (62) Alguns autors han descrit que la perfusió pulmonar en la SDRA induïda per COVID-19 està francament més desregulada que en SDRA induïda per altres causes. (23)

Mitjançant el ventilatory ratio hem identificat un elevat espai mort en els pacients amb SDRA COVID-19, encara que amb valors similar a altres cohorts. (31) En la nostra cohort de SDRA no associada a COVID-19 també observarem un alt espai mort i sense presentar diferències amb els pacients COVID-19. L'espai mort és un marcador important de gravetat de la SDRA tant en pacients COVID-19 com en no COVID-19 ja que està associat a la mortalitat de forma independent que la PaO_2/FiO_2 . (31) Vam investigar si paràmetres de trombosis com el D-dímer s'associava a major

espai mort, sense trobar-hi cap relació. No obstant, sí que vam trobar una associació significant entre la PEEP i la pressió positiva al final de la inspiració (plateau) amb el ventilatory ratio, suggerint un efecte de sobredistensió i disminució de la perfusió en les àrees ventilades. En el subgrup de pacients que analitzarem abans i després del posicionament en decúbit pro, vam observar una milloria de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ i de la Crs, suggerint reclutament alveolar induït per aquesta maniobra.

La mortalitat dels pacients amb SDRA COVID-19 va ser semblant a altres cohorts internacionals europees. (13) No obstant, en comparació amb la COVID-19, els pacients amb SDRA no COVID-19 presentaren menys supervivència i més disfunció multiorgànica. En canvi, presentaren més dies d'ingrés a la UCI i més dies de ventilació mecànica. Amb aquests resultats pot plantejar-se la hipòtesis que els pacients amb SDRA COVID-19 i no COVID-19 podrien tenir unes trajectòries i evolució cap a la mortalitat diferents.

Al avaluar la resposta fibroproliferativa dels pacients amb SDRA COVID-19 i no COVID-19 vam observar que els pacients COVID-19 presentaren més freqüentment canvis "*fibrotic-like*" i un patró de pneumònia organitzativa. Aquestes troballes es podien sospitar amb una radiografia de tòrax ja que la majoria (75%) de pacients que presentaren canvis "*fibrotic-like*" presentaren també opacitats pulmonars persistents a les radiografies toràciques després d'una setmana des del diagnòstic de SDRA. Addicionalment, vam identificar que un increment del Vd/Vt , del volum tidal, de la pressió al final de la inspiració (plateau), i de la driving pressure durant els primers dies de diagnòstic de SDRA estava associat a un desenvolupament posterior de canvis "*fibrotic-like*" a les TC toràciques. Malgrat trobar aquesta associació, els paràmetres relacionats amb la VILI estaven en un rang no lesiu també en els pacients que desenvoluparen aquests canvis intersticials. En canvi, la gravetat de la insuficiència respiratòria des del punt de vista de la oxigenació no es va associar a més

o menys canvis “*fibrotic-like*”.

Finalment, vam observar que els canvis “*fibrotic-like*” eren presents en un 36% de pacients amb SDRA COVID-19 de forma extensa i que s’associaren a un major temps de ventilació mecànica i d’estada a la UCI.

Els canvis “*fibrotic-like*” són manifestacions radiològiques d’un procés de curació pulmonar defectuós. Coneixem que les troballes d’aquestes alteracions en la radiologia toràcica de pacients amb SDRA s’associa a una elevada mortalitat.(63,64)

Igual que en la SDRA induïda per altres malalties que la COVID-19, sabem que el dany alveolar difús exsudatiu o fibroproliferatiu és el patró histològic més habitual en la SDRA induïda per COVID-19. (65) En el nostre estudi, vam identificar un patró de pneumònia organitzativa en tots els pacients amb COVID-19 que presentaren canvis “*fibrotic-like*”. A nivell histològic, és conegut que el patró de dany alveolar difús comprèn àrees de pneumònia organitzativa. No obstant, no sabem si aquesta última podria observar-se de forma més freqüentment en els pacients amb COVID-19 encara que estigui sota un patró de dany alveolar difús. En general, les nostres troballes fan sospitar que el SARS-CoV-2 provoca una transició des de la inflamació cap a l’organització i, per tant, obren la hipòtesis sobre si els corticoesteroides podrien tenir un paper en el tractament d’aquesta fase subaguda.

Les limitacions del primer estudi són les següents: no es van poder obtenir quatre mesures diàries de la mecànica pulmonar en tots els pacients, al no poder-se fer una pausa espiratòria i inspiratòria manual en intervals tan curts de temps. No obstant, tots els pacients inclosos al menys en tenien recollida una. Els resultats del primer estudi no es poden extrapolar a la SDRA subaguda ja que estan analitzats durant el primer dia des del diagnòstic. Respecte el segon estudi, d’acord amb la naturalesa observacional, no vam utilitzar cap protocol específic de recerca per realitzar TC toràciques. Per tant, degut a un biaix de selecció podem haver sobrestimat la presència de canvis “*fibrotic-like*” en pacients amb SDRA induïda per COVID-19. De fet els pacients amb COVID-19 se’ls havia practicat més TC toràciques que als pacients no COVID-19.

Adicionalment, degut a la mida mostral reduïda dels pacients amb TC toràciques, no es pot descartar que s'hagi comés un error tipus II en la anàlisi l'estadístic inferencial. Finalment, la pneumònia organitzativa és un diagnòstic patològic, per tant, les troballes de les TC toràciques s'han d'interpretar amb precaució.

En conclusió, encara que els trastorns en la mecànica pulmonar, en la oxigenació, i en l'espai mort s'han observat en diferents cohorts de pacients amb SDRA no COVID-19, les troballes presentades suggereixen que la SDRA COVID-19 té un trastorn de la regulació de la perfusió pulmonar que provoca un trastorn en l'oxigenació desproporcionat a la mecànica pulmonar (i.e, volums pulmonars).

Tanmateix sembla existir de forma molt més freqüent una resposta fibroproliferativa caracteritzada per canvis "*fibrotic-like*" i pneumònia organitzativa en els pacients amb SDRA-COVID-19. En general està associada a la gravetat de la SDRA posada de manifest per l'espai mort, i a un ventilació més agressiva durant els primers dies de diagnòstic de SDRA. En la forma més extensa està associada a més dies de ventilació mecànica i d'estada a la UCI.

Les diferències de supervivència i en la disfunció orgànica entre aquests pacients suggereixen diferents trajectòries d'evolució cap a la mortalitat.

CONCLUSIONS DE LA TESIS

- La SDRA derivada d'una VAP s'identifica en un 14% de pacients aproximadament.
- La presència de SDRA en el context d'una VAP no sembla associar-se a un increment en la mortalitat, a més dies de ventilació mecànica, d'estada a la UCI o a l'hospital, ni a menys *ventilation-free days*.
- La microbiologia i l'adequació del tractament antibiòtic empíric dels pacients amb VAP que presenten SDRA és semblant als pacients que tenen una VAP sense SDRA.
- En la SDRA associada a COVID-19 s'hi identifiquen trastorns en la mecànica pulmonar, en la oxigenació i en l'espai mort que són similars a altres cohorts de SDRA no-COVID-19.
- L'absència de correlació entre la oxigenació i la distensibilitat estàtica del sistema respiratori en la SDRA COVID-19, sí identificada en la SDRA associada a altres malalties, suggereix que la SDRA COVID-19 té un trastorn de la regulació de la perfusió pulmonar que provoca un trastorn en l'oxigenació desproporcionat a la mecànica pulmonar (i.e. volums pulmonars).
- En la SDRA associada a la COVID-19 s'hi identifica de forma freqüent una resposta fibroproliferativa caracteritzada per canvis "*fibrotic-like*" i pneumònia organitzativa.
- La resposta "*fibrotic-like*" està associada a la gravetat de la SDRA posada de manifest per l'espai mort, i a una ventilació més agressiva durant els primers dies de diagnòstic de SDRA.

- La forma més extensa dels canvis “fibrotic-like” estan associats a més dies de ventilació mecànica i d’estada a la UCI.
- Les diferències de supervivència i en les disfuncions orgàniques entre els pacients COVID-19 i no COVID-19 suggereixen diferents trajectòries d’evolució cap a la mortalitat.

REFERÈNCIES:

- 1.- ARDS Definition Task Force; V Marco Ranieri, Gordon D Rubenfeld, B Taylor Thompson, Niall D Ferguson, Ellen Caldwell, Eddy Fan, Luigi Camporota, Arthur S Slutsky. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
- 2.- Giacomo Bellani, John G Laffey, Tàì Pham, Fabiana Madotto, Eddy Fan, Laurent Brochard, Andres Esteban, Luciano Gattinoni, Vesna Bumbasirevic, Lise Piquilloud, Frank van Haren, Anders Larsson, Daniel F McAuley, Philippe R Bauer, Yaseen M Arabi, Marco Ranieri, Massimo Antonelli, Gordon D Rubenfeld, B Taylor Thompson, Hermann Wrigge, Arthur S Slutsky, Antonio Pesenti, LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jan 1;195(1):67-77.
- 3.- Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza; Edgar Bautista, Tawee Chotpitayasunondh, Zhancheng Gao, Scott A Harper, Michael Shaw, Timothy M Uyeki, Sherif R Zaki, Frederick G Hayden, David S Hui, Joel D Kettner, Anand Kumar, Matthew Lim, Nahoko Shindo, Charles Penn, Karl G Nicholson. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. N Engl J Med. 2010 May 6;362(18):1708-19.
- 4.- Na Zhu , Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song, Xiang Zhao, Baoying Huang, Weifeng Shi, Roujian Lu, Peihua Niu, Faxian Zhan, Xuejun Ma, Dayan Wang, Wenbo Xu, Guizhen Wu, George F Gao, Wenjie Tan, China Novel Coronavirus Investigating and Research

Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733.

5.- Andre C Kalil, Paul G Thomas. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. Crit Care. 2019 Jul 19;23(1):258.

6.- Pandemic (H1N1) 2009 — update 112. India: World Health Organization, April 1, 2010 at https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2010_08_06-en.

7.- Catia Cilloniz, Miquel Ferrer, Adamanthia Liapikou, Carolina Garcia-Vidal, Albert Gabarrús, Adrian Ceccato, Jorge Puig de La Bellacasa, Francesco Blasi, Antoni Torres. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2018 Mar 29;51(3):1702215.

8.- Tàì Pham, Antonio Pesenti, Giacomo Bellani, Gordon Rubenfeld, Eddy Fan, Guillermo Bugedo, José Angel Lorente, Antero do Vale Fernandes, Frank Van Haren, Alejandro Bruhn, Fernando Rios, Andres Esteban, Luciano Gattinoni, Anders Larsson, Daniel F McAuley, Marco Ranieri, B Taylor Thompson, Hermann Wrigge, Laurent J Brochard, John G Laffey. Outcome of acute hypoxaemic respiratory failure: insights from the LUNG SAFE Study. Eur Respir J. 2021 Jun 10;57(6):2003317.

9.- Antoni Torres, Enric Barbeta, Tobias Welte. Shifting the paradigm: unilateral infiltrates and ARDS? Eur Respir J. 2021 Jun 10;57(6):2100043.

10.- Hannah Wunsch. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jul 1; 202(1): 1–4.

11.- Coronavirus (COVID-19) - 29 de septiembre 2021. España. Ministerio de Sanidad. <https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-covid-19-29-septiembre-2021>

12.- Matthew J Cummings, Matthew R Baldwin, Darryl Abrams, Samuel D Jacobson, Benjamin J Meyer, Elizabeth M Balough, Justin G Aaron, Jan Claassen, LeRoy E Rabbani, Jonathan Hastie, Beth R Hochman, John Salazar-Schicchi, Natalie H Yip, Daniel Brodie, Max R O'Donnell. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020 Jun 6;395(10239):1763-1770.

13.- Giacomo Grasselli, Alberto Zangrillo, Alberto Zanella, Massimo Antonelli, Luca Cabrini, Antonio Castelli, Danilo Cereda, Antonio Coluccello, Giuseppe Foti, Roberto Fumagalli, Giorgio Iotti, Nicola Latronico, Luca Lorini, Stefano Merler, Giuseppe Natalini, Alessandra Piatti, Marco Vito Ranieri, Anna Mara Scandroglio, Enrico Storti, Maurizio Cecconi, Antonio Pesenti, COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1574-1581.

14.- B Taylor Thompson, Rachel C Chambers, Kathleen D Liu. Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1904-1905.

15.- Neil R Aggarwal, Landon S King, Franco R D'Alessio. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014 Apr 15;306(8):L709-25.

16.- Fraser R Millar, Charlotte Summers, Mark J Griffiths, Mark R Toshner, Alastair G Proudfoot. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities. *Thorax*. 2016 May;71(5):462-73.

17.- Carolyn S Calfee, Kevin Delucchi, Polly E Parsons, B Taylor Thompson, Lorraine B Ware, Michael A Matthay, NHLBI ARDS Network. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014 Aug;2(8):611-20.

18.- Carolyn S Calfee, Kevin L Delucchi, Pratik Sinha, Michael A Matthay, Jonathan Hackett, Manu Shankar-Hari, Cliona McDowell, John G Laffey, Cecilia M O'Kane, Daniel F McAuley, Irish Critical Care Trials Group. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018 Sep;6(9):691-698.

19.- Daniel E Leisman, Lukas Ronner, Rachel Pinotti, Matthew D Taylor, Pratik Sinha, Carolyn S Calfee, Alexandre V Hirayama, Fiore Mastroiani, Cameron J Turtle, Michael O Harhay, Matthieu Legrand, Clifford S Deutschman. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1233-1244.

