



Revista de PATOLOGÍA RESPIRATORIA

Vol. 28 • N.º 3 • Julio-Septiembre 2025

ISSN: 1576-9895
e-ISSN: 2173-920X

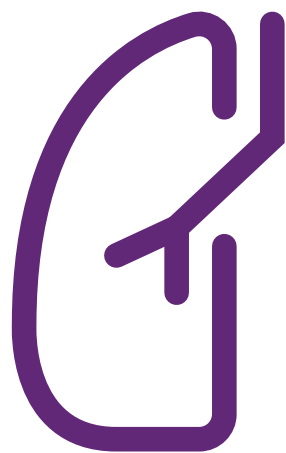
www.revistadepatologiarrespiratoria.org

Indexada en / Indexed in: DOAJ, Scopus, ME, IBECs, Bibliovigilance

Órgano oficial de:



PERMANER
www.permanyer.com



Revista de PATOLOGÍA RESPIRATORIA



ISSN: 1576-9895
e-ISSN: 2173-920X

Indexada en / Indexed in:
DOAJ, Scopus, ME,
IBCS, Bibliovigilance

Vol. 28 • N.º 3 • Julio-Septiembre 2025

www.revistadepatologiarespiratoria.org

COMITÉ EDITORIAL

Junta Directiva de Neumomadrid

Presidente

Belén López-Muñoz Ballesteros

Vicepresidente Neumólogo

Celia Pinedo Sierra

Vicepresidente Cirujano Torácico

Regulo José Ávila Martínez

Secretaría

Cristina López García-Gallo

Tesorera

Layla Diab Cáceres

Vocal Congresos

Gema Sánchez Muñoz

Vocal Comité Científico

Laura Bravo Quiroga

Vocal Grupos De Trabajo

Raúl Galera Martínez

Vocal Pediatría

Sara Bellón Alonso

Vocal M.I.R.

Julia Dorta Díez de la Lastra

Expresidenta En Ejercicio

Francisco Javier García Pérez

Comité Editorial

Editor Jefe

Raúl Moreno Zabaleta
Hospital Universitario Infanta Sofía,
Madrid, España

Editores Asociados

Paola Benedetti
Hospital General Universitario Gregorio Marañón,
Madrid, España

Mariara Calderón Alcalá
Hospital Universitario Infanta Leonor,
Madrid, España

Layla Diab Cáceres
Hospital Universitario 12 de Octubre,
Madrid, España

Elena García Castillo
Hospital Universitario de la Princesa,
Madrid, España

Daniel López Padilla
Hospital Universitario Infanta Sofía,
Madrid, España

Pilar Resano Barrio
Hospital General Universitario de Guadalajara,
Guadalajara, España

Laura Rodríguez Torres
Hospital Central de la Defensa,
Madrid, España

Leonardo Saldaña Pérez
Hospital Universitario de Getafe,
Madrid, España

Ester Zamarrón De Lucas
Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España

Comité Asesor

José Luis Álvarez-Sala Walther
Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Madrid, España
Rodolfo Álvarez-Sala Walther
Hospital Universitario La Paz, Madrid, España
Julio Ancochea Bermúdez
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España
Aurelio Arnedillo Muñoz
Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España
Javier Aspa Marco
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España
Esther Barreiro Portela
Hospital del Mar-IMIM, Parque de Salud Mar, Barcelona, España

Francisco García Río
Hospital Universitario La Paz, Madrid, España
Raúl Godoy Mayoral
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete,
Albacete, España
José Luis Izquierdo Alonso
Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España
Germán Peces-Barba Romero
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España
Luis Puente Maestú
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Yat Wah Pun Tam
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España
María Ángels Ruiz Cobos
Hospital Universitario del Henares, Coslada, España
Andrés Varela de Ugarte
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España
Carlos Villasante Fernández Montés
Hospital Universitario La Paz, Madrid, España
Victoria Villena Garrido
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España
Aurelio Wangüemert Pérez
Hospital San Juan de Dios, Tenerife, España

Consejo Editorial Internacional

Peter J. Barnes
Hospital Royal Brompton, Londres, Reino Unido
Jean Deslauriers
Hospital Laval, Sainte-Foy, Quebec, Canadá
Karl Lagerström
Smokers Information Center, Helsingborg, Suecia
Stephen Holgate
Universidad de Manchester, Southampton, Reino Unido
Manel Jordana
Instituto de Investigación de Inmunología,
Universidad de McMaster, Hamilton, Canadá

David S. Wilson
Hospital Columbus, Indiana, EE. UU.
Roger Yusen
Hospital Barnes-Jewish, St Louis, EE. UU.
Antonio Anzueto
South Texas Veterans Health Care System,
San Antonio, Texas, EE. UU.
Paolo Navalesi
Universidad de Padova, Padova, Italia
Joao Carlos Winck
Universidad de Oporto, Oporto, Portugal

Harikishan Gonugutla
Yashoda Hospital, Secunderabad, India
David Gosal
MU Women's and Children's Hospital, Columbia, USA
Guillermo Montes
Hospital Ángeles de Morelia y Corporativo NeumoZone,
Michoacán, México
Gustavo Enrique Zabert
ALAT, Neuquén, Argentina
Jesús González Bermejo
Grupo Hospitalario Pitié-Salpêtrière Charles Foix,
Universidad de la Sorbona, París, Francia

Secretaría Técnica de Neumomadrid

Sonsoles Hernández Ayuso
Madrid, España

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<https://publisher.RPR.permanyer.com>



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

Permalyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permalyer@permalyer.com

ISSN: 1576-9895
e-ISSN: 2173-920X
Ref.: 10960AMAD253



www.permanyer.com

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Revista de Patología Respiratoria es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons*
CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2025 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permalyer.

El apagón eléctrico y los pacientes respiratorios domiciliarios: una llamada a la resiliencia del sistema sanitario

Power outage and home respiratory patients: a call for healthcare system resilience

Miguel Jiménez-Gómez

Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

La prescripción de terapias respiratorias domiciliarias, como la oxigenoterapia continua domiciliaria o ventilación mecánica, está en constante aumento. Su beneficio en términos de control de síntomas, reducción de hospitalizaciones y mejoría de la calidad de vida está bien establecido¹. Sin embargo, su correcto funcionamiento requiere una coordinación precisa entre cuatro actores clave: el médico prescriptor, el paciente, la empresa de terapias respiratorias y la administración sanitaria².

El apagón eléctrico generalizado del 28 de abril de 2025 que afectó a la península ibérica puso en evidencia la fragilidad de esta cadena asistencial. Durante horas, miles de pacientes vieron comprometida la continuidad de su soporte domiciliario³. Muchos se vieron obligados a desplazarse, de manera no planificada, a centros sanitarios con generadores de emergencia, con el consiguiente riesgo. El sistema de monitorización de la mortalidad en España objetivó, en las 72 horas posteriores al apagón, un exceso de 147 muertes (IC 95%: 35-330), aunque la metodología no permite atribuir de forma directa estos excesos a causas específicas⁴. Este episodio no debe interpretarse como una anécdota, sino como un escenario real de vulnerabilidad sanitaria que puede repetirse. Episodios de similares características se han documentado recientemente

en otros países europeos, como en la República Checa⁵.

Más que un fallo puntual, estos acontecimientos deben ser vistos como una oportunidad para mejorar. Existen medidas concretas que deben implementarse en distintos niveles:

- Identificación y registro de pacientes dependientes del soporte respiratorio. Resulta esencial disponer de un registro actualizado, elaborado de forma conjunta entre los médicos prescriptores, que garantice la adecuación de la indicación inicial y su reevaluación periódica, y las empresas de terapias respiratorias⁶. Este registro debería estar integrado con las compañías eléctricas y servicios de emergencia, de manera que se facilite la priorización en reestablecer el suministro en los domicilios críticos o, en su defecto, la movilización de recursos de apoyo.
- Adecuada prescripción y revisión sistemática de los planes de contingencia. Las empresas proveedoras deben verificar que cada paciente con soporte respiratorio continuo dispone de los recursos de respaldo mínimos: botellas portátiles (con una autonomía de al menos tres horas) en quienes utilizan concentradores de oxígeno y ventiladores con baterías internas de 6 a 8 horas y un equipo

***Correspondencia:**

Miguel Jiménez-Gómez

E-mail: migueljimenezgomez@gmail.com

Recibido: 09-08-2025

Aceptado: 29-08-2025

DOI: 10.24875/RPR.M25000024

Disponible en internet: 07-10-2025

Rev Pat Resp. 2025;28(3):137-138

www.revistadepatologiarrespiratoria.org

1576-9895 / © 2025 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

- de repuesto en los pacientes con ventilación mecánica; en casos seleccionados puede añadirse una batería auxiliar². De cara al futuro se están explorando estrategias innovadoras que aporten mayor resiliencia en situaciones de crisis energéticas. Entre ellas destacan los sistemas de almacenamiento de oxígeno a baja presión, capaces de acumular el excedente producido por concentradores y liberarlo durante los cortes eléctricos⁷.
- Educación del paciente y familiares. La tecnología solo resulta verdaderamente útil cuando el usuario y su entorno conocen su funcionamiento y disponen de estrategias claras para afrontar situaciones de crisis. En este ámbito, las empresas de terapias respiratorias, por su proximidad al paciente, su accesibilidad, su conocimiento del entorno familiar y la alta cualificación de sus profesionales, representan un aliado esencial en la formación y acompañamiento de los pacientes². Los programas educativos deben abarcar no solo el manejo adecuado de los dispositivos, sino también planes de actuación específicos ante un corte eléctrico, comprendidos tanto por el paciente como por sus familiares: desde el contacto inmediato con los servicios de emergencia hasta la identificación del punto de soporte más cercano al que puedan acudir con seguridad.
 - Protocolos hospitalarios específicos. Los hospitales deben estar preparados para acoger, de forma organizada, a pacientes domiciliarios dependientes de terapias respiratorias. Para ello resulta esencial disponer de espacios flexibles y rápidamente adaptables, que permitan la conexión directa al oxígeno centralizado (incluyendo la posibilidad de utilizar caudalímetros dobles) o el acceso a la red eléctrica para recargar sus propios dispositivos. Aunque la mayoría de los pacientes no requieren una valoración médica inmediata y estructurada, puede ser útil establecer un triaje inicial en función de los requerimientos que permita organizar la asistencia según la gravedad clínica. Además, debe preverse que un porcentaje de pacientes, aunque reducido, puede presentar una descompensación de su afección respiratoria que haga necesario su ingreso hospitalario posterior⁸.
 - Coordinación multisectorial. Este tipo de contingencias requiere una estrecha y efectiva colaboración entre salud pública, compañías eléctricas, protección civil y empresas de terapias. El objetivo no debe limitarse a garantizar la asistencia individual, sino a reforzar la resiliencia del sistema sanitario frente a crisis que, aunque externas al ámbito clínico, tienen un impacto en la supervivencia de pacientes vulnerables. Además, debe reconocerse que, incluso con planes de contingencia establecidos², factores externos como la saturación de vías de acceso pueden dificultar la llegada de los equipos de soporte. Este hecho refuerza la necesidad de una planificación anticipada, integrada y coordinada entre todos los actores implicados.
- El apagón de abril actuó como una prueba de resistencia nuestro sistema. Puso en evidencia fortalezas (como la capacidad de respuesta rápida de las empresas de terapias respiratorias, los equipos de emergencia y los hospitales), pero también debilidades críticas, en particular la falta de visibilidad de los pacientes electrodependientes en la planificación de emergencias. Afrontar con éxito futuras crisis sanitarias exige anticipación, coordinación y resiliencia en todos los niveles del sistema sanitario.

Referencias

1. Melloni B, Mounier L, Laaban JP, Chambellan A, Foret D, Muir JF. Home-based care evolution in chronic respiratory failure between 2001 and 2015 (Antadir Federation Observatory). *Respiration*. 2018;96:446-54.
2. Marcos PJ, Fernández Villar A, Márquez Martín E, Ramírez Prieto MT, Cano Pumarega I. Terapias respiratorias domiciliarias: documento técnico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) de apoyo institucional a la toma de decisiones. *Open Respir Arch*. 2024;6:100318.
3. García Rada A. Spanish hospitals show resilience amid crippling nationwide power outage. *BMJ*. 2025;389:r867.
4. García-García D, León-Gómez I, Pérez-Marín L, Gómez-Barroso D. Exploring all-cause mortality surveillance during the Iberian Peninsula power outage, Spain, 28 April 2025. *Euro Surveill*. 2025;30:2500405.
5. Carneri S. Czech Republic power blackout reveals fragility of national infrastructure [Internet]. *EuroWeekly News*; 2025[citado 26 ago 2025]. Disponible en: <https://euroweeklynnews.com/2025/07/04/czech-republic-power-blackout-reveals-fragility-of-national-infrastructure/>
6. Christian MD, Devereaux AV, Dichter JR, Robinson L, Kissoon N. Introduction and executive summary: Care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST Consensus Statement. *Chest*. 2014;146:8S-34S.
7. Calderon R, Morgan MC, Kuiper M, Nambuya H, Wangwe N, Somoskovi A, et al. Assessment of a storage system to deliver uninterrupted therapeutic oxygen during power outages in resource-limited settings. *PLoS One*. 2019;14:e0211027.
8. Zhang W, Sheridan SC, Birkhead GS, Croft DP, Brotzge JA, Justino JG, et al. Power outage: an ignored risk factor for COPD exacerbations. *Chest*. 2020;158:2346-57.

Impacto de la enfermedad pulmonar en la supervivencia a corto plazo de pacientes hospitalizados con insuficiencia renal aguda

Impact of lung disease on short-term survival in hospitalized patients with acute renal failure

Alberto Guevara-Tirado 

Facultad de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

Resumen

Antecedentes: La insuficiencia renal aguda (IRA) es una condición grave con alta morbimortalidad. Las enfermedades pulmonares (EP) pueden influir en su evolución debido a mecanismos fisiopatológicos comunes, pero la evidencia sobre su impacto en la supervivencia a corto plazo sigue siendo limitada. **Objetivo:** Evaluar la influencia de la EP en la supervivencia a corto plazo de pacientes hospitalizados con IRA. **Material y método:** Estudio de cohorte retrospectiva de 5060 pacientes con IRA, comparando aquellos con EP no especificada ($n = 1538$) y sin EP ($n = 3522$). Se analizó la supervivencia a 14 días mediante Kaplan-Meier y regresión de Cox. Se incluyeron variables clínicas y de laboratorio. **Resultados:** La supervivencia media fue menor en los pacientes con EP (11,24 días) que en aquellos sin EP (13,47 días) ($p = 0,003$). La EP aumentó el riesgo de muerte un 31,4% (HR: 1,314; IC 95%: 1,076-1,606; $p = 0,008$). Variables como el anión gap (HR: 1,083; $p < 0,001$), el nitrógeno ureico en sangre (HR: 1,012; $p < 0,001$) y el potasio sérico (HR: 1,497; $p < 0,001$) se asociaron a mayor mortalidad. La saturación de oxígeno (HR: 0,981; $p < 0,001$) y la temperatura (HR: 0,899; $p < 0,001$) mostraron efectos protectores. **Conclusiones:** La EP es un factor de riesgo en la supervivencia a corto plazo de pacientes con IRA. Se sugiere que su monitoreo y manejo oportuno podrían mejorar los desenlaces clínicos.

Palabras clave: Enfermedades pulmonares. Lesión renal aguda. Mortalidad hospitalaria. Supervivencia. Epidemiología clínica.

Abstract

Background: Acute kidney injury (AKI) is a severe condition with high morbidity and mortality. Pulmonary diseases (PD) may influence its progression due to shared pathophysiological mechanisms, but evidence regarding their impact on short-term survival remains limited. **Objective:** To evaluate the influence of PD on short-term survival in hospitalized patients with AKI. **Material and method:** A retrospective cohort study was conducted on 5060 AKI patients, comparing those with unspecified PD ($n = 1538$) and those without PD ($n = 3522$). Survival at 14 days was analyzed using Kaplan-Meier and Cox regression. Clinical and laboratory variables were included. **Results:** The median survival was lower in patients with PD (11.24 days) compared to those without PD (13.47 days) ($p = 0.003$). PD increased the risk of death by 31.4% (HR: 1.314; 95% CI: 1.076-1.606; $p = 0.008$). Variables associated with higher mortality included anion gap (HR: 1.083; $p < 0.001$), blood urea nitrogen (HR: 1.012; $p < 0.001$), and serum potassium (HR: 1.497; $p < 0.001$). Oxygen saturation (HR: 0.981; $p < 0.001$) and temperature (HR: 0.899; $p < 0.001$) showed protective effects. **Conclusions:** PD is a risk factor for short-term survival in AKI patients. It is suggested that timely monitoring and management could improve clinical outcomes.