20.- Laura Pandolfi, Tommaso Fossali, Vanessa Frangipane, Sara Bozzini, Monica Morosini, Maura D'Amato, Sara Lettieri, Mario Urtis, Alessandro Di Toro, Laura Saracino, Elena Percivalle, Stefano Tomaselli, Lorenzo Cavagna, Emanuela Cova, Francesco Mojoli, Paola Bergomi, Davide Ottolina, Daniele Lilleri, Angelo Guido Corsico, Eloisa Arbustini, Riccardo Colombo, Federica Meloni. Broncho-alveolar inflammation in COVID-19 patients: a correlation with clinical outcome. BMC Pulm Med. 2020 Nov 16;20(1):301.

21.- Savino Spadaro, Alberto Fogagnolo, Gianluca Campo, Ottavio Zucchetti, Marco Verri, Irene Ottaviani, Tanushree Tunstall, Salvatore Grasso, Valentina Scaramuzzo, Francesco Murgolo, Elisabetta Marangoni, Francesco Viecei Dalla Sega, Francesca Fortini, Rita Pavasini, Paola Rizzo, Roberto Ferrari, Alberto Papi, Carlo Alberto Volta, Marco Contoli. Markers of endothelial and epithelial pulmonary injury in mechanically ventilated COVID-19 ICU patients. Crit Care. 2021 Feb 19;25(1):74.

22.- Lida P Hariri, Crystal M North, Angela R Shih, Rebecca A Israel, Jason H Maley, Julian A Villalba, Vladimir Vinarsky, Jonah Rubin, Daniel A Okin, Alyssa Sclafani, Jehan W Alladina, Jason W Griffith, Michael A Gillette, Yuval Raz, Christopher J Richards, Alexandra K Wong, Amy Ly, Yin P Hung, Raghu R Chivukula, Camille R Petri, Tiara F Calhoun, Laura N Brenner, Kathryn A Hibbert, Benjamin D Medoff, C Corey Hardin, James R Stone, Mari Mino-Kenudson. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. Chest. 2021 Jan;159(1):73-84.

23.- Luciano Gattinoni, Silvia Coppola, Massimo Cressoni, Mattia Busana, Sandra Rossi, Davide Chiumello. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical"

Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2020 May 15;201(10):1299-1300.

24.- Kazuya Ichikado, Hiroyuki Muranaka, Yasuhiro Gushima, Toru Kotani, Habashi M Nader, Kiminori Fujimoto, Takeshi Johkoh, Norihiro Iwamoto, Kodai Kawamura, Junji Nagano, Koichiro Fukuda, Naomi Hirata, Takeshi Yoshinaga, Hidenori Ichiyasu, Shinsuke Tsumura, Hirotugu Kohrogi, Atsushi Kawaguchi, Masakazu Yoshioka, Tsutomu Sakuma, Moritaka Suga. Fibroproliferative changes on high-resolution CT in the acute respiratory distress syndrome predict mortality and ventilator dependency: a prospective observational cohort study. BMJ Open. 2012 Mar 1;2(2):e000545.

25.- Claude Guerin, Frédérique Bayle, Véronique Leray, Sophie Debord, Alina Stoian, Hodane Yonis, Jean-Baptiste Roudaut, Gael Bourdin, Mojgan Devouassoux-Shisheboran, Elodie Bucher, Louis Ayzac, Sylvie Lantuejoul, Carole Philipponnet, Jean Louis Kemeny, Bertrand Souweine, Jean-Christophe Richard. Open lung biopsy in nonresolving ARDS frequently identifies diffuse alveolar damage regardless of the severity stage and may have implications for patient management. Intensive Care Med. 2015 Feb;41(2):222-30.

26.- Kenneth P Steinberg, Leonard D Hudson, Richard B Goodman, Catherine Lee Hough, Paul N Lanken, Robert Hyzy, B Taylor Thompson, Marek Ancukiewicz, National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2006 Apr 20;354(16):1671-84.

27.- Yanfei Chen , Cheng Ding, Ling Yu, Wanru Guo, Xuewen Feng, Liang Yu, Junwei Su, Ting Xu, Cheng Ren, Ding Shi, Wenrui Wu, Ping Yi, Jun Liu, Jingjing Tao, Guanqing Lang, Yongtao Li, Min Xu, Jifang Sheng, Lanjuan Li, Kaijin Xu. One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. BMC Med. 2021 Aug 9;19(1):191.

28.- L Gattinoni, F Vassalli, F Romitti. Benefits and risks of the P/F approach. Intensive Care Med. 2018 Dec;44(12):2245-2247.

29.- J P Lynch, J G Mhyre, D R Dantzker. Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1979 Feb;46(2):315-21.

30.- Massimo Cressoni, Pietro Caironi, Federico Polli, Eleonora Carlesso, Davide Chiumello, Paolo Cadringer, Micheal Quintel, Vito Marco Ranieri, Guillermo Bugedo, Luciano Gattinoni. Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2008 Mar;36(3):669-75.

31.- Pratik Sinha, Carolyn S Calfee, Jeremy R Beitler, Neil Soni, Kelly Ho, Michael A Matthay, Richard H Kallet. Physiologic Analysis and Clinical Performance of the Ventilatory Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Feb 1;199(3):333-341.

32.- Luciano Gattinoni, Antonio Pesenti. The concept of "baby lung". Intensive Care Med. 2005 Jun;31(6):776-84.

33.- Luciano Gattinoni, John J Marini, Francesca Collino, Giorgia Maiolo, Francesca Rapetti, Tommaso Tonetti, Francesco Vasques, Michael Quintel. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. Crit Care. 2017 Jul 12;21(1):183.

34.- Antoni Torres, Michael S Niederman, Jean Chastre, Santiago Ewig, Patricia Fernandez-Vandellos, Hakan Hanberger, Marin Kollef, Gianluigi Li Bassi, Carlos M Luna, Ignacio Martin-Loeches, J Artur Paiva, Robert C Read, David Rigau, Jean François Timsit, Tobias Welte, Richard Wunderink. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J. 2017 Sep 10;50(3):1700582.

35.- Di Pasquale, M.; Ferrer, M.; Esperatti, M.; Crisafulli, E.; Giunta, V.; Bassi, G.L.; Rinaudo, M.; Blasi, F.; Niederman, M.; Torres, A. Assessment of severity of ICU-acquired pneumonia and association with etiology. Crit Care Med. 2014 Feb;42(2):303-12.

36.- Vincent, J.L.; Moreno, R.; Takala, J.; Willatts, S.; De Mendonça, A.; Bruining, H.; Reinhart, C.K.; Suter, P.M.; Thijs, L.G. 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 Jul;22(7):707-10.

37.- Le Gall, J.R.; Lemeshow, S. Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. JAMA. 1993 Dec;270(24):2957-63

38.- Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Feb 15;171(4):388-416.

- 39.- Collett, D. Modelling Survival Data in Medical Research, 2nd ed.; Chapman & Hall/Crc: Boca Raton, FL, USA, 1994.
- 40.- Johnson, N.; Kotz, S.; Efron, B.; Tibshirani, R.J. Inspection Errors for Attributes in Quality Control An Introduction to the Bootstrap; J MillerJ Hand Inference Asymptot O Barndor -Nielsen DR Cox; Chapman & Hall/CRC: Boca Raton, FL, USA, 1989; p. 153.
- 41.- Sterne, J.A.C.; White, I.R.; Carlin, J.B.; Spratt, M.; Royston, P.; Kenward, M.G.; Wood, A.M.; Carpenter, J.R. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: Potential and pitfalls. *BMJ*. 2009 Jun 29;338:b2393.
- 42.- W A Knaus, E A Draper, D P Wagner, J E Zimmerman. APACHE II: a severity of disease classification System. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.
- 43.- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
- 44.- Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, Cammaroto A, Brioni M, Montaruli C, Nikolla K, Guanzioli M, Dondossola D, Gatti S, Valerio V, Vergani GL, Pugni P, Cadringer P, Gagliano N, Gattinoni L. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology*. 2016 May;124(5):1100-8.

45.- Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747-55.

46.- Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L, PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2159-68.

47.- Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, Hite RD, Hou PC, Hough CL, Iwashyna TJ, Khan A, Liu KD, Talmor D, Thompson BT, Ulysse CA, Yealy DM, Angus DC. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):1997-2008.

48.- Schoenfeld DA, Bernard GR; ARDS Network. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002 Aug;30(8):1772-7.

49.- Han A, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia A, Yuan M, Li Y, Cao Y, Gu J, Wu H, Shi H. Six-Month Follow-up Chest CT findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2021 Jan 26 : 203153.

50.- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov;47(11):1245-51.

51.- Vidaur, L.; Gualis, B.; Rodriguez, A.; Ramírez, R.; Sandiumenge, A.; Sirgo, G.; Diaz, E.; Rello. Resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumonia: A cohort study comparing patients with and without acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2005 Jun;33(6):1248-53.

52.- Ahmed, A.H.; Litell, J.M.; Malinchoc, M.; Kashyap, R.; Schiller, H.J.; Pannu, S.R.; Singh, B.; Li, G.; Gajic, O. The role of potentially preventable hospital exposures in the development of acute respiratory distress syndrome: A population-based study. Crit Care Med. 2014 Jan;42(1):31-9.

53.- TenHoor, T.; Mannino, D.M.; Moss, M. Risk factors for ARDS in the United States: Analysis of the 1993 National Mortality Followback Study. Chest. 2001 Apr;119(4):1179-84.

54.- Wip, C.; Napolitano, L. Bundles to prevent ventilator-associated pneumonia: How valuable are they? Curr Opin Infect Dis. 2009 Apr;22(2):159-66.

55.- Laurent Papazian, Jean-Marie Forel, Arnaud Gacouin, Christine Penot-Ragon, Gilles Perrin, Anderson Loundou, Samir Jaber, Jean-Michel Arnal, Didier Perez, Jean-Marie Seghboyen, Jean-Michel Constantin, Pierre Courant, Jean-Yves Lefrant, Claude Guérin, Gwenaél Prat, Sophie Morange, Antoine Roch, ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1107-16.

56.- Claude Guérin, Jean Reignier, Jean-Christophe Richard, Pascal Beuret, Arnaud Gacouin, Thierry Boulain, Emmanuelle Mercier, Michel Badet, Alain Mercat, Olivier Baudin, Marc Clavel, Delphine Chatellier, Samir Jaber, Sylvène Rosselli, Jordi Mancebo, Michel Sirodot, Gilles Hilbert, Christian Bengler, Jack Richecoeur, Marc Gainnier, Frédérique Bayle, Gael Bourdin,

Véronique Leray, Raphaelle Girard, Loredana Baboi, Louis Ayzac, PROSEVA Study Group. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2159-68.

57.- Matthias Briel, Maureen Meade, Alain Mercat, Roy G Brower, Daniel Talmor, Stephen D Walter, Arthur S Slutsky, Eleanor Pullenayegum, Qi Zhou, Deborah Cook, Laurent Brochard, Jean-Christophe M Richard, Francois Lamontagne, Neera Bhatnagar, Thomas E Stewart, Gordon Guyatt. Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients with Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):865-73.

58.- Salvatore Grasso, Luciana Mascia, Monica Del Turco, Paolo Malacarne, Francesco Giunta, Laurent Brochard, Arthur S Slutsky, V Marco Ranieri. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*. 2002 Apr;96(4):795-802.

59.- David R Ziehr, Jehan Alladina, Camille R Petri, Jason H Maley, Ari Moskowitz, Benjamin D Medoff, Kathryn A Hibbert, B Taylor Thompson, C Corey Hardin. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 15;201(12):1560-1564.

60.- Chun Pan, Lu Chen, Cong Lu, Wei Zhang, Jia-An Xia, Michael C Sklar, Bin Du, Laurent Brochard, Haibo Qiu. Lung Recruitability in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a single-center observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1294-1297.

61.- Edward J. Schenck, Katherine Hoffman, Parag Goyal, Justin Choi, Lisa Torres, Kapil Rajwani, Christopher W. Tam, Natalia Ivascu, Fernando J. Martinez, and David A. Berlin. Respiratory mechanics and gas exchange in COVID-19 associated respiratory failure. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Sep; 17(9): 1158–1161.

62.- Massimo Cressoni, Pietro Caironi, Federico Polli, Eleonora Carlesso, Davide Chiumello, Paolo Cadringer, Micheal Quintel, Vito Marco Ranieri, Guillermo Bugedo, Luciano Gattinoni. Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2008 Mar;36(3):669-75.

63.- Arnaud W Thille, Andrés Esteban, Pilar Fernández-Segoviano, José-María Rodríguez, José-Antonio Aramburu, Patricio Vargas-Errázuriz, Ana Martín-Pellicer, José A Lorente, Fernando Frutos-Vivar. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med*. 2013 Jul;1(5):395-401.

64.- Martin C, Papazian L, Payan J, Saux MJ, Gouin PF. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1995 Jan;107(1):196-200.

65.- Lida P Hariri, Crystal M North, Angela R Shih, Rebecca A Israel, Jason H Maley, Julian A Villalba, Vladimir Vinarsky, Jonah Rubin, Daniel A Okin, Alyssa Sclafani, Jehan W Alladina, Jason W Griffith, Michael A Gillette, Yuval Raz, Christopher J Richards, Alexandra K Wong, Amy Ly, Yin P Hung, Raghu R Chivukula, Camille R Petri, Tiara F Calhoun, Laura N Brenner, Kathryn A Hibbert, Benjamin D Medoff, C Corey Hardin, James R Stone,

Mari Mino-Kenudson. Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza. A systematic review. *Chest*. 2021 Jan;159(1):73-84.