Keywords: Pulmonary diseases. Acute kidney injury. Hospital mortality. Survivorship. Clinical epidemiology.

Correspondencia:

Alberto Guevara-Tirado
E-mail: albertoguevara1986@gmail.com

Fecha de recepción: 01-03-2025
Fecha de aceptación: 30-06-2025
DOI: 10.24875/RPR.25000008

Disponible en internet: 18-07-2025

Rev Pat Resp. 2025;28(3):139-148

www.revistadepatologiarrespiratoria.org

1576-9895 / © 2025 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una afección caracterizada por la pérdida abrupta de la función renal, con consecuencias potencialmente devastadoras en pacientes hospitalizados¹. Su incidencia ha ido en aumento debido al envejecimiento de la población, la mayor prevalencia de enfermedades crónicas y el uso de procedimientos invasivos que pueden comprometer la función renal². La IRA se asocia con un incremento significativo en la morbilidad hospitalaria, prolongación de la estancia hospitalaria y mayor riesgo de progresión a enfermedad renal crónica en quienes sobreviven al episodio agudo³. A pesar de los avances en el soporte renal y el manejo hemodinámico, la tasa de mortalidad sigue siendo elevada, especialmente en las primeras 2 semanas de hospitalización⁴, periodo crítico en el que los desenlaces adversos pueden determinar la evolución clínica del paciente.

En este contexto, la interacción de la función pulmonar y la enfermedad renal aguda puede ser objeto de interés en la literatura médica. Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos que vinculan ambas condiciones, desde alteraciones hemodinámicas hasta respuestas inflamatorias sistémicas y disfunción endotelial^{5,6}. En particular, la enfermedad pulmonar (EP) ha sido identificada como un posible factor que influye en la evolución clínica de pacientes con afecciones renales, sobre todo en el contexto de enfermedad renal crónica⁷. En este sentido, la disfunción pulmonar puede precipitar o agravar el daño renal a través de la hipoxia crónica, el aumento del estrés oxidativo y la liberación de citocinas proinflamatorias⁸, lo que a su vez contribuye a la disfunción multiorgánica y a un peor pronóstico en el corto plazo.

Si bien se ha documentado que la insuficiencia respiratoria aguda y las EP crónicas pueden incrementar la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica⁹, la evidencia sobre su impacto en la IRA sigue siendo limitada. La hipoxia prolongada en pacientes con EP puede inducir alteraciones metabólicas y hemodinámicas que comprometen la perfusión renal, exacerbando la disfunción tubular y el desequilibrio ácido-base¹⁰. Además, la inflamación sistémica presente en muchas EP, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la neumonía, podría amplificar la respuesta inflamatoria en la IRA, favoreciendo el deterioro clínico y aumentando la mortalidad en los primeros días de hospitalización.

Desde el punto de vista clínico, la coexistencia de EP en pacientes con IRA plantea retos importantes en

el manejo hospitalario. La presencia de hipoxemia, alteraciones en la mecánica ventilatoria y disfunción en la eliminación de dióxido de carbono pueden dificultar la optimización del estado metabólico y hemodinámico de estos pacientes, aumentando su vulnerabilidad a complicaciones cardiovasculares y disfunción multiorgánica en el corto plazo. Identificar a la EP como un factor pronóstico en la evolución de la IRA podría permitir una mejor estratificación del riesgo, facilitando la implementación de estrategias terapéuticas dirigidas, como un monitoreo más intensivo de la oxigenación, la optimización del soporte ventilatorio y la prevención de complicaciones metabólicas y cardiovasculares en las primeras 2 semanas de hospitalización, cuando el riesgo de mortalidad es mayor.

Dado que los estudios previos han centrado su atención en poblaciones con enfermedad renal crónica o insuficiencia respiratoria aguda sin abordar específicamente la interacción de la EP y la IRA, resulta fundamental profundizar en esta relación para mejorar el manejo clínico. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar la influencia de la EP en la supervivencia a corto plazo de pacientes hospitalizados con IRA, utilizando modelos de análisis de supervivencia y regresión multivariable. Al aportar nueva evidencia sobre la interacción de ambas condiciones, se espera contribuir a la identificación de estrategias terapéuticas que optimicen el pronóstico de estos pacientes y reduzcan la mortalidad dentro de los primeros 14 días de hospitalización.

Método

Diseño y población

Estudio observacional de cohorte retrospectiva, procedente de una base de datos secundaria derivada de un proyecto de ciencia de datos intervencionista con un enfoque en el uso de técnicas avanzadas de procesamiento de datos y aprendizaje automático para optimizar la atención médica, con el objetivo de predecir el riesgo de enfermedad renal aguda y evaluar la eficacia de intervenciones dirigidas para mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes hospitalizados¹¹, llevado a cabo en 2023. La población de estudio incluyó pacientes hospitalizados con diagnóstico de IRA registrados en la base de datos.

La población total de la base de datos era de 5060 pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de IRA, definido según los criterios de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (incremento

$\geq 50\%$ en la creatinina en 7 días o aumento de 0,3 mg/dl en 48 horas)⁹. Para este análisis se seleccionaron intencionalmente los pacientes que además de IRA tuvieron como comorbilidad principal EP ($n = 1538$) y aquellos que tuvieron otra comorbilidad no pulmonar ($n = 3522$). Posteriormente se analizó el seguimiento de 14 días posteriores a la hospitalización para evaluar la mortalidad. La variable principal de desenlace fue la supervivencia en este periodo, la cual se analizó mediante métodos de análisis de supervivencia.

Este estudio se llevó a cabo siguiendo las directrices de la guía RECORD (*Reporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data*)¹², asegurando la transparencia y el rigor en el manejo de datos observacionales obtenidos de manera rutinaria.

Variables y mediciones

La variable dependiente fue la presencia o ausencia de EP crónica, identificada mediante el sistema de comorbilidad de Elixhauser. Aunque la base no especifica diagnósticos individuales, este sistema agrupa condiciones respiratorias como EPOC, asma persistente, bronquiectasias, fibrosis pulmonar y otras enfermedades intersticiales, codificadas según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a edición. A pesar de su diversidad etiológica, estas afecciones comparten una fisiopatología común: limitación crónica del flujo aéreo, inflamación persistente y daño estructural pulmonar, que generan hipoxemia sostenida y mayor susceptibilidad a eventos clínicos agudos. Dados su impacto clínico y su frecuencia en poblaciones hospitalarias, estas enfermedades se integran en modelos de riesgo, como Elixhauser, para facilitar el ajuste multivariado.

Puesto que la variable se codificó de forma dicotómica y no se contó con una desagregación específica de los subtipos pulmonares, se realizó una estimación proporcional de su distribución utilizando literatura hospitalaria de los Estados Unidos de América, incluyendo estudios basados en el sistema Veterans Affairs (VA), el National Inpatient Sample (NIS) y cohortes de pacientes hospitalizados por IRA¹³⁻¹⁴. Esta aproximación tuvo un carácter descriptivo y contextual, sin uso en análisis multivariados, y se incluyó con el objetivo de enriquecer la interpretación clínica del grupo analizado y responder a observaciones metodológicas sobre la caracterización diagnóstica.

El estudio también registró diversas variables clínicas, bioquímicas y hemodinámicas obtenidas en el momento de la hospitalización, como la duración de la estancia hospitalaria en días. Entre las variables bioquímicas, se midieron el anión gap (mEq/l), el bicarbonato (mEq/l), el nitrógeno ureico en sangre (BUN, mg/dl), el cloruro (mEq/l), la tasa de filtrado glomerular (ml/min/1,73 m²), la hemoglobina (g/dl), las plaquetas ($10^3/\mu\text{l}$), el potasio (mEq/l), el sodio (mEq/l) y los leucocitos ($10^3/\mu\text{l}$). Las variables hemodinámicas incluyeron la presión arterial sistólica y diastólica (mmHg), la frecuencia cardíaca (latidos por minuto), la frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto), la saturación de oxígeno (%) y la temperatura corporal (°F). Todas las mediciones se obtuvieron de los registros clínicos electrónicos y fueron validadas por el equipo de salud tratante.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico integral empleando métodos descriptivos e inferenciales para evaluar la relación entre variables clínicas y de laboratorio con la supervivencia de pacientes hospitalizados por IRA. En la fase descriptiva se calcularon medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar y rangos) para caracterizar la población de estudio. Se describieron los valores mínimos y máximos, y la distribución, de las variables consideradas en el análisis.

Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier con el objetivo de estimar y visualizar la probabilidad acumulada de supervivencia a lo largo del tiempo. Se compararon las curvas de supervivencia entre pacientes con y sin EP mediante la prueba de Log-Rank (Mantel-Cox), evaluando la significación estadística de las diferencias observadas.

Posteriormente, se ajustó un modelo de regresión de Cox con el propósito de identificar los factores asociados al riesgo de mortalidad dentro de los primeros 14 días de hospitalización. En la selección de variables se consideraron criterios fisiopatológicos y evidencia previa sobre su relevancia en la IRA. Se estimaron los coeficientes de regresión, las *hazard ratios* (HR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%) y los valores de p para determinar la significación estadística de cada variable.

Es importante señalar que el modelo de regresión de Cox fue estratificado por la edad (≥ 60 años y < 60 años) para evitar la violación del supuesto de

Tabla 1. Distribución estimada de enfermedades pulmonares en pacientes hospitalizados por insuficiencia renal aguda (n = 1538)

Tipo de enfermedad pulmonar	Frecuencia estimada	Porcentaje
EPOC (bronquitis crónica, enfisema, mixto)	1011	65,7
Asma persistente (moderada/grave)	200	13
Fibrosis pulmonar/enfermedad pulmonar intersticial	108	7
Bronquiectasias	77	5
Neumoconiosis/exposición ocupacional	15	1
Otras enfermedades pulmonares crónicas inespecíficas	127	8,3
Total	1538	100

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Nota: distribución estimada con fines descriptivos. La base de datos original codificó la enfermedad pulmonar como una variable dicotómica mediante el sistema de comorbilidad de Elixhauser. Los valores fueron inferidos a partir del sistema Elixhauser, literatura especializada y datos hospitalarios para contextualizar clínicamente la población estudiada. Esta clasificación no se utilizó en análisis estadísticos.

proporcionalidad de riesgos, ya que la relación entre el riesgo de mortalidad y la edad podría variar entre los diferentes grupos etarios. Esta estratificación permitió controlar este efecto y mejorar la validez de los resultados obtenidos en el análisis. El ajuste del modelo fue evaluado mediante la prueba de razón de verosimilitud (−2LL) y el estadístico χ^2 global, valorando su capacidad explicativa respecto a la variabilidad en la supervivencia de los pacientes.

En ambos análisis de supervivencia, los pacientes que no experimentaron el evento de interés durante el periodo de seguimiento fueron considerados «censurados». La censura ocurrió si el paciente fue dado de alta, no presentó el evento en el periodo de observación o el seguimiento fue interrumpido por cualquier otra razón. Se incluyó información de los pacientes censurados en los análisis de Kaplan-Meier y regresión de Cox, utilizando los métodos estándar para tratar la censura en los modelos de supervivencia.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con un *software* con capacidad para análisis de supervivencia y regresión multivariada (SPSS statistics 25™). Se estableció un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El autor ha almacenado la base de datos en el repositorio de acceso abierto Dryad (<https://datadryad.org/>) bajo la licencia Creative Commons (CC0), permitiendo su libre uso, distribución y reutilización sin restricciones. Para garantizar la privacidad de los participantes,

los datos han sido desidentificados y codificados numéricamente, cumpliendo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki para investigaciones en seres humanos. Este enfoque permite que la base de datos esté disponible para futuras investigaciones sin comprometer la confidencialidad de los sujetos. La base de datos puede consultarse en: <https://datadryad.org/stash/dataset/doi:10.5061/dryad.kh189327p#citations>.

Resultados

En la cohorte de pacientes con IRA que presentaban antecedentes de EP crónica se observó una predominancia clara de enfermedades respiratorias con obstrucción crónica al flujo aéreo, seguidas por condiciones inflamatorias persistentes y patologías pulmonares estructurales. Aunque la base de datos codificaba esta variable de forma agregada, se realizó una estimación proporcional que permitió distinguir patrones clínicamente plausibles, destacando un predominio de diagnósticos compatibles con EPOC, junto con una proporción menor de asma grave, enfermedades intersticiales, bronquiectasias y formas menos frecuentes de compromiso pulmonar. Esta aproximación inferencial respondió a la necesidad de caracterizar con mayor precisión el perfil respiratorio de los pacientes, facilitando una interpretación más robusta del impacto de la EP crónica en los desenlaces hospitalarios, sin emplear dicha desagregación en los análisis multivariados (Tabla 1).

Se presentaron los estadísticos descriptivos de las variables, las cuales fueron incluidas en el modelo de

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de las variables

Variable	Mínimo	Máximo	Media	DE
Días de hospitalización (días)	1	309,72	9,99	15,83
Anión gap (mEq/l)	-5,0	40,0	12,01	3,87
Bicarbonato (mEq/l)	5,00	48,00	23,42	4,92
BUN (mg/dl)	1	155	33,24	19,39
Cloruro (mEq/l)	78,0	162,0	102,35	6,22
TFG (ml/min/1,73 m ²)	7,43	202,22	63,49	30,21
Hemoglobina (g/dl)	4,70	21,30	10,77	2,43
Plaquetas (10 ³ /μl)	3	1236	227,33	115,40
Potasio (mEq/l)	2,30	7,80	4,23	0,62
Sodio (mEq/l)	111,0	173,0	137,74	5,30
Leucocitos (10 ³ /μl)	0,10	1106,00	11,32	17,23
PAS (mmHg)	50	262	120,57	22,25
PAD (mmHg)	0	137	67,74	13,04
Pulso (lat/min)	0,0	171,0	82,49	18,99
Frecuencia respiratoria (resp/min)	0,0	66,0	19,35	4,32
Saturación de oxígeno (%)	0,0	100,0	93,01	10,31
Temperatura (°F)	73,40	106,20	98,37	1,23

BUN: nitrógeno ureico en sangre; DE: desviación estándar; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TFG: tasa de filtrado glomerular.

regresión de Cox. Se mostraron los valores mínimos, máximos, media y desviación estándar de diversas variables clínicas y de laboratorio relevantes para el análisis. Entre estas, se incluyeron parámetros bioquímicos como el anión gap, el bicarbonato, el BUN, el cloruro, el potasio y el sodio, así como medidas hematológicas como la hemoglobina y los recuentos de plaquetas y de leucocitos. Además, se detallaron variables fisiológicas como la presión arterial sistólica y diastólica, el pulso, la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno y la temperatura corporal. Finalmente, se reportaron la tasa de filtrado glomerular como un indicador de la función renal y los días de hospitalización como una medida de la evolución clínica de los pacientes. Estos valores permitieron caracterizar la población analizada y evaluar su influencia en el desenlace del estudio (Tabla 2).

Se realizó un resumen del procesamiento de datos en el análisis de supervivencia mediante los métodos de Kaplan-Meier y regresión de Cox en pacientes hospitalizados con IRA. En el análisis de Kaplan-Meier, se mostró la distribución de eventos y censurados según

la presencia de EP. El 12,6% de los pacientes con EP fueron censurados, mientras que de aquellos sin la enfermedad lo fueron el 15,0%. En el análisis de regresión de Cox se incluyeron 4961 casos disponibles (98,0%), con un 10,4% de eventos y un 87,7% de casos censurados. Se identificaron 99 casos eliminados (2,0%), de los cuales 72 correspondieron a valores perdidos (1,4%) y 27 a censurados antes del evento más cercano (0,5%). La estratificación por edad mostró una mayor cantidad de eventos en pacientes de 60 años o más ($n = 412$) en comparación con los menores de 60 años ($n = 113$), lo que sugiere una posible mayor mortalidad en el grupo de más edad (Tabla 3). Los resultados del análisis de Kaplan-Meier muestran una diferencia significativa en la supervivencia a 14 días entre los pacientes con y sin EP. El tiempo medio de supervivencia fue menor en el grupo con EP (11,24 días; IC 95%: 10,26-12,22) en comparación con aquellos sin EP (13,47 días; IC 95%: 12,49-14,46). De manera similar, la mediana de supervivencia fue de 5,50 días (IC 95%: 5,11-5,89) en los pacientes con EP, mientras que en aquellos sin EP fue de 6,23 días (IC 95%: 5,89-6,57). Globalmente, la mediana de supervivencia en

Tabla 3. Resumen del procesamiento de datos en el análisis de supervivencia (Kaplan-Meier y regresión de Cox)

Resumen del procesamiento de datos del análisis de Kaplan-Meier				
Variable	Total (n)	Eventos (n)	Censurados (n)	Censurados (%)
Presencia de enfermedad pulmonar				
Sí	1531	1338	193	12,60
No	3516	2988	528	15
Total	5047	4326	721	14,30
Resumen del procesamiento de datos de la regresión de Cox				
Variable	n	%		
Casos disponibles	4961	98		
Eventos	525	10,40		
Censurados	4436	87,70		
Casos eliminados	99	2		
Valores perdidos	72	1,40		
Censurados antes del evento más cercano	27	0,50		
Estratificación por edad	Eventos (n)	Censurados (n)		
≥ 60 años	412	3241		
< 60 años	113	1195		
Total	525	4436		

La regresión de Cox se estratificó por edad (≥ 60 años).

toda la cohorte fue de 6,15 días (IC 95%: 5,87-6,42). En cuanto a la censura de datos, el 12,6% de los pacientes con EP no fallecieron dentro del periodo de seguimiento, mientras que en el grupo sin EP la proporción de pacientes censurados fue del 15,0%, lo que indica una mayor supervivencia en este grupo. La prueba Log-Rank (Mantel-Cox) mostró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de las curvas de supervivencia entre ambos grupos ($\chi^2 = 9,023$; $p = 0,003$), lo que sugiere que la presencia de EP se asocia con una menor supervivencia hospitalaria a corto plazo. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la EP como un factor de riesgo en pacientes hospitalizados con IRA, lo que podría tener implicaciones en la planificación del manejo clínico y el monitoreo intensivo de esta población (Tabla 4).

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier representó la evolución de los pacientes hospitalizados con IRA, diferenciados según la presencia o la ausencia de EP. Se observó una disminución más rápida en la probabilidad de supervivencia en aquellos con EP en comparación con los pacientes sin esta condición. A los 14 días de hospitalización, la proporción de supervivientes

fue menor en el grupo con EP, lo que sugirió una asociación entre esta comorbilidad y una mayor mortalidad hospitalaria. La prueba de Log-Rank mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambas curvas ($\chi^2 = 9,023$; $p = 0,003$), lo que indicó que la presencia de EP se asoció con una menor supervivencia a corto plazo (Fig. 1).

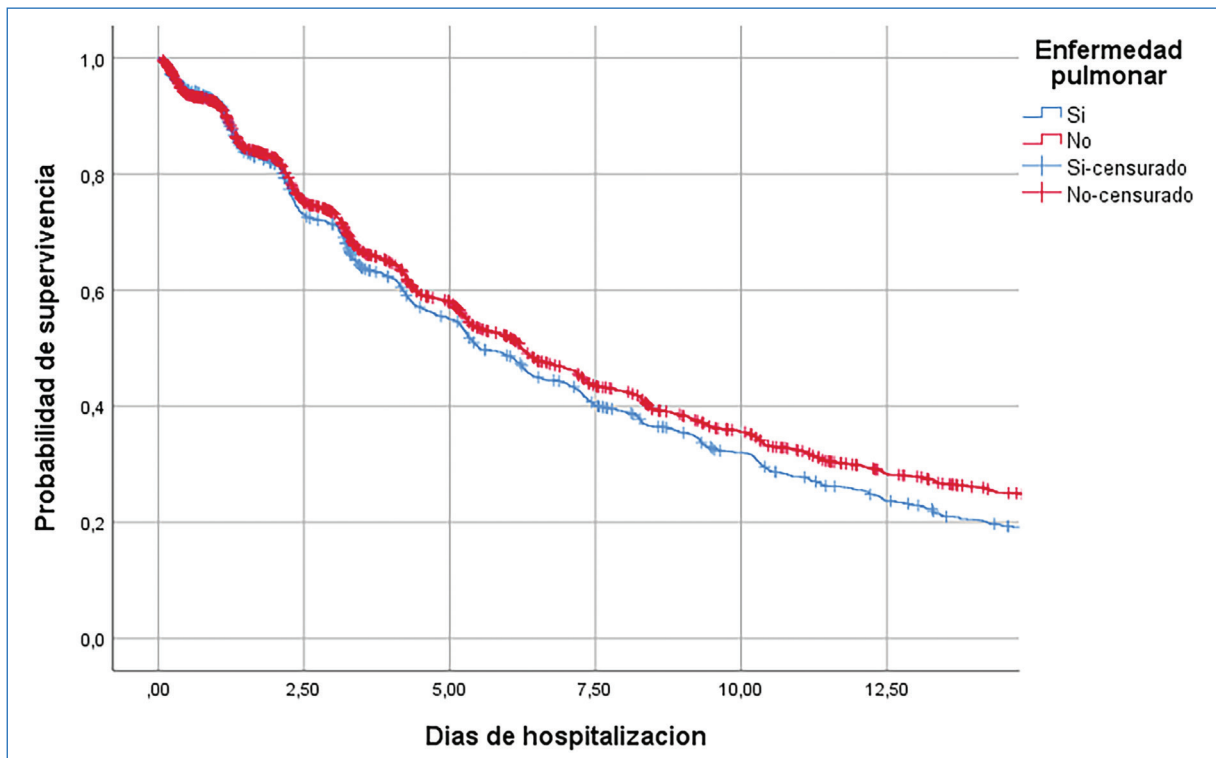
Los resultados del modelo de regresión de Cox muestran que la presencia de EP se asocia con un mayor riesgo de mortalidad a 14 días en los pacientes hospitalizados por IRA (HR: 1,314; IC 95%: 1,076-1,606; $p = 0,008$). Además, otras variables clínicas y de laboratorio, como unos valores elevados de anión gap, BUN, potasio y frecuencia respiratoria, también se relacionaron con un mayor riesgo de mortalidad. Por el contrario, parámetros como la presión arterial sistólica y diastólica, la saturación de oxígeno y la temperatura corporal se asociaron con una menor mortalidad. La prueba de Log-Rank global confirmó diferencias significativas en la supervivencia ($\chi^2 = 780,019$; $gl = 13$; $p < 0,001$). Estos hallazgos sugieren que la EP contribuye significativamente al pronóstico desfavorable en estos pacientes (Tabla 5).

Tabla 4. Estimaciones de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier y comparación entre grupos

Enfermedad pulmonar	Media ($\pm$ DE)	IC 95%	Mediana ($\pm$ DE)	IC 95%
Sí	11,24 $\pm$ 0,50	10,26-12,22	5,50 $\pm$ 0,20	5,11-5,89
No	13,47 $\pm$ 0,50	12,49-14,46	6,23 $\pm$ 0,17	5,89-6,57
Global	12,86 $\pm$ 0,40	12,08-13,63	6,15 $\pm$ 0,14	5,87-6,42
Comparación global de supervivencia				
Prueba	χ^2	gl	p	
Log-Rank (Mantel-Cox)	9,023	1	0,003	

DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Se presenta las medias y medianas del tiempo de supervivencia (en días) con sus IC 95%.

**Figura 1.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes con insuficiencia renal aguda según la presencia de enfermedad pulmonar. Log-Rank (Mantel-Cox): $\chi^2 = 9,023$, $p = 0,003$.

Discusión

Los resultados del presente estudio evidencian que la presencia de EP en pacientes hospitalizados con IRA se asocia con una menor supervivencia a corto plazo, específicamente dentro de los primeros 14 días de hospitalización. El análisis de Kaplan-Meier mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los pacientes con y sin EP, lo que se confirmó mediante la regresión de Cox, que reveló un incremento del 33,50% en el riesgo de muerte en los

pacientes con EP. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la EP como un factor pronóstico relevante en esta población durante el periodo crítico inicial de hospitalización.