ANNEX ARTICLES 1, 2 i 3

Article

Characteristics and Outcomes in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Who Do or Do Not Develop Acute Respiratory Distress Syndrome. An Observational Study

Enric Barbeta ^{1,2,3}, Adrian Ceccato ^{2,3} , Antoni Artigas ⁴ , Miquel Ferrer ^{1,2} ,
Laia Fernández ^{1,2} , Rubén López ^{1,2}, Leticia Bueno ^{1,2}, Anna Motos ^{1,2}, Gianluigi Li Bassi ⁵,
Ricard Mellado ⁶, Carlos Ferrando ⁶, Andrea Catalina Palomeque ¹, Mauro Panigada ⁷,
Albert Gabarrús ^{1,2}, Diego de Mendoza ³ and Antoni Torres ^{1,2,*} 

¹ Department of Pneumology and Respiratory Intensive Care Unit, Institut Clinic de Respiratori, Hospital Clinic of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; barbeta@clinic.cat (E.B.); miferer@clinic.cat (M.F.); lfernand1@clinic.cat (L.F.); rlopeza@clinic.cat (R.L.); bueno@clinic.cat (L.B.); amotos@clinic.cat (A.M.); palomeque@clinic.cat (A.C.P.); gabarrus@clinic.cat (A.G.)

² Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona (UB), Ciber de Enfermedades Respiratorias (Ciberes, CB06/06/0028), 08036 Barcelona, Spain; aceccato@clinic.cat

³ Intensive Care Unit, Hospital Universitari Sagrat Cor, CIBER Enfermedades Respiratorias, 08036 Barcelona, Spain; diego.mendoza@quironsalud.es

⁴ Critical Care Center, Corporación Sanitaria Universitaria Parc Tauli, CIBER Enfermedades Respiratorias, Autonomous University of Barcelona, 08208 Sabadell, Spain; aartigas@tauli.cat

⁵ Critical Care Research Group, The Prince Charles Hospital, Brisbane, QLD 4032, Australia; glibassi@clinic.cat

⁶ Department of Anesthesiology and Surgical Intensive Care Unit, Hospital Clinic of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; rmellado@clinic.cat (R.M.); cmferrando@clinic.cat (C.F.)

⁷ Anesthesia, Intensive Care and Emergency Department, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, 20122 Milano, Italy; mauropanigada@gmail.com

* Correspondence: atorres@clinic.cat or atorres@ub.edu

Received: 23 September 2020; Accepted: 22 October 2020; Published: 29 October 2020



Abstract: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a well-known complication of patients on invasive mechanical ventilation. The main cause of acute respiratory distress syndrome (ARDS) is pneumonia. ARDS can occur in patients with community-acquired or nosocomial pneumonia. Data regarding ARDS incidence, related pathogens, and specific outcomes in patients with VAP is limited. This is a cohort study in which patients with VAP were evaluated in an 800-bed tertiary teaching hospital between 2004 and 2016. Clinical outcomes, microbiological and epidemiological data were assessed among those who developed ARDS and those who did not. Forty-one (13.6%) out of 301 VAP patients developed ARDS. Patients who developed ARDS were younger and presented with higher prevalence of chronic liver disease. *Pseudomonas aeruginosa* was the most frequently isolated pathogen, but without any difference between groups. Appropriate empirical antibiotic treatment was prescribed to ARDS patients as frequently as to those without ARDS. Ninety-day mortality did not significantly vary among patients with or without ARDS. Additionally, patients with ARDS did not have significantly higher intensive care unit (ICU) and 28-day mortality, ICU, and hospital length of stay, ventilation-free days, and duration of mechanical ventilation. In summary, ARDS deriving from VAP occurs in 13.6% of patients. Although significant differences in clinical outcomes were not observed between both groups, further studies with a higher number of patients are needed due to the possibility of the study being underpowered.

Keywords: ventilator-associated pneumonia; acute respiratory distress syndrome; epidemiology

1. Introduction

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a complication that arises in patients on invasive mechanical ventilation. Its incidence is 9.3% among those patients mechanically ventilated longer than 24 hours; however, it can reach as high as 50% in trauma and brain injury patients [1,2]. The incidence density is 9.83 per 1000 ventilator days but can be decreased with preventive measures [3]. The most common causative pathogens in Europe and the United States are *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* [4]. VAP is associated with poor clinical and economic outcomes when compared to mechanically-ventilated controls [2]. These patients present with longer duration of mechanical ventilation, further intensive care unit (ICU) and hospital length of stay, and increased costs. VAP accounts for an attributable mortality of 13%, driven mainly by surgical patients and those with an intermediate severity of illness score [5].

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) manifests as non-cardiogenic bilateral pulmonary opacities that cause respiratory failure with a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ in patients undergoing mechanical ventilation [6]. ARDS is a potential complication deriving from VAP, as it may induce bilateral pulmonary infiltrates and severe respiratory failure, which fulfills the Berlin criteria for ARDS diagnosis [6]. ARDS mortality can reach as high as 45% in the most severe cases despite advances in ventilator management and supportive care [7].

VAP and ARDS share pathophysiological mechanisms that can contribute to lung injury. Both pathogen-associated virulence factors found in VAP and ventilation-induced lung injury associated with ARDS cause pulmonary inflammation [8–10]. Excessive inflammation hampers the neutralization and clearance of bacteria in the lungs and enhances bacterial growth [11].

Indeed, VAP is a well-known and frequent complication in patients with ARDS [12]; however, data regarding the incidence of ARDS as the initial manifestation of VAP, as well as related pathogens and specific outcomes is limited. Our hypothesis is that patients with VAP and ARDS might have different clinical features and outcomes when compared to patients with VAP who do not have ARDS. Knowing incidence and possibly different clinical characteristics, microbiology, or outcomes of patients with VAP and ARDS could result in benefits due to specific clinical management. Thus, we aimed to assess and compare incidence, microbiology, and clinical outcomes among patients with VAP who developed ARDS in comparison to those who did not.

2. Methods

2.1. Design and Patients

This cohort study evaluated patients with VAP in six ICUs of an 800-bed tertiary teaching hospital (Hospital Clinic, Barcelona, Spain), who were admitted between 2004 and 2016. Investigators conducted daily rounds in the ICUs. Patients were included in the study if they were ≥ 18 years and presented with clinically suspected pneumonia 48 hours after ICU admission. Patients with severe immunosuppression were excluded, including those undergoing solid organ or hematopoietic transplantation or chemotherapy; those with drug-induced immunosuppression; or those with human immunodeficiency virus infection. Only the first episode of pneumonia of each patient was assessed.

The study was approved by the Institution's Internal Review Board for publishing (approval number 5427) and written informed consent was obtained from either patients or their relatives. All data were collected according to a standardized clinical protocol and retrospectively analyzed.

2.2. Definition of Pneumonia and ARDS

Pneumonia was clinically diagnosed in patients who presented with new or progressive pulmonary infiltrates in their chest radiographs due to a presumed infectious agent, and at least two of the following symptoms or findings: fever ($>38^\circ\text{C}$) or hypothermia ($<36^\circ\text{C}$), leukocytosis ($>12,000$ cells/ mm^3) or leukopenia (<4000 cells/ mm^3), presence of purulent tracheal secretions, and a decrease in oxygenation [2]. VAP was defined in patients who were treated with invasive mechanical

ventilation for ≥ 48 hours and had met the criteria. Patients presenting with hospital-acquired pneumonia without invasive mechanical ventilation were excluded from the study (Figure 1).

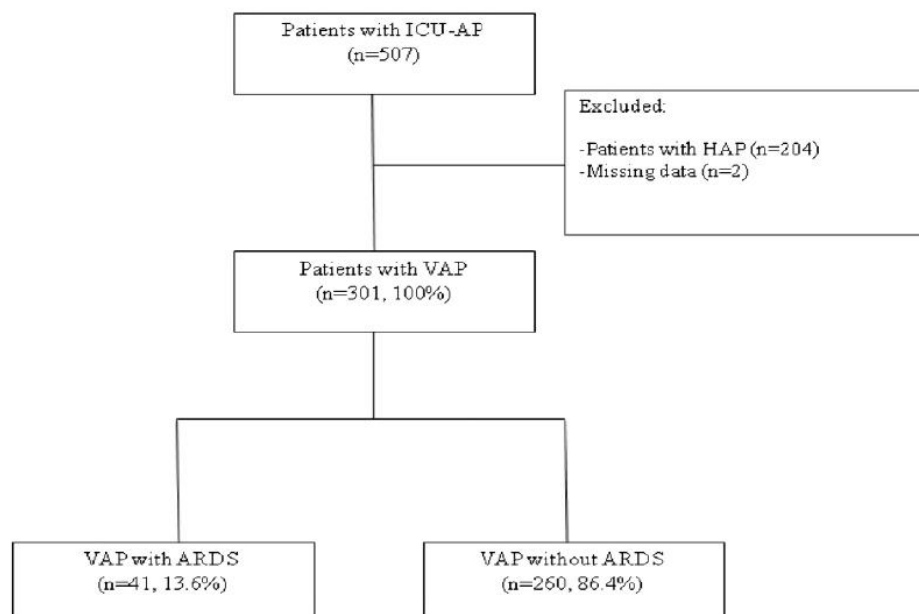


Figure 1. Flow diagram of the study population. Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; HAP, hospital-acquired pneumonia; ICU-AP, intensive care unit-acquired pneumonia; VAP, ventilator-associated pneumonia.

ARDS was defined as bilateral opacities in x-ray or computed tomography (CT) not fully explained by effusions, lung/lobar collapse or nodules; the ruling out of cardiac failure or fluid overload; and $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300$ mmHg with positive-end expiratory pressure (PEEP) or continuous positive airway pressure (CPAP) ≥ 5 cmH₂O. The severity of ARDS was divided into three categories per the Berlin Definition [6]: mild ($200 < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300$ mmHg), moderate ($100 < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$ mmHg), and severe ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100$ mmHg). Patients diagnosed with the previous definition were assessed again, according to updated Berlin Definition.

2.3. Microbiological Evaluation and Diagnosis Criteria

We collected at least one respiratory sample of tracheobronchial aspirates, protected specimen brush, or bronchoalveolar lavage when VAP was suspected. Respiratory samples were processed for Gram and Ziehl–Neelsen staining, as well as for bacterial, fungal, and mycobacterial cultures and viral identification analyses. Criteria for etiological diagnosis were described by pre-defined thresholds for quantitative cultures (i.e., protected specimen brush $>10^3$, bronchoalveolar lavage $>10^4$, and tracheobronchial aspirates $>10^5$ colony-forming unit/mL, respectively) and the presence of microorganisms for qualitative cultures [13].

2.4. Data Collection

All relevant data were collected at ICU admission and upon onset of pneumonia, as noted in medical records and bedside flow charts i.e., clinical, laboratory, radiological, and microbiological information. Patient follow-up was extended to death, hospital discharge, or up to 90 days after diagnosis of pneumonia. Severity was assessed during ICU admission and at VAP diagnosis, using both the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [14] and Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II [15].

2.5. Antimicrobial Treatment

Initial empirical antibiotic therapy was administered according to the attending physician's recommendations. Local policy and practice were based mainly on an adaptation of the American Thoracic Society (ATS)/Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines [16]. It was also recommended that physicians based their empirical choices on the local prevalence of multidrug-resistant (MDR) pathogens. Local policy also recommended re-evaluating antibiotic regimens based upon culture results. Empirical antibiotic treatment was defined as appropriate when cultured pathogens tested sensitive in antibiotic sensitivity analyses.

2.6. Outcome Measures

The primary outcome measurement was mortality on day 90 after the onset of VAP; secondary outcome measurements were 28-day mortality, ICU mortality, ventilation-free days, ICU and hospital length of stay, and duration of mechanical ventilation. To assess the influence of timespans on primary and secondary outcomes, a sub-analysis was performed, dividing the 12-year cohort into four time spans.

2.7. Statistical Analysis

We reported the number and percentage of patients for categorical variables, median and first and third quartile (Q1; Q3) for continuous variables with non-normal distribution and mean and standard deviation for those with a normal distribution. Categorical variables were compared using the χ^2 test or Fisher exact test. Continuous variables were compared using the t-test or nonparametric Mann–Whitney U test.

Survival curves of patients with and without ARDS were obtained using the Kaplan–Meier method and compared using the Gehan–Breslow–Wilcoxon test. Cox proportional-hazards regression analyses were used to evaluate the effect of several factors on survival simultaneously [17]. In the first phase, each risk factor was tested individually. In the second phase, all risk factors that showed an association in the univariate model ($p < 0.10$) were added to the multivariable model. Finally, a backward stepwise selection ($p_{in} < 0.05$, $p_{out} > 0.10$) was used to determine factors associated with mortality. Multicollinearity was confirmed by calculating the variance inflation factor. We calculated hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs). Proportional hazard assumptions were tested with log-minus-log plots. To evaluate the lack of fit of our final model, we evaluated deviance residuals.

To measure possible overfitting and the instability of selection variables in our final models, we performed internal validation using ordinary nonparametric bootstrapping with 1000 bootstrap samples and bias-corrected and accelerated 95% CIs [18].

The multiple imputation method [19] was used to handle missing data in the regression analyses. The level of significance was set at 0.05 (two-tailed).

All analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 25.0 (Armonk, New York, NY, USA).

3. Results

3.1. Patient Characteristics

Out of the 301 mechanically ventilated patients with VAP, 41 (13.6%) developed ARDS (Table 1 and Figure 1). The median (Q1; Q3) time from endotracheal intubation (ETI) to VAP diagnosis was 5 (3; 9) days for ARDS patients and 6 (3; 10) days for non-ARDS patients ($p = 0.79$). On average, those patients who developed ARDS were younger and presented with lower SAPS-II scores upon ICU admission ($p = 0.025$) but higher SOFA at VAP diagnosis ($p = 0.001$). In addition, patients with VAP and ARDS had chronic liver disease more frequently ($p = 0.014$) but less chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ($p = 0.033$). Main causes of ICU admission did not differ between VAP patients with and without ARDS (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics, main causes of intensive care unit admission; severity and respiratory mechanics of the patients.

Variables	Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Who Developed Acute Respiratory Distress Syndrome <i>n</i> = 41	Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Who Did not Develop Acute Respiratory Distress Syndrome <i>n</i> = 260	p-Value
Age, years, median (Q1; Q3)	56 (47; 69)	66 (53; 74)	0.020
Sex, male/female, <i>n</i>	23/18	184/76	0.060
Alcohol abuse (current or former), <i>n</i> (%)	8 (20)	63 (24.2)	0.55
Prior corticosteroid use, <i>n</i> (%)	4 (10)	25 (10.6)	>0.99
SAPS II score at ICU admission, median (Q1; Q3)	35.5 (27; 44)	42 (32; 53)	0.025
SOFA score at ICU admission, median (Q1; Q3)	7 (6; 9)	8(5; 10)	0.95
Comorbidities, <i>n</i> (%) ^a			
Diabetes Mellitus	7 (17.1)	63 (24.2)	0.31
Chronic renal failure	2 (4.9)	23 (8.8)	0.54
Chronic heart disease	8 (19.5)	90 (34.6)	0.055
Chronic lung disease	11 (26.8)	81 (31.2)	0.57
COPD	3 (7.3)	56 (21.5)	0.033
Solid neoplasm	6 (14.6)	28 (10.8)	0.43
Chronic liver disease	11 (26.8)	32 (12.3)	0.014
Main causes of ICU admission and Severity, <i>n</i> (%)			
Post-operative	7 (17.1)	55 (21.2)	0.54
Decreased consciousness	5 (12.2)	45 (17.3)	0.41
Hypoxemic respiratory failure	5 (12.2)	23 (8.8)	0.56
Multiple traumas	3 (7.3)	25 (9.6)	0.77
Hypercapnic respiratory failure	7 (17.1)	23 (8.8)	0.15
Septic shock	4 (9.8)	21 (8.1)	0.76
Cardiogenic shock	-	4 (1.5)	0.23
Hypovolemic shock	3 (7.3)	3 (1.2)	0.23
Abdominal disorders	2 (4.9)	9 (3.5)	0.65
Cardiac arrest	2 (4.9)	24 (9.2)	0.55
Acute coronary syndrome	-	14 (5.4)	0.23
Other	3 (7.3)	14 (5.4)	0.23
Days from ETI to VAP, median (Q1; Q3)	5 (3; 9)	6 (3; 10)	0.79
SOFA at VAP onset, median (Q1; Q3)	9 (8; 11)	7 (5; 10)	0.001
Shock at VAP onset, <i>n</i> (%)	24 (58.5)	123 (47.7)	0.20
PaO ₂ /FiO ₂ , median (Q1; Q3)	145 (126.2; 182)	212 (152; 272.5)	<0.001
Prior ARDS diagnosis, <i>n</i> (%)	8 (19)	17 (7)	0.005
Mechanical ventilation parameters and respiratory mechanics, median (Q1; Q3)			
Tidal volume (mL)	490 (428; 527)	500 (450; 565)	0.18
Respiratory rate (respirations per minute)	18 (15; 20)	16 (14; 19)	0.012
Positive end-expiratory pressure (cmH ₂ O)	6 (5; 10)	7.5 (5; 9)	0.90

Table 1. Cont.

Variables	Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Who Developed Acute Respiratory Distress Syndrome <i>n</i> = 41	Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Who Did not Develop Acute Respiratory Distress Syndrome <i>n</i> = 260	p-Value
End-inspiratory pressure (plateau pressure) (cmH ₂ O)	20 (16; 26)	21 (17; 25)	0.96
Respiratory system compliance (mL×cmH ₂ O ^{−1})	38.5 (30.7; 68.5)	40 (29.6; 54)	0.91
Driving pressure (cmH ₂ O)	13 (8; 16)	14 (10; 17)	0.51

Patients' characteristics; severity at ICU admission and comorbidities of 301 VAP patients with and without ARDS. Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ETI, endotracheal intubation ICU, intensive care unit; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SAPS, simplified acute physiology score; SOFA, sequential organ failure assessment; VAP, ventilator-associated pneumonia. Percentages calculated with non-missing data only. ^a Possibly > 1 comorbidity.

With regards to severity, moderate ARDS ($100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) occurred the most frequently ($n = 29$, 70.7%); six patients (14.6%) presented with mild ARDS ($200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg); and the remaining six patients (14.6%) presented with severe ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg). Excluding a mild increase in the median respiratory rate in patients with ARDS, mechanical ventilation parameters (i.e., PEEP, tidal volume, etc.) did not differ between the two groups. Respiratory mechanics analysis did not show any difference among these patients.

3.2. Microbiological Diagnosis

A microbial diagnosis was obtained from 215 patients (71.4%) (Table 2). The most frequent pathogen was *Pseudomonas aeruginosa* without any difference in both groups ($p = 0.16$), including MDR *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 0.089$). Appropriate empirical antibiotic treatment was prescribed for ARDS patients as frequently as for those who did not present with ARDS (76% and 85.8%, respectively; $p = 0.20$).

Table 2. Pathogen etiology.

Microbiology, <i>n</i> (%)	Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Who Developed Acute Respiratory Distress Syndrome <i>n</i> = 41	Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Who Did not Develop Acute Respiratory Distress Syndrome <i>n</i> = 260	p-Value
Microbiological diagnosis	25 (61)	190 (73.1)	0.11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (34.1)	62 (23.8)	0.16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	7 (17.1)	17 (6.5)	0.089
Polymicrobial ^a	7 (18.9)	47 (18.8)	0.99
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	5 (13.5)	56 (22.4)	0.22
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	2 (4.9)	16 (6.2)	0.58
<i>Klebsiella</i> spp	2 (5.4)	23 (9.2)	0.75
<i>Escherichia coli</i>	3 (8.1)	10 (4)	0.23
<i>Aspergillus</i> spp	2 (5.4)	5 (2)	0.22
<i>Proteus</i> spp	1 (2.7)	5 (2)	0.57
<i>Enterobacteriaceae</i> spp	1 (2.7)	12 (4.8)	>0.99
<i>Serratia</i> spp	1 (2.7)	9 (3.6)	>0.99
<i>Pneumococcus</i> spp	1 (2.7)	9 (3.6)	>0.99
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (2.7)	12 (4.8)	>0.99
Virus	2 (5.4)	3 (1.2)	0.13
Appropriate empirical treatment	19 (76)	163 (85.8)	0.20

Etiological diagnosis of pneumonia in 215 patients with positive microbiology. Appropriate empirical treatment. Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; MDR, multidrug-resistant; MSSA methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VAP, ventilator-associated pneumonia. Percentages calculated with non-missing data only. ^a Polymicrobial pneumonia was defined as those with more than 1 potential pathogen identified.

3.3. Mortality, Length of Stay, and Ventilator-Free Days

We did not find any differences in ICU, 28- and 90-day mortality between patients who did or did not develop ARDS. Ventilator-free days, and ICU and hospital length of stay also did not differ between the groups (Table 3 and Figure 2).

Table 3. Clinical outcomes.

Variables	Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Who Developed Acute Respiratory Distress Syndrome <i>n</i> = 41	Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Who Did not Develop Acute Respiratory Distress Syndrome <i>n</i> = 260	p-Value
Outcomes			
28-day mortality, <i>n</i> (%)	12 (29.3)	58 (22.3)	0.32
90-day mortality, <i>n</i> (%)	18 (45)	89 (35)	0.22
ICU mortality, <i>n</i> (%)	15 (36.6)	66 (25.4)	0.13
ICU length of stay (days), median (Q1; Q3)	21 (13; 41)	19 (13; 31)	0.26
Hospital length of stay (days), median (Q1; Q3)	37 (21; 63)	37.5 (21; 61.5)	0.59
28-day ventilator-free days, median (Q1; Q3)	0 (0; 17.5)	12 (0; 22)	0.10
Duration of mechanical ventilation (days), median (Q1; Q3)	18 (11; 33)	14 (9; 24)	0.11

Clinical outcomes of 301 VAP patients with and without ARDS. Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; ICU, intensive care unit; Q1, first quartile; Q3, third quartile; VAP, ventilator-associated pneumonia. Percentages calculated with non-missing data only.

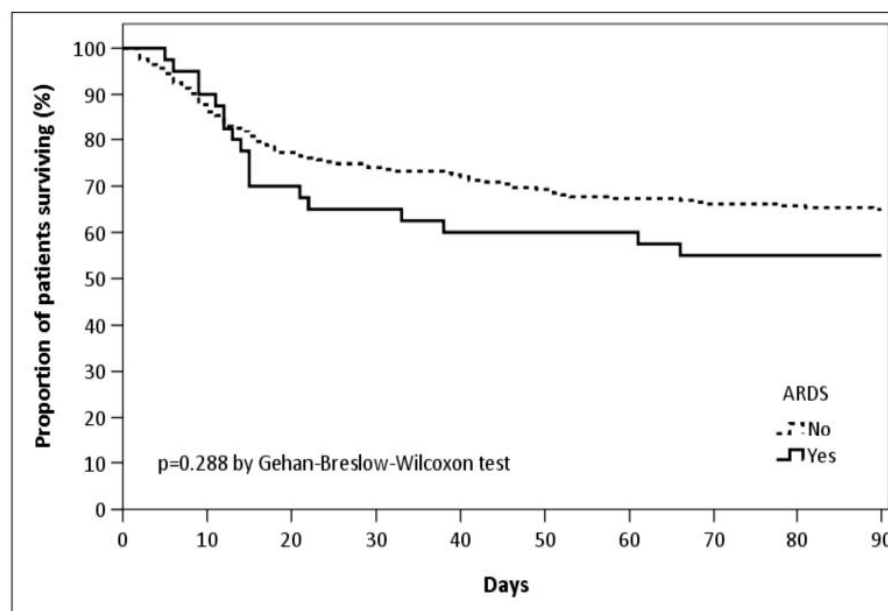


Figure 2. Kaplan–Meier survival curves at 90 days.

ARDS was not associated with 28- and 90-day mortality in multivariate analyses (Supplemental Tables S1 and S2). Active neoplasm, higher SOFA score, and shock at the onset of VAP, chronic heart disease, chronic liver disease, age and corticosteroid treatment before VAP were independent factors associated with 90-day mortality. Internal validation by bootstrapping with 1000 samples confirmed robust results for the variables included in the multivariable models, with small 95%

CIs around the original coefficients. We analyzed these outcomes in four time spans and did not find any differences (Supplementary Materials Tables S3–S6).

4. Discussion

The main findings of this study are the following: ARDS was present in 13.6% of patients with VAP in a single-center, consecutively collected cohort. The presence of ARDS did not cause significantly higher ICU, 28- and 90-day mortality, ICU, and hospital length of stay, or less ventilation-free days. The most frequent causative pathogen was *Pseudomonas aeruginosa*, without any differences between both VAP groups. Patients with ARDS were found to be more severely injured at VAP diagnosis, accounting for a higher SOFA score.

To our knowledge, this is the largest cohort study of patients with VAP presenting with ARDS. ARDS is a well-known clinical problem in the ICU, frequently resulting from a respiratory infection and presenting with both high prevalence (10.4%) and mortality (34.9–46.1%) [7]. Although it has been studied in community-acquired pneumonia (CAP), data regarding its impact on VAP remains scarce [20]. Similar to CAP patients admitted to the ICU, the incidence of ARDS was 13.6%, and no association was found with mortality [20]. Only one study has analyzed the impact of ARDS on VAP. It reported that ARDS delays clinical resolution (fever, radiographic opacities, white blood cell count, and hypoxemia) without clearly affecting mortality [21]. Clinical resolution delay may hamper liberation from mechanical ventilation in this subset of patients. However, in our study, as it concerned regarding less ventilation-free days or ICU and hospital length of stay, we did not find significant differences between VAP patients with or without ARDS.

Other studies have analyzed ARDS within a hospital setting. Hospital-acquired ARDS was studied in this large study by Ahmed et al [22]; nosocomial pneumonia accounted for 20–25% of cases. Unlike our study and those mentioned prior [21], ARDS was associated with a higher risk of mortality.

Previous research found a greater proportion of *Pseudomonas aeruginosa* in ARDS deriving from VAP when compared to controls [21]. In our study, microbiological etiology was not different between both groups of VAP, including *Pseudomonas aeruginosa* and its MDR strains. Further, no differences were found in antibiotic empirical treatment adequacy per etiological diagnosis.

Liver cirrhosis is a known risk factor for ARDS development in critically ill patients [23]. In our cohort, chronic liver disease was also found to be more frequent in patients with VAP and ARDS. However, COPD was not found in VAP patients with ARDS as frequently as in those without ARDS. This finding was unexpected and difficult to interpret. We found a significantly higher proportion (19% vs. 7%) of patients with prior ARDS diagnosis who later developed VAP and fulfilled the criteria for ARDS diagnosis upon VAP diagnosis. In these patients, VAP occurred in lungs with a preexistent bilateral injury, which made meeting the Berlin criteria more likely. It is difficult to establish to what extent this new ARDS is caused by VAP; this underpins the limitations inherent in VAP and ARDS diagnosis.