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a esta asociación se han estudiado previamente en el contexto de complicaciones pulmonares en pacientes con IRA, en las cuales el empeoramiento del estado de salud proviene de factores que pueden incluir el deterioro de la oxigenación tisular, el aumento del estado inflamatorio sistémico y la interacción de las

Tabla 5. Modelo de regresión de Cox: influencia de la presencia de enfermedades pulmonares y otras variables en la mortalidad a 14 días en pacientes con insuficiencia renal aguda

Variable	B	EE	p	Exp(B) (HR)	IC 95%
Enfermedad pulmonar	0,273	0,102	0,008	1,314	1,076-1,606
Anión gap	0,08	0,008	< 0,001	1,083	1,066-1,101
BUN	0,012	0,002	< 0,001	1,012	1,008-1,015
Plaquetas	-0,002	0,000	< 0,001	0,998	0,998-0,999
Potasio	0,403	0,066	< 0,001	1,497	1,315-1,703
Sodio	0,025	0,008	0,002	1,025	1,009-1,041
Leucocitos	0,002	0,001	0,015	1,002	1,000-1,004
PAS	-0,008	0,003	0,001	0,992	0,987-0,997
PAD	-0,010	0,004	0,016	0,990	0,982-0,998
Frecuencia cardíaca	0,017	0,002	< 0,001	1,017	1,013-1,022
Frecuencia respiratoria	0,059	0,007	< 0,001	1,061	1,047-1,074
Saturación de oxígeno	-0,019	0,003	< 0,001	0,981	0,976-0,987
Temperatura	-0,106	0,029	< 0,001	0,899	0,850-0,951
Prueba de Log-Rank global: $\chi^2 = 780,019$; gl = 13; p < 0,001					

Log-Rank, diferencia de supervivencia.

B: coeficiente; BUN: nitrógeno ureico en sangre; EE: error estándar; Exp(B) (HR): hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión sistólica.

disfunciones pulmonar y renal¹⁶. La hipoxia prolongada en los pacientes con EP puede inducir estrés oxidativo, disfunción endotelial y activación de vías inflamatorias que agravan la progresión del daño renal, lo cual ha sido observado en especial en pacientes con enfermedad renal crónica¹⁷, pero podría acontecer en el contexto de IRA y EP. Además, el aumento de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, puede exacerbar el deterioro hemodinámico y contribuir a la disfunción multiorgánica, aumentando el riesgo de mortalidad temprana, lo cual se ha observado en pacientes con otras enfermedades crónicas con componente inflamatorio, como la insuficiencia cardíaca y la obesidad^{18,19}.

Estos resultados son concordantes con los de estudios previos que han reportado una relación entre la patología pulmonar y una mayor mortalidad hospitalaria en poblaciones con insuficiencia renal, pero la literatura acerca de la mortalidad asociada a EP e IRA es escasa. Por ejemplo, algunas investigaciones han descrito que la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con enfermedad renal crónica se asocia con peores desenlaces clínicos, incluyendo un aumento en la mortalidad intrahospitalaria²⁰. Sin embargo, a diferencia de

estos estudios, nuestra investigación se centra específicamente en la EP, sin diferenciar su etiología, y en la evaluación de la mortalidad dentro de los primeros 14 días de hospitalización tras un episodio de IRA, lo que sugiere la necesidad de futuras investigaciones para evaluar el impacto de distintas EP en la evolución de la IRA.

Desde una perspectiva innovadora, este estudio aporta nueva evidencia sobre el papel de la EP en la evolución de los pacientes con IRA, utilizando modelos de análisis multivariado y métodos robustos de supervivencia. Una de las novedades radica en la identificación de la EP como un factor de riesgo independiente de mortalidad a corto plazo, incluso después de ajustar por múltiples variables clínicas y de laboratorio. Además, se destaca la importancia de variables como el anión gap y la frecuencia respiratoria en la predicción del desenlace clínico en esta población, lo que podría servir para la estratificación del riesgo en entornos hospitalarios y permitir una intervención temprana dentro del periodo crítico de los primeros 14 días.

Las implicancias clínicas de estos hallazgos son relevantes para la optimización del manejo de los pacientes con IRA y EP. Su identificación temprana podría permitir la implementación de estrategias

terapéuticas dirigidas. En primer lugar, el monitoreo intensivo de la oxigenación y la ventilación es fundamental, por lo que la evaluación temprana de la función pulmonar y la saturación de oxígeno debe ser prioritaria, en especial en las primeras 2 semanas de hospitalización. En pacientes con hipoxia persistente, la utilización de estrategias de oxigenoterapia suplementaria o ventilación no invasiva podría mejorar los desenlaces clínicos.

En segundo lugar, la optimización del equilibrio ácido-base y electrolítico es crucial, dado que el anión gap y el potasio sérico se asociaron con una mayor mortalidad. Esto requiere un monitoreo estricto de dichos parámetros y una corrección temprana de las alteraciones metabólicas. Además, el manejo de la inflamación sistémica debe ser considerado mediante estrategias antiinflamatorias, como el control estricto de las infecciones y la modulación de la respuesta inmunitaria, lo que podría ayudar a reducir el impacto negativo de la inflamación crónica en la IRA. Por último, la prevención de complicaciones cardiovasculares es clave, ya que la interacción de la EP y la IRA puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares. Se recomiendan una evaluación continua de la hemodinamia y el uso de medidas farmacológicas o no farmacológicas para mitigar estos riesgos dentro del periodo crítico inicial.

Este estudio presenta fortalezas importantes, como el uso de una metodología robusta basada en análisis de supervivencia y modelos de regresión multivariable, lo que permitió ajustar adecuadamente por posibles factores de confusión. Sin embargo, también existen limitaciones que deben considerarse. La naturaleza retrospectiva y observacional del estudio impide establecer relaciones causales definitivas entre las variables analizadas. También, aunque la base de datos solo contemplaba una variable binaria para EP crónica, basada en el sistema de comorbilidad de Elixhauser, se realizó una estimación inferencial de los subtipos pulmonares más probables a partir de literatura especializada y datos administrativos hospitalarios. Esta aproximación, utilizada solo con fines descriptivos, permitió contextualizar clínicamente la población incluida, pero no reemplaza la precisión diagnóstica que aportaría una codificación detallada. Por ello, se recomienda que estudios futuros incorporen información clínica más específica que permita evaluar de forma diferenciada el impacto pronóstico de cada tipo de EP en los desenlaces clínicos, incluyendo la supervivencia a corto y mediano plazo.

En conclusión, los hallazgos sugieren que la EP es un factor de riesgo significativo para la mortalidad en

pacientes hospitalizados con IRA dentro de los primeros 14 días de estancia hospitalaria. La identificación temprana y el monitoreo intensivo de los pacientes podría contribuir a mejorar los desenlaces clínicos en este periodo crítico. Futuros estudios deberán evaluar intervenciones específicas que puedan mitigar este riesgo y explorar con mayor profundidad los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a esta asociación.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Scarpioni R, Valsania T, Albertazzi V, Blanco V, DeAmicis S, Manini A, et al. Acute kidney injury, a common and severe complication in hospitalized patients during the COVID-19 pandemic. *J Nephrol.* 2021;34:1019-24.
- Ndjamé AGN, Dieng A, Ngamby VE, Coume M, Ka EHF, Fall M, et al. Acute renal failure in the elderly in the nephrology department of Aristide Le Dantec Hospital in Senegal: about 45 cases. *Open J Nephrol.* 2023;13:451-63.
- Abebe A, Kumela K, Belay M, Kebede B, Wobie Y. Mortality and predictors of acute kidney injury in adults: a hospital-based prospective observational study. *Sci Rep.* 2021;11:15672.
- Vijayan A, Abdel-Rahman EM, Liu KD, Goldstein SL, Agarwal A, Okusa MD, et al. Recovery after critical illness and acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:1601-9.
- Darmon M, Legrand M, Terzi N. Understanding the kidney during acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2017;43:1144-7.
- Malek M, Hassanshahi J, Fartootzadeh R, Azizi F, Shahidani S. Nephrogenic acute respiratory distress syndrome: a narrative review on pathophysiology and treatment. *Chin J Traumatol.* 2018;21:4-10.
- Gembillo G, Calimeri S, Tranchida V, Silipigni S, Vella D, Ferrara D, et al. Lung dysfunction and chronic kidney disease: a complex network of multiple interactions. *J Pers Med.* 2023;13:286.
- Mendes R de S, Silva PL, Robba C, Battaglini D, Lopes-Pacheco M, Caruso-Neves C, et al. Advancements in understanding the mechanisms of lung-kidney crosstalk. *Intensive Care Med Exp.* 2024;12:81.
- Bollenbecker S, Czaya B, Gutiérrez OM, Krick S. Lung-kidney interactions and their role in chronic kidney disease-associated pulmonary diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2022;322:L625-40.

10. Miguel V, Rojo A. Hypoxia-driven responses in chronic kidney disease. *Oxygen*. 2023;3:300-21.
11. Wilson FP, Yamamoto Y, Martin M, Coronel-Moreno C, Li F, Cheng C, et al. A randomized clinical trial assessing the effect of automated medication-targeted alerts on acute kidney injury outcomes. *Nat Commun*. 2023;14:1-10.
12. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *Equator-network.org*. (Consultado el 29-05-2024.) Disponible en: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/record/>.
13. Agency for Healthcare Research and Quality. Introduction to the HCUP National Inpatient Sample (NIS), 2021. AHRQ; 2021. (Consultado el 25-06-2025.) Disponible en: https://hcup-us.ahrq.gov/db/nation/nis/NIS_Introduction_2021.jsp.
14. Griffin BR, Vaughan-Sarrazin M, Perencevich E, Yamada M, Swee M, Sambharia M, et al. Risk factors for death among veterans following acute kidney injury. *Am J Med*. 2023;136:449-57.
15. Agency for Healthcare Research and Quality. Statistical brief #106. AHRQ; 2008. (Consultado el 25-06-2025.) Disponible en: <https://hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb106.jsp>.
16. Faubel S. Pulmonary complications after acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008;15:284-96.
17. Wang B, Li Z-L, Zhang Y-L, Wen Y, Gao Y-M, Liu B-C. Hypoxia and chronic kidney disease. *EBioMedicine*. 2022;77:103942.
18. Zhang H, Dhalla NS. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25:1082.
29. Popko K, Gorska E, Stelmaszyk-Emmel A, Plywaczewski R, Stokłosa A, Gorecka D, et al. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. *Eur J Med Res*. 2010;15(Suppl 2):120-2.
20. Fidalgo P, Veríssimo R, Cardoso FS. Chronic kidney disease is associated with worse outcomes following SARS-CoV2 infection among 18647 patients: a population-based cohort study. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2022;42:360-2.

Analysis of the effectiveness of the administration of tocilizumab in patients admitted to an intermediate respiratory care unit with a diagnosis of severe coronavirus disease 2019 pneumonia: a prospective observational study with propensity score matching

Análisis de la efectividad de la administración de tocilizumab en pacientes ingresados en una unidad de cuidados respiratorios intermedios con diagnóstico de neumonía grave por enfermedad por coronavirus 2019: un estudio observacional prospectivo con pareamiento por puntaje de propensión

Miguel Lorente-González^{1*}, Fernando Neria-Serrano², José R. Terán-Tinedo¹, Clotilde Funes-Moreno³, Daniel Laorden¹, Annette Zevallos-Villegas¹, Pablo Mariscal-Aguilar¹, Miguel Suárez-Ortiz¹, Eduardo Cano-Sanz⁴, Ma. Ángeles Ortega-Fraile⁴, Joaquín Hernández-Núñez⁴, Adalgisa Falcone¹, Elena M. Saiz-Lou⁵, Ma. Cristina Plaza-Moreno¹, Christian García-Fadul¹, Manuel Valle-Falcones¹, Isabel De-La-Calle-Gil³, Rosalía Navarro-Casado³, Daniel Carballo-López³, Soraya Gholamian-Ovejero³, Berta Gallego-Rodríguez³, Aylaf Latif-Essa¹, Carmen Rodríguez-Calle¹, Juan Martín-Torres⁵, Marta D. Espuelas-Borderia⁴, Cristian Rosas-Espinoza⁶, Antonio Martín-Alonso⁶, Tomás Villén-Villegas⁴, and Pedro Landete^{1,7}

¹Department of Pneumology, Intermediate Respiratory Care Unit, Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal; ²Research Support Unit, Faculty of Medicine, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón; ³Department of Anaesthesiology and Resuscitation, Intermediate Respiratory Care Unit, Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal; ⁴Department of Emergency Medicine, Intermediate Respiratory Care Unit, Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal; ⁵Department of Internal Medicine, Intermediate Respiratory Care Unit, Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal; ⁶Department of Hospital Pharmacy, Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal; ⁷Department of Medicine, Faculty of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, Spain

Abstract

Background: The use of tocilizumab might counteract the inflammatory hyperresponsiveness associated with the most severe cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and thus improve the vital prognosis, although this fact is controversial in the scientific literature. **Objectives:** We evaluated the effects of tocilizumab therapy in semi-critical patients with severe COVID-19 pneumonia. **Material and method:** We conducted a prospective observational study in patients admitted to an intermediate respiratory care unit (IRCU) for severe COVID-19 pneumonia requiring non-invasive respiratory support (NIRS). We established two groups of patients according to whether or not they had received tocilizumab, respectively. In order to reduce the derived selection bias, we used the propensity score matching. The most important outcomes were death, receipt

*Correspondence:

Miguel Lorente-González
E-mail: miguellorente717@hotmail.com

Date of reception: 02-06-2025
Date of acceptance: 31-07-2025
DOI: 10.24875/RPR.25000027

Available online: 07-10-2025
Rev Pat Resp. 2025;28(3):149-166
www.revistadepatologiarespiratoria.org

1576-9895 / © 2025 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

of invasive mechanical ventilation (IMV), and the composite of receipt of IMV or death (clinical failure). **Results:** We included 1306 patients: 532 (40.7%) received tocilizumab and 774 (59.3%) did not receive tocilizumab. We matched 321 patients in each group. After matching, we did not detect any statistically significant differences between the two groups in mortality within 30 days (36/321 vs. 35/321; 11.2% vs. 10.9%) (hazard ratio [HR] = 1.03; HR 95% confidence interval [CI] = 0.65-1.64; $p = 0.896$) (odds ratio [OR] = 1.03; OR 95% CI = 0.63-1.69; $p = 0.900$), nor in the probability of receipt of IMV within 30 days (89/301 vs. 76/302; 29.6% vs. 25.2%) (HR = 1.22; HR 95% CI = 0.90-1.66; $p = 0.194$) (OR = 1.25; OR 95% CI = 0.87-1.79; $p = 0.225$), nor in the probability of clinical failure within 30 days (104/321 vs. 89/321; 32.4% vs. 27.7%) (HR = 1.22; HR 95% CI = 0.92-1.62; $p = 0.167$) (OR = 1.25; OR 95% CI = 0.89-1.75; $p = 0.197$). We also did not observe any statistically significant difference in in-hospital mortality (59/321 vs. 49/321; 18.4% vs. 15.3%) (OR = 1.25; OR 95% CI = 0.83-1.89; $p = 0.291$). **Conclusion:** In our sample of patients admitted to the IRCU for severe COVID-19 pneumonia under NIRS, tocilizumab therapy did not demonstrate any effectiveness in terms of reducing the probabilities of death, receipt of IMV, and clinical failure.

Keywords: Tocilizumab. COVID-19 pneumonia. Intermediate respiratory care unit. Non-invasive respiratory support. Mortality. Invasive mechanical ventilation. Clinical failure.