Mechanical ventilation parameters were not different between both groups, except for a mild increase in the respiratory rate in the ARDS group (which may not be clinically relevant). On average, the most relevant variables related to ventilation-induced lung injury, that is, driving pressure and plateau pressure, were within normal limits in both groups.

The limitations of this study are the following. First, this study was done in a single-center cohort and the results need to be validated. Second, despite a large set of VAP patients, we could only analyze 41 patients with VAP-ARDS. This sample size may result in a large type II error and conclusions that can be drawn are limited. Third, we only analyzed the first case of ARDS after VAP diagnosis. Fourth, despite the inclusion of a subgroup analysis by timespan, we acknowledge that several changes have been implemented in the management and prevention of VAP and ARDS throughout the study duration [24–27]. Accordingly, the generalizability of the main results may be limited. These limitations notwithstanding, the rigorous approach to the study underpins our confidence in its findings and their clinical relevance.

5. Conclusions

ARDS deriving from VAP occurs approximately in 14% of patients. In this single-center study, we did not find significant differences in mortality, ICU, and hospital length of stay, and ventilation-free days in patients with or without ARDS. However, due to limited sample size, this study might be underpowered in detecting these differences and further studies with a higher number of patients are thereby warranted.

List of Abbreviations

ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ATS	American thoracic society
CAP	Community acquired pneumonia
CI	Confidence interval
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	Continuous positive airway pressure
CT	Computed tomography
ETI	Endotracheal intubation
HR	Hazard ratios
ICU	Intensive care unit
IDSA	Infectious Diseases Society of America
MDR	Multidrug-resistant pathogens
PEEP	Positive end-expiratory pressure
Q1	First quartile
Q3	Third quartile
SAPS	Simplified acute physiology score
SOFA	Sequential organ failure assessment
VAP	Ventilator associated pneumonia

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3508/s1>, Table S1. Significant univariate and multivariate Cox regression analyses of variables associated with 28-day mortality, Table S2. Significant univariate and multivariate Cox regression analyses of variables associated with 90-day mortality, Table S3. Clinical outcomes of 72 patients with VAP who did and did not develop ARDS during 2004–2007, Table S4. Clinical outcomes of 113 patients with VAP who did and did not develop ARDS during 2008–2010, Table S5. Clinical outcomes of 81 patients with VAP who did and did not develop ARDS during 2011–2013, Table S6. Clinical outcomes of 35 patients with VAP who did and did not develop ARDS during 2014–2016.

Author Contributions: Study concept and design: E.B., A.C., A.T.; data collection: E.B., A.C., L.F., L.B., G.L.B., R.L., R.M., C.F., M.F., A.C.P.; statistical analysis: A.G.; analysis and interpretation of data: E.B., A.C., M.F., A.A., A.M., D.d.M., A.T.; drafting of the manuscript: E.B., A.C., A.T.; critical revision of the manuscript for important intellectual content: A.C., A.A., M.F., M.P., D.d.M., and A.T.; and study supervision: A.T. A.T. had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: We are indebted to all our medical and nursing colleagues for their assistance and cooperation in this study. We would like to also thank Anthony Armenta for providing medical editing assistance of the article at hand.

Conflicts of Interest: The authors declare to not have any conflict of interest.

References

1. Rello, J. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* **2002**, *122*, 2115–2121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Torres, A.; Niederman, M.S.; Chastre, J.; Ewig, S.; Fernandez-Vandellos, P.; Hanberger, H.; Kollef, M.H.; Bassi, G.L.; Luna, C.M.; Martin-Loeches, I.; et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* **2017**, *50*, 1700582. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

3. Alvarez-Lerma, F.; Palomar-Martínez, M.; Sanchez-García, M.; Martínez-Alonso, M.; Álvarez-Rodríguez, J.; Lorente, L.; Arias-Rivera, S.; García, R.; Gordo, F.; Añón, J.; et al. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU “Pneumonia Zero” Program. *Crit. Care Med.* **2018**, *46*, 181–188. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Jones, R.N. Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* **2010**, *51*, S81–S87. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Melsen, W.G. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect. Dis.* **2013**, *13*, 665–671. [[CrossRef](#)]
6. Ranieri, V.M.; Rubenfeld, G.D.; Thompson, B.T.; Ferguson, N.D.; Caldwell, E.; Fan, E.; Camporota, L.; Slutsky, A.S. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* **2012**, *307*, 2526–2533.
7. Bellani, G.; Laffey, J.G.; Pham, T.; Fan, E.; Brochard, L.; Esteban, A.; Gattinoni, L.; Van Haren, F.; Larsson, A.; McAuley, D.F.; 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*, 788–800. [[CrossRef](#)]
8. Bonten, M.J. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1997**, *156*, 1105–1113. [[CrossRef](#)]
9. Millo, J.L. Compartmentalisation of cytokines and cytokine inhibitors in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* **2004**, *30*, 68–74. [[CrossRef](#)]
10. Wang, Y. Lung fluid biomarkers for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* **2019**, *23*, 43. [[CrossRef](#)]
11. Meduri, G.U. Clinical review: A paradigm shift: The bidirectional effect of inflammation on bacterial growth. Clinical implications for patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care* **2002**, *6*, 24–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Forel, J.M. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit. Care* **2012**, *16*, R65. [[CrossRef](#)]
13. Di Pasquale, M.; Ferrer, M.; Esperatti, M.; Crisafulli, E.; Giunta, V.; Bassi, G.L.; Rinaudo, M.; Blasi, F.; Niederman, M.; Torres, A. Assessment of severity of ICU-acquired pneumonia and association with etiology. *Crit. Care Med.* **2014**, *42*, 303–312. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Vincent, J.L.; Moreno, R.; Takala, J.; Willatts, S.; De Mendonça, A.; Bruining, H.; Reinhart, C.K.; Suter, P.M.; Thijs, L.G. 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. [[CrossRef](#)]
15. Le Gall, J.R.; Lemeshow, S. Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA* **1993**, *270*, 2957–2963. [[CrossRef](#)]
16. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2005**, *171*, 388–416. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Collett, D. *Modelling Survival Data in Medical Research*, 2nd ed.; Chapman & Hall/Crc: Boca Raton, FL, USA, 1994.
18. Johnson, N.; Kotz, S.; Efron, B.; Tibshirani, R.J. *Inspection Errors for Attributes in Quality Control An Introduction to the Bootstrap*; J Miller] Hand Inference Asymptot O Barndorff-Nielsen DR Cox; Chapman & Hall/CRC: Boca Raton, FL, USA, 1989; p. 153.
19. Sterne, J.A.C.; White, I.R.; Carlin, J.B.; Spratt, M.; Royston, P.; Kenward, M.G.; Wood, A.M.; Carpenter, J.R. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: Potential and pitfalls. *BMJ Online* **2009**, *339*, 157–160. [[CrossRef](#)]
20. Cilloniz, C.; Ferrer, M.; Liapikou, A.; García-Vidal, C.; Gabarrús, A.; Ceccato, A.; De La Bellacasa, J.P.; Blasi, F.; Torres, A. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* **2018**, *51*, 1702215. [[CrossRef](#)]
21. Vidaur, L.; Gualis, B.; Rodriguez, A.; Ramírez, R.; Sandiumenge, A.; Sirgo, G.; Diaz, E.; Rello, J. Clinical resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumonia: A cohort study comparing patients with and without acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* **2005**, *33*, 1248–1253. [[CrossRef](#)]
22. Ahmed, A.H.; Litell, J.M.; Malinchoc, M.; Kashyap, R.; Schiller, H.J.; Pannu, S.R.; Singh, B.; Li, G.; Gajic, O. The role of potentially preventable hospital exposures in the development of acute respiratory distress syndrome: A population-based study. *Crit. Care Med.* **2014**, *42*, 31–39. [[CrossRef](#)]
23. TenHoor, T.; Mannino, D.M.; Moss, M. Risk factors for ARDS in the United States: Analysis of the 1993 National Mortality Followback Study. *Chest* **2001**, *119*, 1179–1184. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

24. Wip, C.; Napolitano, L. Bundles to prevent ventilator-associated pneumonia: How valuable are they? *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2009**, *22*, 159–166. [[CrossRef](#)]
25. Papazian, L. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Eng. J. Med.* **2010**, *363*, 1107–1116. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Guerin, C. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 2159–2168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Briel, M. Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients with Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* **2010**, *303*, 865–873. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



SARS-CoV-2-induced Acute Respiratory Distress Syndrome: Pulmonary Mechanics and Gas-Exchange Abnormalities

To the Editor:

In January 2020, the first cases of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection were reported in Europe. Multiple outbreaks have since then led to a global pandemic, as well as to massive medical, economic, and social repercussions (1, 2).

SARS-CoV-2 pneumonia can develop into acute respiratory distress syndrome (ARDS) when mechanical ventilation (MV) is needed (3, 4). ARDS produces abnormalities in gas exchange with a variable degree of shunt (5), high dead space ventilation (dead space volume [V_D]/tidal volume [V_T] ratio) (6), diminished pulmonary compliance (7), and alterations to the pulmonary circulation (8). The cornerstone of ARDS management is to provide adequate gas exchange without further lung injury as a result of MV. To date, information regarding the characteristics of SARS-CoV-2-induced ARDS is not completely known. However, this information is crucial to better apply MV and facilitate organ support strategies. We therefore present the characteristics of gas exchange, pulmonary mechanics, and ventilatory management of 50 patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, who developed ARDS and underwent invasive MV (IMV).

This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives License 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). For commercial usage and reprints, please contact Diane Gern (dgern@thoracic.org).

A complete list of Covid Clinic Critical Care Group members may be found before the beginning of the REFERENCES.

Supported by the Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias-Ciberes (CB 06/06/0028), which is an initiative of Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), the Fondo de Investigación en Salud (FIS)-ISCIII (PI18/00974), the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR; 2017/537), and the August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Suport Grups de Recerca (SGR) and BIOCAT (COVID-19), and CIBERESUCICOVID (ISCIII COVID/00110). E.B. is the recipient of a predoctoral grant from ISCIII (Rio Hortega; CM19/00133) and a predoctoral grant from the Catalan Society of Pneumology (2019). C.C. is the recipient of a postdoctoral grant from the Strategic Plan for Research and Innovation in Health (Strategic Plan for Research and Innovation in Health-Information and Communication Technologies [PERIS-ICT 2016–2020]). A.T. has been awarded with the Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA) Academy Award.

Data Sharing Statement: Deidentified data including data dictionaries will be available when requested. Requests for data sharing to be made to the corresponding author atorres@clinic.cat.

Author Contributions: A.T. had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis. E.B., A.M., and A.T. provided the concept and design. All authors contributed to acquisition. E.B., A.M., A.T., A.C., M.F., C.C., L.B., R.M., R.L.-A., H.Y., M.Y., L.F.-B., A.C.P., and I.V. provided analysis and interpretation of data. E.B., A.M., and A.T. drafted the manuscript. E.B. and A.M. provided statistical analysis. All authors contributed to the critical revision of the manuscript for important intellectual content.

This letter has an online supplement, which is accessible from this issue's table of contents at www.atsjournals.org.

Methods

Descriptive analysis included 50 consecutive patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection who developed ARDS (9) and underwent IMV. These patients were admitted to the SARS-CoV-2-dedicated intensive care units (ICUs) at Hospital Clinic of Barcelona, Spain, between March 7 and March 25, 2020.

Upon ICU admission, epidemiological characteristics, the severity of SARS-CoV-2 infection with the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, prognostic biomarkers of SARS-CoV-2 infection (described in Reference 4), time from hospital to ICU admission, time from ICU admission to intubation, oxygen therapy or noninvasive ventilation (NIV) use, and microbiology were investigated.

On the day that criteria for ARDS diagnosis were met (9) and IMV was needed, the following assessments were performed: impairment in oxygenation was analyzed with the partial pressure of oxygen (Pa_{O₂})/fraction of inspired oxygen (Fi_{O₂}) ratio, and abnormalities of CO₂ metabolism were studied with the ventilatory ratio (VR), a surrogate parameter of V_D/V_T (10).

In addition, adjunctive therapies and MV parameters related with ventilation-induced lung injury (VILI) described elsewhere (11–15) were investigated.

Table 1. Characteristics of 50 patients with SARS-CoV-2-induced ARDS

Characteristic	Median (IQR) or n (%)
Baseline characteristics	
Age, yr	66 (57–74)
Male	36 (72)
BMI, kg/m ²	27.68 (26.43–30.39)
Smoking status [†]	
Never	23 (56)
Current	4 (10)
Former	14 (34)
Alcohol consumption habit	6 (12)
APACHE II score at ICU admission	13 (11–18)
SOFA score upon ARDS diagnosis	7 (6–9)
Time from hospital admission to ICU admission, d	2 (1–3.75)
Time from ICU admission to intubation, d	1 (0–1)
Coinfection	2 (4)
Oxygen therapy and NIV before intubation[†]	
Venturi and nonrebreathing oxygen mask	43 (93)
High-flow oxygen therapy	23 (50)
NIV	5 (11)
ARDS severity	
Mild	12 (24)
Moderate	22 (44)
Severe	16 (32)
Management factors	
Prone position	11 (22)
Neuromuscular blockade use	24 (48)
Recruitment maneuvers	18 (36)
Vasopressor use	16 (32)
Corticosteroid therapy	18 (36)
Laboratory findings[‡]	
Hemoglobin, g/dl	12.80 (11.83–13.40)
White blood cell count, ×10 ⁹ /L	8.11 (6.26–11.42)
Lymphocyte count, ×10 ⁹ /L	0.60 (0.40–0.90)
Platelet count, ×10 ⁹ /L	219 (174–274)

(Continued)

Table 1. (Continued)

Characteristic	Median (IQR) or n (%)
Creatinine, mg/ml	0.98 (0.77–1.45)
Sodium, mEq/L	138 (136–140)
Potassium, mEq/L	3.90 (3.60–4.30)
Aspartate aminotransferase, U/L	65 (48–82)
Alanine aminotransferase, U/L	45 (28–76)
Total bilirubin, mg/dl	0.50 (0.40–0.90)
γ -Glutamyltransferase, U/L	54 (36–105)
Lactate, mmol/L	1.33 (1–1.59)
Alkaline phosphatase, U/L	67 (53–86)
Lactate dehydrogenase, U/L	442 (386–541)
Albumin, g/L	36 (33–38)
D-dimer, ng/ml	1,100 (800–3,800)
Ferritin, ng/ml	1,436.50 (951.25–2,149.25)
Procalcitonin, ng/ml	0.27 (0.17–0.97)
C-reactive protein, mg/dl	15.68 (9.64–27.03)
Outcomes [§]	
Hospital mortality	15 (34)
Mortality at Day 28	10 (20)
Ventilator-free at Day 28, d	9 (0–16)
ICU-free at Day 28, d	0 (0–9)
Hospital length of stay, d	36 (24–44)
ICU length of stay, d	26 (17–34)
Tracheostomy	30 (60)

Definition of abbreviations: APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ARDS = acute respiratory distress syndrome; BMI = body mass index; ICU = intensive care unit; IQR = interquartile range; NIV = noninvasive ventilation; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SOFA = sequential organ failure assessment.

*Missing data from nine patients.

†Missing data from four patients.

‡Laboratory findings upon ARDS diagnosis.

§Six patients were still in the hospital after follow-up ending.

Correlations of SARS-CoV-2 prognostic biomarkers (4), pulmonary mechanics, and gas-exchange data were performed. Twenty-eight-day and hospital mortality, ventilator- and ICU-free days at Day 28, hospital and ICU lengths of stay, and need for tracheostomy were also evaluated (16). Finally, a subanalysis assessing differences before and after prone positioning was performed. For additional detail on the method, see the online supplement.

Results

By March 25th, 2020, 50 patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and ARDS had been admitted to our hospital. Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of these patients. The median (interquartile range [IQR]) age was 66 (57–74) years. Thirty-six patients (72%) were men. Upon ARDS diagnosis, 44% of patients were initially classified as having moderate ARDS, whereas 24% were classified as having mild ARDS and 32% were classified as having severe ARDS. The outcomes of these patients are shown in Table 1. ICU and hospital lengths of stay were prolonged, and tracheostomy was performed in 30 (60%) patients. Hospital mortality was 34%.

Table 2 shows the results for gas exchange, pulmonary mechanics, and variables associated with VILI upon ARDS diagnosis. Excluding baseline mechanical power, other MV parameters associated with VILI were within normal range.

There was no correlation between $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and the static compliance of the respiratory system (Cr_s) (Figure 1A). Notwithstanding, a weak yet significant correlation was found

Table 2. Gas exchange, pulmonary mechanics, and VILI of 50 patients with SARS-CoV-2-induced ARDS upon ARDS diagnosis

Measure	Median (IQR)
Arterial blood gas	
pH	7.31 (7.28–7.37)
PaCO_2 , mm Hg	47 (42.9–53.4)
PaO_2 , mm Hg	107 (88.5–133.6)
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	174 (128–232)
Ventilatory ratio*	1.93 (1.55–2.23)
Ventilator settings, pulmonary mechanics, and other variables associated with VILI	
Vt/PBW , ml/kg	6.78 (6.30–7.32)
Respiratory rate, breaths/min	22 (20–23)
PEEP, cm H ₂ O	13 (11–14)
FiO_2 , %	62 (53–76)
Peak inspiratory pressure, cm H ₂ O	32 (29–34)
End-inspiratory plateau pressure, cm H ₂ O	23 (21–25)
Driving pressure, cm H ₂ O†	11 (9–13)
Mechanical power, J/min‡	22.32 (18.49–28.10)
Cr _s , ml $\times$ cm H ₂ O ⁻¹ §	40.13 (32.88–51.68)

Definition of abbreviations: ARDS = acute respiratory distress syndrome; Cr_s = static compliance of the respiratory system; FiO_2 = fraction of inspired oxygen; IQR = interquartile range; PaCO_2 = partial pressure of carbon dioxide; PaO_2 = partial pressure of oxygen; PBW = predicted body weight; PEEP = positive end-expiratory pressure; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VILI = ventilation-induced lung injury; Vt = tidal volume.

*Ventilatory ratio is defined as (minute ventilation [ml/min] $\times$ PaCO_2 [mm Hg])/(PBW $\times$ 100 $\times$ 37.5).

†Driving pressure is the difference between plateau pressure and PEEP.

‡Mechanical power was calculated following previously published formulas (11).

§Cr_s is the ratio of tidal volume to driving pressure.

between VR and both positive end-expiratory pressure and end-inspiratory plateau pressure (Figures 1C and 1D). However, D-dimer was not significantly correlated with VR (Figure 1B).

Eleven patients underwent prone positioning on the day of ARDS diagnosis (see Table E1 in the online supplement). On average, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ increased from the supine to the prone position by +59 (IQR, 32–143; $P = 0.002$). Significant differences were also found in Cr_s between supine to prone position with an increase of +5.45 (IQR, 4.32–18.25; $P = 0.015$).

Discussion

SARS-CoV-2-induced ARDS produced an impairment in gas exchange and pulmonary mechanics comparable with those of prior cohorts with non-SARS-CoV-2 ARDS (10, 13, 17, 18). As in other studies, VR was high, and the most frequent presentation was moderate ARDS (10, 17, 19). On average, Cr_s in the cohort with SARS-CoV-2-induced ARDS was also found to be comparable, but with remarkable heterogeneity (13, 18). Other studies have reported similar (20), higher (21), or lower Cr_s (19, 22, 23) in SARS-CoV-2-induced ARDS. As Cr_s decreases alongside the collapse of alveolar units due to lung edema, several factors may provide explanations for such reported differences, including treatments, intubation strategies, and the stage of the disease. In our cohort with early SARS-CoV-2-induced ARDS, the time from ICU admission to intubation was only 24 hours, despite the use of high-flow nasal cannula or NIV in some cases.

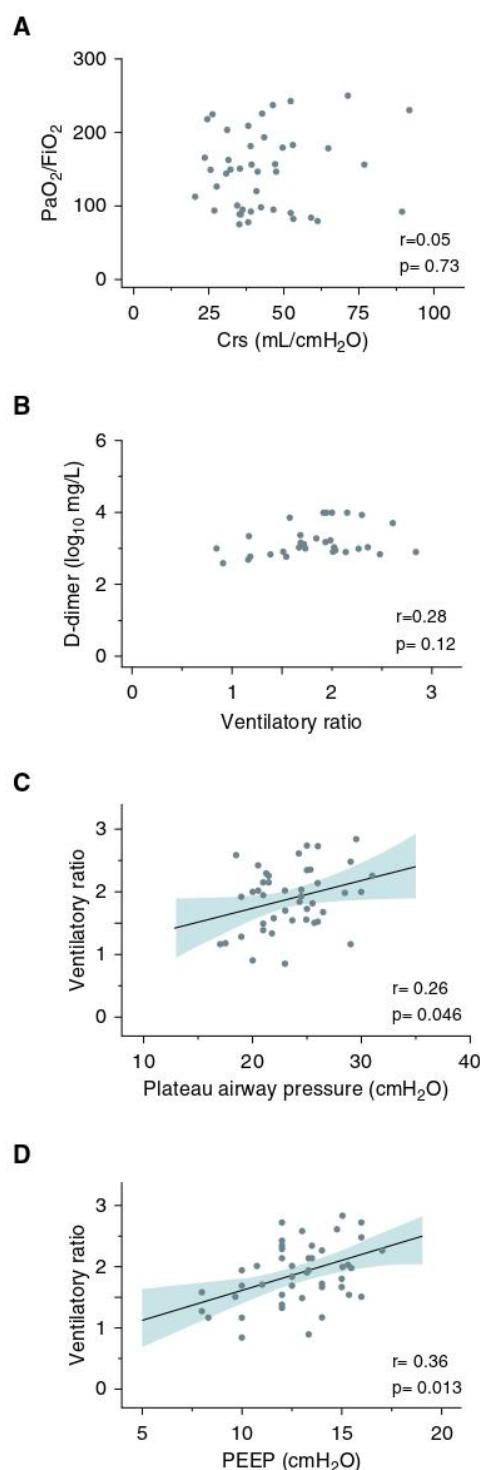


Figure 1. Correlation between pulmonary mechanics and gas-exchange abnormalities. (A) Correlation between Crs and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. (B) Correlation between ventilatory ratio and D-dimer concentration. (C) Correlation between plateau pressure and ventilatory ratio. (D) Correlation between PEEP and ventilatory ratio. Solid lines are the regression lines, whereas shaded bands display 95% confidence intervals. Crs = static compliance of the respiratory system; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ = ratio between partial pressure of oxygen and fraction of inspired oxygen, PEEP = positive end-expiratory pressure.

We found no correlation between Crs and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Crs estimates the amount of aerated lung volume in ARDS (7). These results might therefore suggest that the proportion of nonaerated or poorly aerated to well-aerated lung volume is not the only determinant for such a degree of hypoxemia. This may not be specific to SARS-CoV-2-induced ARDS, as other factors apart from the amount of aerated lung tissue (i.e., lung perfusion) are largely known to influence pulmonary shunt (24). However, some authors have reported that lung perfusion in SARS-CoV-2-induced ARDS is more impaired than ARDS by other causes (21). We identified remarkable abnormal lung perfusion in computed tomographic scans performed in these patients (Figure E1).

We found no correlation between D-dimer and VR, suggesting that high V_D/V_T might not be related to a coagulation disorder (i.e., pulmonary microthrombosis). Nonetheless, as suggested by its association with VR, high end-inspiratory and end-expiratory pressures (i.e., mean airway pressures) could increase V_D/V_T if the lung is overdistended and perfusion is decreased.

Although driving pressure and end-inspiratory plateau pressure were within the protective range, mechanical power was found to be slightly high and might have promoted lung injury (25). In patients undergoing prone positioning, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ improvement was followed by an increase in Crs, suggesting recruitment and aeration of previously collapsed alveoli. In our study, mortality was similar to that reported in other studies of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia (3, 19).

This study presents some limitations. Four manual end-inspiratory and end-expiratory pauses could not be performed in all patients because of protective equipment shortages. However, all patients included had at least one end-inspiratory and end-expiratory pause done on the first day. These results cannot be extrapolated to late SARS-CoV-2-induced ARDS.

In summary, SARS-CoV-2-induced ARDS presents with an impairment in gas exchange and pulmonary mechanics comparable with those of prior ARDS cohorts. However, lung perfusion in SARS-CoV-2-induced ARDS warrants further investigation.

Author disclosures are available with the text of this letter at www.atsjournals.org.

Acknowledgment: The authors thank Anthony Armenta for providing medical editing assistance of the publication at hand.

Enric Barbeta, M.D.*

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Respiratorias
Barcelona, Spain

and

Hospital Universitari Sagrat Cor
Barcelona, Spain

Ana Motos, M.Sc.*

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Respiratorias
Barcelona, Spain

and

University of Barcelona
Barcelona, Spain

Antoni Torres, M.D., Ph.D., F.E.R.S.[‡]

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Respiratorias
Barcelona, Spain

Hospital Universitari Sagrat Cor
Barcelona, Spain

and

University of Barcelona
Barcelona, Spain

Adrian Ceccato, M.D., Ph.D.

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Respiratorias
Barcelona, Spain

and

Hospital Universitari Sagrat Cor
Barcelona, Spain

Miquel Ferrer, M.D., Ph.D.

Catia Cilloniz, Ph.D.
Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Respiratorias
Barcelona, Spain

and

University of Barcelona
Barcelona, Spain

Leticia Bueno

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

and

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

Joan Ramon Badia, M.D., Ph.D.

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

Pedro Castro, M.D., Ph.D.
Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

and

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

Carlos Ferrando, M.D., Ph.D.

Rut Andrea, M.D., Ph.D.
Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

and

University of Barcelona
Barcelona, Spain

Manuel Castellà, M.D., Ph.D.

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

Javier Fernández, M.D., Ph.D.

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

and

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

Alex Soriano, M.D., Ph.D.

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

and

University of Barcelona
Barcelona, Spain

Ricard Mellado, M.D.

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

Rubén López-Aladid, M.Sc.
Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Respiratorias
Barcelona, Spain

and

University of Barcelona
Barcelona, Spain

Hua Yang, M.D.

Minlan Yang, M.D.
Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

and

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

Laia Fernandez-Barat, Ph.D.

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Respiratorias
Barcelona, Spain

and

University of Barcelona
Barcelona, Spain

Andrea Catalina Palomeque, M.D.

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

and

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

Ivan Vollmer, M.D.

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

José María Nicolás, M.D., Ph.D.,

Hospital Clinic of Barcelona
Barcelona, Spain

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Barcelona, Spain

and

University of Barcelona
Barcelona, Spain

The Covid Clinic Critical Care Group

ORCID IDs: 0000-0001-9454-062X (A.C.); 0000-0002-4646-9838 (C.C.);
0000-0001-7528-9636 (L.F.-B.).

*These authors equally contributed to this work.

[‡]Corresponding author (e-mail: atorres@clinic.cat).

Covid Clinic Critical Care Group: A. Almuedo, J. R. Alonso, F. Aziz, X. Borrat, E. Bragulat, I. Carmona, O. De Diego, M. Farrero, S. Fernández, M. Forga, E. Guasch, M. Hernández-Tejero, A. Jacas, P. Leyes, T. López,

J. A. Martínez, G. Martínez-Palli, J. Mercadal, G. Muñoz, J. Muñoz, R. Navarro, J. Ortiz, E. Poch, M. Pujol, E. Quintana, E. Reverter, J. Rosselló, I. Rovira, P. Ruiz, E. Sandoval, S. Schneider, O. Sibila, D. Soy, M. Suárez, A. Téllez, N. D. Toapanta, and X. Urra.

References

- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Cases in the U.S. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2020. [accessed 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 situation update worldwide. Solna, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2020 [accessed 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al.; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574–1581.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062.
- Rademacher P, Maggiore SM, Mercat A. Fifty years of research in ARDS: gas exchange in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:964–984.
- Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:1281–1286.
- Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med* 2005;31:776–784.
- Boissier F, Katsahian S, Razazi K, Thille AW, Roche-Campo F, Leon R, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2013;39:1725–1733.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al.; ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526–2533.
- Sinha P, Calfee CS, Beitler JR, Soni N, Ho K, Matthay MA, et al. Physiologic analysis and clinical performance of the ventilatory ratio in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:333–341.
- Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology* 2016;124:1100–1108.
- 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;372:747–755.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al.; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159–2168.
- Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:1997–2008.
- Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al.; Dexamethasone in ARDS Network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:267–276.
- Schoenfeld DA, Bernard GR; ARDS Network. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:1772–1777.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al.; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016;315:788–800.
- Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology* 2002;96:795–802.
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1763–1770.
- Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1560–1564.
- Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1299–1300.
- Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, et al. Lung Recruitability in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a single-center observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1294–1297.
- Schenck EJ, Hoffman K, Goyal P, Choi J, Torres L, Rajwani K, et al. Respiratory mechanics and gas exchange in COVID-19 associated respiratory failure. *Ann Am Thorac Soc* [online ahead of print] 20 May 2020; DOI: 10.1513/AnnalsATS.202005-427RL.
- Cressoni M, Caironi P, Polli F, Carlesso E, Chiumello D, Cadringer P, et al. Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:669–675.
- Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, et al.; PROVE Network Investigators. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med* 2018;44:1914–1922.

Copyright © 2020 by the American Thoracic Society



Urban–Rural Disparities in Pulmonary Hypertension Mortality

Urban–rural disparities in life expectancy in the United States have been widely documented, and this gap appears to be widening (1, 2). Published studies have shown that rural Americans are more likely to die of a range of cardiopulmonary diseases because of

poor access to specialty care (2, 3). To date, there remains a paucity of similar data in the populations of patients with pulmonary hypertension (PH)—an often overlooked cause of morbidity and mortality in many cardiopulmonary disorders. Here, we examined urban–rural disparities in all-cause mortality in a nationally representative cohort of patients with PH in the United States.

Methods

We performed a retrospective cohort study of nonelderly adults with PH (18–64 yr old) drawn from a commercial health insurance/Medicare Advantage database (years 2000–2011), including enrollees across all 50 states of the United States. The database comprises

Author Contributions: C.G.M. and M.-S.O. designed the study, conducted the study analysis, and drafted the manuscript. J.F.W. and B.A.M. contributed substantially to the study design, the interpretation of study findings, and the writing of the manuscript.

Scientific Letter

Risk Factors and Clinical Impact of Fibrotic-Like Changes and the Organizing Pneumonia Pattern in Patients With COVID-19- and Non-COVID-19-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome

Factores de riesgo e impacto clínico de los cambios fibróticos y el patrón de neumonía organizada en los pacientes con síndrome de estrés respiratorio agudo producido o no por COVID-19

To the Director:

Patients with COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) face high mortality due primarily to respiratory failure.^{1–4} Diffuse alveolar damage (DAD)—the most common histological finding in these patients—can develop into a fibroproliferative phase and increase mortality risk.^{5,6} In several COVID-19 autopsy reports, the presence of DAD and a pattern of acute fibrinous organizing pneumonia have been identified.⁷ Organizing pneumonia is a manifestation of acute lung injury, which can be found in isolation or accompanying other lung diseases such as DAD. Organizing pneumonia is known to be able to develop into interstitial fibrosis and increase mortality risk as well, but it is often responsive to steroids.^{8,9}

Currently, it remains unknown as to whether patients with COVID-19-induced ARDS, in comparison to those with non-COVID-19-induced ARDS, have slower or defective resolution of pulmonary inflammation characterized by interstitial abnormalities such as fibrotic-like changes and/or organizing pneumonia.

Therefore, we will evaluate the presence of persistent or new-onset diffuse pulmonary opacities in these patients, as well as fibrotic-like changes with or without an organizing pneumonia pattern within the first week of ARDS diagnosis. Finally, in patients with COVID-19, we will analyze risk factors associated with the presence of fibrotic-like changes, and determine any possible association between these findings and clinical outcomes.

We included all consecutive patients admitted to our institution for COVID-19- and non-COVID-19-induced ARDS¹⁰ between June 15th, 2019 and March 28th, 2020. Patients who presented with one of the following criteria were excluded from the study: mechanical ventilation >72 h before inclusion; PaO₂/FiO₂ > 300 within 24 h of inclusion; expected decisions to have life-sustaining treatment

withdrawn in <24 h; refusal of study participation on behalf of relatives; and the presence of previously known interstitial lung disease. Patients were divided into two groups according to the cause of ARDS (i.e., COVID-19 and non-COVID-19 cohorts).

We compared the presence of persistent or new-onset diffuse pulmonary opacities in chest X-rays (CXRs) beginning day 7 of ARDS diagnosis to death or intensive care unit (ICU) discharge. Furthermore, we assessed the presence and severity of pulmonary fibrotic-like changes and organizing pneumonia pattern in thoracic computed tomography (CT) scans during the same time frame. Patients with COVID-19-related ARDS were further divided into those who presented with fibrotic-like changes and those who did not. We analyzed risk factors for its development and compared clinical outcomes between both groups.

Attending doctors ordered thoracic CT scans without following any research protocol. Time (days) from ARDS diagnosis to CT scan was recorded. CXRs were performed every 24–48 h per protocol until ICU discharge. A pulmonologist and experienced thoracic radiologist independently and blindly assessed CT features to diagnose fibrotic-like changes and organizing pneumonia pattern. Additionally, two pulmonologists independently and blindly assessed CXRs to diagnose persistent or new-onset diffuse pulmonary opacities. Agreement between evaluators was assessed for CT scans and CXRs using Cohen's Kappa. After the first independent analysis, and without unblinding the cohort, evaluators met to discuss the radiological images on which there was a disagreement.

Persistent or new onset diffuse pulmonary opacities were defined as the presence of any of the following criteria between day 7 since ARDS diagnosis and death or ICU discharge: (1) persistence of ≥50% of radiological opacities found at ARDS diagnosis (2) an increase in or new-onset bilateral pulmonary opacities between day 7 since ARDS diagnosis and death or ICU discharge. An increase in radiological opacities had to be identified in both lungs. New-onset unilateral opacities did not meet this definition.

Fibrotic-like changes were defined as the presence of traction bronchiectasis, reticulation, parenchymal bands and/or honeycombing in thoracic CT scans performed between day 7 since ARDS diagnosis and death or ICU discharge.¹¹ Extension of fibrotic-like changes in thoracic CT scans was classified into one of three categories based on visual assessment and the percentage of bilateral lung involvement: mild (<25%), moderate (25%–50%) and severe (>50%).

An organizing pneumonia pattern was defined as peribronchovascular consolidations with perilobular distribution and/or the reverse halo sign between day 7 since ARDS diagnosis and death or ICU discharge.¹¹ Further, in the same manner, we assessed 30- and 90-day, hospital and ICU mortality, as well as ventilator- and ICU-free days, hospital and ICU length of stay, mechanical ventilation duration and other epidemiological variables ([Supplementary Methods](#)).

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; DAD, diffuse alveolar damage; CXRs, chest X-rays; CT, computed tomography; ICU, intensive care unit; APACHE-II, acute physiology and chronic health evaluation II; ETI, endotracheal intubation; SOFA, sequential organ failure assessment; PaO₂, oxygen pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; VILI, ventilator-induced lung injury; VAP, ventilator-associated pneumonia; VAT, ventilator-associated tracheobronchitis; VA-LRTI, ventilator-associated lower respiratory tract infection.

Table 1

Epidemiology, Clinical Characteristics, Radiology and Microbiology of 101 Patients With ARDS, Presenting With or Without COVID-19.

	Non-COVID-19- induced ARDS n = 40	COVID-19-induced ARDS n = 61	P-value
Sex, male/female, n (%)	26 (65)/14 (35)	42 (69)/19 (31)	.68
Age, years, median (Q1; Q3)	64 (50; 72)	65 (56; 74)	.45
Smoking, n (%)	10 (29)	5 (10)	.01
Alcohol use, n (%)	9 (28)	7 (17)	.23
Ischemic heart disease, n (%)	1 (3)	4 (7)	1
Congestive heart failure, n (%)	2 (5)	1 (2)	.56
Peripheral vascular disease, n (%)	0 (0)	1 (2)	1
Ischemic or hemorrhagic stroke, n (%)	1 (3)	4 (7)	.64
Chronic renal failure, n (%)	3 (8)	7 (12)	.73
COPD, n (%)	5 (13)	7 (12)	1
Liver disease, n (%)	12 (30)	2 (3)	.006
Diabetes mellitus, n (%)	7 (18)	11 (18)	.48
Solid neoplasm, n (%)	2 (5)	0 (0)	.008
Hematologic neoplasm, n (%)	2 (5)	2 (3)	.64
Solid metastases, n (%)	2 (5)	0 (0)	.15
AIDS, n (%)	0 (0)	2 (3)	.51
Dementia, n (%)	1 (3)	0 (0)	.39
Charlson Comorbidity Index, median (Q1; Q3)	4 (0; 5)	2 (1; 4)	.25
APACHE-II upon ICU admission, median (Q1; Q3)	26 (17; 29)	13 (11; 17)	<.001
SOFA upon ARDS diagnosis, median (Q1; Q3)	11 (8; 15)	7 (6; 9)	<.001
Prone position, n (%)	7 (18)	13 (23)	.56
Neuromuscular blockade, n (%)	10 (26)	27 (47)	.038
ECMO, n (%)	3 (8)	0 (0)	.062
Corticosteroid use upon ARDS diagnosis, n (%)	20 (56)	25 (43)	.24
Time from hospital to ICU admission days, median (Q1; Q3)	1 (0; 2)	1 (0; 2)	.20
Time from ICU admission to ETI, days, median (Q1; Q3)	2 (1; 3)	1 (0; 2)	.001
ARDS risk factor, n (%)			
Pulmonary sepsis	21 (54)	61 (100)	<.001
Bronchoaspiration	10 (26)	–	–
Extrapulmonary sepsis	5 (13)	–	–
Postoperative	1 (3)	–	–
Connective tissue disease	1 (3)	–	–
Trauma	1 (3)	–	–
Unknown	1 (3)	–	–
Radiology, n (%) ^{a,b}			
Persistent or new-onset diffuse opacities > 7 days ^a	8 (29)	25 (47)	.10
Fibrotic-like changes ^b	2 (12)	24 (71)	<.001
Mild ^b	1 (6)	3 (9)	.002
Moderate ^b	0 (0)	8 (24)	.002
Extensive ^b	1 (6)	12 (36)	.002
Organizing pneumonia pattern ^b	0 (0)	24 (71)	<.001
Time from ARDS to CT scan, days, median (Q1; Q3)	15 (11; 18)	24 (14; 36)	.054
Microbiology, n (%)			
VA-LTRI	9 (23)	25 (43)	.03
VAP	6 (15)	9 (15)	.97
VAT	5 (13)	18 (30)	.046
Candida spp. respiratory colonization	5 (13)	7 (12)	1
Gas exchange, respiratory mechanics and ventilatory parameters upon ARDS diagnosis, median (Q1; Q3)			
PaO ₂ /FiO ₂	163 (120; 218)	175 (147; 232)	.14
Ventilatory ratio	1.83 (1.59; 2.21)	1.91 (1.57; 2.15)	.92
Tidal volume, mL/IBW	6.61 (6.15; 7.89)	6.80 (6.30; 7.45)	.67
PEEP, cmH ₂ O	9 (7; 10)	13 (11; 14)	<.001
Positive end-inspiratory pressure, cmH ₂ O	23 (22; 26)	24 (21; 26)	.95
Driving pressure, cmH ₂ O	14 (11; 18)	11 (9; 13)	<.001
Mechanical power, J/min	22 (17; 29)	23 (18; 28)	.58
Respiratory system compliance, TV * cmH ₂ O ⁻¹	30 (26; 35)	39 (31; 50)	.002

^a X-ray available for 81 patients from day 7 since ARDS diagnosis to ICU discharge. The remaining 20 patients either died or were discharged before reaching day 7 since ARDS diagnosis.

^b Thoracic computed tomography scans available for 50 patients from day 7 since ARDS diagnosis to ICU discharge. The extension of fibrotic-like changes could not be assessed in one patient.

Abbreviations: APACHE-II: acute physiology and chronic health evaluation II; ARDS: acute respiratory distress syndrome; AIDS: acquired immune deficiency syndrome; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CT: computed tomography; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ETI: endotracheal intubation; IBW: Ideal body weight; ICU: intensive care unit; mL: milliliters; PEEP: positive end-expiratory pressure; SOFA: sequential organ failure assessment; TV: tidal volume; VA-LTRI: ventilator-associated lower respiratory tract infection; VAP: ventilator-associated pneumonia; VAT: ventilator-associated tracheobronchitis.

The study was approved by the Institution's Internal Review Board (HCB/2018/0231). For additional details on the method, see the online supplement.

From June 15th, 2019 to March 28th, 2020, 122 patients with COVID-19- and non-COVID-19-induced ARDS were admitted to our interdepartmental ICUs. Twenty-one patients were excluded from

Table 2

Gas Exchange, Respiratory Mechanics and Ventilatory Parameters of 34 Patients With COVID-19-induced ARDS According to the Presence or Absence of Pulmonary Fibrotic-like Changes and Its Extensive Form.

	COVID-19-induced ARDS With Fibrotic-Like Changes n = 24	COVID-19-induced ARDS Without Fibrotic-Like Changes n = 10	COVID-19-induced ARDS With Extensive Fibrotic-like Changes n = 12	P-value Fibrotic-like Changes vs. None	P-value Extensive Fibrotic-like Changes vs. None
<i>Gas exchange, respiratory mechanics and ventilatory parameters upon ARDS diagnosis, median (Q1; Q3)</i>					
PaO ₂ /FiO ₂	177 (124; 232)	170 (111; 191)	183 (115; 237)	.34	.42
Ventilatory ratio	1.87 (1.68; 2.15)	1.81 (1.28; 2.19)	1.91 (1.70; 2.11)	.54	.79
Tidal volume, mL/IBW	7.13 (6.39; 7.59)	6.42 (5.71; 7.04)	6.84 (6.34; 7.65)	.042	.14
PEEP, cmH ₂ O	13 (12; 14)	12 (10; 13)	13 (12; 14)	.16	.28
Positive end-inspiratory pressure, cmH ₂ O	24 (21; 26)	23 (21; 25)	25 (24; 27)	.19	.044
Driving pressure, cmH ₂ O	11 (9; 13)	11 (10; 13)	12 (11; 15)	.69	.25
Mechanical power, J/min	22 (18; 28)	22 (19; 33)	21 (17; 24)	.66	.36
Respiratory system compliance, TV* cmH ₂ O ⁻¹	40 (30; 53)	39 (36; 45)	35 (24; 43)	.67	.23
<i>Gas exchange, respiratory mechanics and ventilatory parameters on day 3 since ARDS diagnosis, median (Q1; Q3)</i>					
PaO ₂ /FiO ₂	220 (155; 253)	200 (157; 222)	209 (162; 260)	.58	.79
Ventilatory ratio	2.03 (1.79; 2.26)	1.56 (1.37; 1.94)	1.98 (1.80; 2.39)	.011	.015
Tidal volume, mL/IBW	7.50 (6.81; 7.92)	6.46 (5.71; 6.76)	7.51 (6.85; 7.82)	.005	.01
PEEP, cmH ₂ O	12 (10; 13)	12 (10; 13)	12 (9; 13)	.82	.66
Positive end-inspiratory pressure, cmH ₂ O	23 (22; 26)	23 (16; 24)	24 (22; 27)	.11	.09
Driving pressure, cmH ₂ O	11 (10; 13)	10 (6; 11)	12 (11; 15)	.055	.059
Mechanical power, J/min	23.37 (21.1; 29.9)	26.38 (18.7; 34.1)	22.12 (16.7; 28.5)	.64	.46
Respiratory system compliance, TV* cmH ₂ O ⁻¹	37 (31; 46)	50 (41; 70)	36 (27; 46)	.08	.11

Abbreviations: ARDS: acute respiratory distress syndrome; IBW: ideal body weight; mL: milliliters; PEEP: positive end-expiratory pressure; TV: tidal volume.

the study (Supplementary Fig. 1). Of the 101 patients included in the analysis, 81 had sequential CXRs beginning day 7 since ARDS diagnosis to death or ICU discharge. In addition, and within the same time frame, fifty patients underwent a thoracic CT scan. Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of these patients. Patients with COVID-19-induced ARDS (n = 24, 71%) presented with a higher incidence of fibrotic-like changes when compared to those with non-COVID-19-induced ARDS (n = 2, 12%) (P = .001). All patients with COVID-19 and fibrotic-like changes also presented with an organizing pneumonia pattern in thoracic CT scans. With respect to assessments of CT scan features, agreement between the thoracic radiologist and pulmonologist was 0.64; regarding assessments of CXRs, agreement between pulmonologists was 0.73.

Table 2 and Supplementary Table 1 show the characteristics of patients with COVID-19-induced ARDS, presenting with or without fibrotic-like changes. Those patients who later developed fibrotic-like changes or an extensive manifestation of these changes had higher dead space (ventilatory ratio) on day 3 since the ARDS diagnosis. In addition, we more frequently identified ventilation with higher tidal volume and positive end-inspiratory pressure upon ARDS diagnosis in patients who later presented with fibrotic-like changes or its extensive manifestation, respectively. Likewise, administering mechanical ventilation with a higher tidal volume and driving pressure on day 3 since ARDS diagnosis was associated with the development of fibrotic-like changes and the extensive manifestation of such changes thereafter.

Clinical outcomes from COVID-19 and non-COVID-19-induced ARDS according to the presence or absence of fibrotic-like changes are shown in Supplementary Tables 2 and 3, as well as Supplementary Fig. 2.

The main findings of this study are the following: first, patients with COVID-19-induced ARDS more frequently presented with fibrotic-like changes and an organizing pneumonia pattern than those with non-COVID-19-induced ARDS. Second, higher dead space ventilation (i.e., ventilatory ratio), tidal volume, end-inspiratory pressure and driving pressure during the early course

of ARDS were associated with the development of fibrotic-like changes in patients with COVID-19-induced ARDS. Finally, the manifestation of fibrotic-like changes in its extensive form occurred in 36% of patients, being associated with longer mechanical ventilation and ICU length of stay.

Pulmonary fibrotic-like changes are a radiological manifestation of a defective healing process of the lung, which is related to higher mortality.^{12,13} As in ARDS caused by other risk factors, exudative or fibroproliferative DAD is already known to be the main histological pattern in COVID-19-induced ARDS.¹⁴ In our study, we identified an organizing pneumonia pattern in all patients with COVID-19 who also presented with fibrotic-like changes. The fact that DAD can have regions with organizing pneumonia or acute fibrinous organizing pneumonia has been well-established.¹⁴ However, it remains unknown as to whether COVID-19-induced ARDS includes larger lung areas of these two histological patterns (organizing pneumonia or acute fibrinous organizing pneumonia). Our findings raise concerns about whether SARS-CoV-2 more frequently elicits a transition from inflammation to an organizing process. Further, our findings invite the consideration of whether steroids would confer a benefit even if DAD is present as well.

We found that, during the early course of ARDS, several variables related to VILI (i.e., tidal volume, positive end-inspiratory pressure and driving pressure) were associated with the development of fibrotic-like changes. Interestingly, this association was identified even when all of these parameters were within the range that is currently believed to be protective.

The degree of impairment in oxygenation at days 1 and 3 since ARDS diagnosis was not related to the development of fibrotic-like changes. Conversely, on day 3, higher dead space ventilation was found in patients who developed extensive and non-extensive fibrotic-like changes. In comparison to oxygenation, dead space ventilation is a better marker of lung inhomogeneities and is strongly related to a higher mortality risk.¹⁵

This study has several limitations. First, due to the observational design of the study, there was no specific protocol to perform CT scans. A selection bias may therefore have overestimated the

presence of fibrotic-like changes in COVID-19-induced ARDS. Indeed, patients with COVID-19 underwent more thoracic CT scans and at a different time point than those without COVID-19. Second, as a result of the low sample size of patients with available CT scans, a large type II error may have occurred. Third, organizing pneumonia is a pathological diagnosis, and information provided by CT scans should be interpreted with caution.

Ethics Approval and Consent to Participate

The study was approved by the Institution's Internal Review Board (HCB/2018/0231)

Consent for Publication

Informed written consent was obtained from the patients for publication of this article.

Availability of Data and Material

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Funding

Supported by the Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias-Ciberes (CB 06/06/0028), which is an initiative of Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), the Fondo de Investigación en Salud (FIS)-ISCIII (PI18/00974), the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR; 2017/537), the August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Suport Grups de Recerca (SGR), BIOCAT (COVID-19), and CIBERESUCICOVID (ISCIII COV20/00110). E.B. is the recipient of a predoctoral grant from ISCIII (Rio Hortega; b) and a predoctoral grant from the Catalan Society of Pneumology (2019). A.T. has been awarded with the Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA) Academy Award.

Authors' Contribution

A.T. had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis. E.B., A.M., and A.T. provided the concept and design. All authors contributed to acquisition. E.B., A.M., A.T., A.C., M.F., L.B., R.M., R.L., C.F., L.F.-B., N.A., J.R.B., T.L., E.S., D.T., A.S. E.B., A.M., and A.T. drafted the manuscript. E.B. and A.M. provided statistical analysis. All authors contributed to the critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Conflict of Interest

I declare no competing interests.

Acknowledgements

We would like to thank Anthony Armenta for providing medical editing assistance for the article at hand.

Appendix A. COVID Clinic Critical Care Group

A. Almuedo, R. Andrea, J.R. Alonso, F. Aziz, X. Borrat, O. Bassegoda, E. Bragulat, I. Carmona, M. Castellà, O. De Diego, M. Farrero, J. Fernández, S. Fernández, M. Forga, E. Guasch, M. Hernández-Tejero, A. Jacas, P. Leyes, J. A. Martínez, G. Martínez-Palli, M. Matute, J. Mercadal, G. Muñoz, J. Muñoz, R. Navarro, J. Ortiz,

J. Ossorio, E. Poch, M. Pujol, E. Quintana, E. Reverter, J. Rosselló, I. Rovira, P. Ruiz, S. Schneider, O. Sibila, D. Soy, A. Téllez, and X. Urrea.

Appendix B. Supplementary Data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.arbres.2021.05.023](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.05.023).

References

- Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; S2213–2600(20)30370-2.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region Italy. *JAMA*. 2020;323:1574–81.
- Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLOS ONE*. 2020; 15:e0235458.
- Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:485–9.
- Thille W, Esteban A, Fernández-Segoviano A, Rodríguez P, Aramburu JM, Vargas-Erázuriz JA, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med*. 2013;1:395–401.
- Martin C, Papazian I, Payan J, Saux MJ, Gouin PF. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1995;107:196–200.
- Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, Patel SS, Bussell JB, Mostyka M, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol*. 2020;33:2156–68.
- Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Gochuico B, Travis WD. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1064–70.
- Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;28:422–46.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526–33.
- Han A, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia A, Yuan M, et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology*. 2021;203153.
- Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics*. 2013;33:1951–75.
- Ichikado K, Muranaka H, Gushima Y, Kotani T, Nader HM, Fujimoto K, et al. Fibroproliferative changes on high-resolution CT in the acute respiratory distress syndrome predict mortality and ventilator dependency: a prospective observational cohort study. *BMJ Open*. 2012;2:e000545.
- Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, et al. Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza. A systematic review. *Chest*. 2021;159:73–84.
- Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:149–58.

Enric Barbata^{a,b,c,d,e}, Mariana Benegas^f, Marcelo Sánchez^f, Anna Motos^{b,c,e}, Miquel Ferrer^{a,b,c,e}, Adrián Ceccato^{b,c,d,e}, Rubén Lopez^{b,c,e}, Leticia Bueno^{b,c,e}, Ricard Mellado-Artigas^g, Carlos Ferrando^g, Laia Fernández-Barat^{b,c,e}, Nuria Albacar^{a,e}, Joan Ramon Badia^{a,c,e}, Teresa López^h, Elena Sandovalⁱ, David Toapanta^j, Pedro Castro^{b,e,k}, Alex Soriano^l, Antoni Torres^{a,b,c,e,m}, The COVID Clinic Critical Care Group^o

^a Pulmonology and Respiratory Intensive Care Unit. Respiratory Institute, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain

^b Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain

^c Centro de Investigación Biomédica en Red–Enfermedades Respiratorias, Spain

^d Intensive Care Unit, Sagrat Cor University Hospital, Barcelona, Spain

^e University of Barcelona, Barcelona, Spain

^f Radiology Department, Centre de Diagnòstic per la Imatge Clínic, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain

[§] Anesthesiology and Surgical Intensive Care Unit, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain

^h Cardiac Intensive Care Unit, Cardiology, Cardiovascular Institute, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain

ⁱ Cardiac Surgery Intensive Care Unit, Cardiovascular Institute, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain

^j Liver Intensive Care Unit, Metabolic and Digestive Disease Institute, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain

^k Medical Intensive Care Unit, Internal Medicine and Dermatology Institute, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain

^l Infectious Diseases Department, Internal Medicine and Dermatology Institute, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: atorres@clinic.cat (A. Torres).

◊ A list of the researchers participating in The COVID Clinic Critical Care Group is provided in [Appendix A](#).