Resumen

Antecedentes: El uso de tocilizumab podría contrarrestar la hiperrespuesta inflamatoria asociada con los casos más graves de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y así mejorar el pronóstico vital, aunque este hecho es controvertido en la literatura científica. **Objetivos:** Evaluamos los efectos de la terapia con tocilizumab en pacientes semicríticos con neumonía grave por COVID-19. **Material y método:** Realizamos un estudio observacional prospectivo en pacientes ingresados en una unidad de cuidados respiratorios intermedios (UCRI) por neumonía grave por COVID-19 con necesidad de soporte respiratorio no invasivo (SRNI). Establecimos dos grupos de pacientes según si éstos habían recibido o no tocilizumab, respectivamente. Para la disminución del sesgo de selección derivado, efectuamos la técnica de pareamiento por puntaje de propensión. Las variables de resultado más importantes fueron la muerte, la recepción de ventilación mecánica invasiva (VMI) y la composición de recepción de VMI o muerte (fracaso clínico). **Resultados:** Incluimos 1306 pacientes: 532 (40,7%) recibieron tocilizumab y 774 (59,3%) no recibieron tocilizumab. Pareamos 321 pacientes en cada grupo. Después del pareamiento, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la mortalidad hasta los 30 días (36/321 vs. 35/321; 11,2% vs. 10,9%) (HR = 1,03; IC 95%HR = 0,65-1,64; $p = 0,896$) (OR = 1,03; IC 95%OR = 0,63-1,69; $p = 0,900$), ni en la probabilidad de recepción de VMI hasta los 30 días (89/301 vs. 76/302; 29,6% vs. 25,2%) (HR = 1,22; IC 95%HR = 0,90-1,66; $p = 0,194$) (OR = 1,25; IC 95%OR = 0,87-1,79; $p = 0,225$) ni en la probabilidad de fracaso clínico hasta los 30 días (104/321 vs. 89/321; 32,4% vs. 27,7%) (HR = 1,22; IC 95%HR = 0,92-1,62; $p = 0,167$) (OR = 1,25; IC 95%OR = 0,89-1,75; $p = 0,197$). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad intrahospitalaria (59/321 vs. 49/321; 18,4% vs. 15,3%) (OR = 1,25; IC 95%OR = 0,83-1,89; $p = 0,291$). **Conclusiones:** En nuestra muestra de pacientes ingresados en UCRI por neumonía grave por COVID-19 bajo SRNI, la terapia con tocilizumab no mostró efectividad alguna en términos de reducción de probabilidades de muerte, recepción de VMI y fracaso clínico.

Palabras clave: Tocilizumab. Neumonía por COVID-19. Unidad de cuidados respiratorios intermedios. Soporte respiratorio no invasivo. Mortalidad. Ventilación mecánica invasiva. Fracaso clínico.

Introduction

In stage IIb of coronavirus disease 2019 (COVID-19), a localized inflammatory response is initiated in the lungs, leading to significant acute hypoxemia¹ with the need for conventional oxygen therapy (COT) (in ascending order: conventional nasal cannulas [NC], single mask or Venturi mask, and reservoir mask) in a conventional hospitalization area². Progression of inflammation

in stage III (systemic inflammatory response syndrome: "cytokine storm") results in acute respiratory distress syndrome (ARDS)^{1,3} with the need for non-invasive respiratory support (NIRS) (high-flow nasal cannulas [HFNC], continuous positive airway pressure [CPAP], and/or bilevel positive airway pressure [BPAP]) or invasive respiratory support (IRS) (invasive mechanical ventilation [IMV] through orotracheal intubation [OTI] or tracheostomy and veno-venous extracorporeal

membrane oxygenation [ECMO]), as required, in an intermediate respiratory care unit (IRCU) or intensive care unit (ICU), respectively². Mortality reaches 49.0% among intubated patients (OTI)^{3,4}.

The use of anti-inflammatory/immunomodulatory therapies such as glucocorticoids, tocilizumab, anakinra, and baricitinib may decrease the inflammatory hyperresponsiveness associated with the most severe cases of COVID-19 and, thereby, improve the vital prognosis^{1,3,5-13}. The use of dexamethasone has been shown to reliably decrease mortality in patients diagnosed with COVID-19 pneumonia who present with hypoxemia and, therefore, require COT, in less severe cases; or NIRS or IRS, in more severe cases. In these latter cases, the mortality-decreasing effect of dexamethasone is of greater magnitude^{6,7}. However, this survival benefit of tocilizumab, a recombinant monoclonal IgG1 antibody antagonist of the interleukin-6 receptor (both membrane-bound and soluble), is controversial¹⁵. There is a large discrepancy, with studies finding conclusive results in favor of a decrease in mortality with tocilizumab, such as the REMAP-CAP⁸ and, especially, RECOVERY⁹ trials; and others against this decrease in mortality (without statistically significant differences), such as the BACC Bay¹⁴, EMPACTA¹⁵, COVACTA¹⁶, and REMDACTA¹⁷ trials.

To clarify the effect of tocilizumab on mortality among patients hospitalized for severe COVID-19 pneumonia, we conducted an observational study in an IRCU of a COVID-19 monographic hospital. We also aimed to analyze the effect of tocilizumab on the probability of receiving IMV and on the composite probability of receiving IMV or death.

Methods

Study design and participants

Our study had a prospective longitudinal analytical observational design, that is, a cohort study (“the Zendal IRCU cohort”).

This study was conducted at the IRCU of the Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal (Nurse Isabel Zendal Emergency Hospital) (HEEIZ) in Madrid (Spain)¹⁸ between December 14th, 2020, and September 28th, 2021 (first with the alpha variant and then with the delta variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)¹⁹.

We included adult patients aged ≥ 18 years old with a microbiologically confirmed diagnosis of severe COVID-19 pneumonia who came to require NIRS in

one or more of the following three types: HFNC, CPAP, or BPAP.

The need for NIRS was established by the presence of severe acute hypoxemia ($\text{SpO}_2 < 92\%$, $\text{PaO}_2 < 67$ mmHg, and/or $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 200) and/or inadequate respiratory mechanics (tachypnea ≥ 30 breaths/min, significant use of accessory respiratory musculature, thoraco-abdominal respiratory desynchronisation, and/or pronounced dyspnea) that was not controllable with COT devices in a conventional hospitalization area after an escalation of these in the following order: NC, single mask or Venturi mask, and reservoir mask. The requirement of COT at an $\text{FiO}_2 \geq 0.40$ to achieve an $\text{SpO}_2 \geq 92\%$ constituted a criterion for escalation to NIRS².

As NIRS, all patients used HFNC, either alone or in combination with CPAP or BPAP.

Tocilizumab was generally administered to patients with a value of C-reactive protein (CRP) ≥ 75 mg/L on admission to the IRCU, based on the RECOVERY trial^{9,20,21}.

Procedures

We established two groups of patients according to whether or not they had received tocilizumab. All patients had received standard of care (SOC).

All patients admitted to the IRCU were escalated from COT to NIRS.

As part of our IRCU protocol¹⁸, from admission to the IRCU, all patients received dexamethasone in intravenous boluses of 20 mg/24 h for the first 5 days, followed by 10 mg/24 h for the next 5 days, in accordance with previous studies of ARDS due to COVID-19^{22,23}.

Tocilizumab was administered as a single intravenous infusion over 60 min at a dose of 8 mg/kg (maximum of 800 mg), based on the RECOVERY trial^{9,21}. The date of receipt of tocilizumab coincided exactly or was very close to the date of admission to the IRCU in the tocilizumab + SOC group.

We followed up with the patients throughout their hospital stay from the date of admission to the IRCU.

Baseline variables

We collected the following baseline variables: demographic data (sex and age), previous diseases, time of evolution of COVID-19 symptoms, time from hospitalization to admission to the IRCU, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, SpO_2 /

FiO₂ ratio, RR, use of accessory respiratory musculature, ROX index ([SpO₂/FiO₂]/RR ratio), type of NIRS required, blood analytical parameters, radiological extent of pneumonic lung involvement, symptomatology, candidacy for OTI-IMV, use of dexamethasone, and use of remdesivir.

Outcome variables

The most important (primary) outcome variables were death, receipt of IMV, and the composite of receipt of IMV or death (clinical failure), measured up to (within) 30 days and throughout (during) the hospital stay (in-hospital), from the date of admission to the IRCU.

As less important (secondary) outcome variables, we measured the following: de-escalation to NC up to 30 days; discharge to home up to 30 days; and medians of the following times: from the date of admission to the IRCU to the date of death up to 30 days and during the hospital stay (among patients who died), to the date of receipt of IMV in ICU (among patients who escalated to OTI-IMV), to the date of the composite of receipt of IMV or death during the hospital stay (among patients who as a composite escalated to OTI-IMV or died), to the date of de-escalation to NC in conventional hospitalization area during the hospital stay (among patients who neither escalated to OTI-IMV nor died), and to the date of discharge to home during the hospital stay (among patients who neither escalated to OTI-IMV nor died).

For the analysis of the outcome variables related to the probability of receiving IMV up to 30 days and during the hospital stay, we excluded from the total sample all patients deemed non-candidates for OTI-IMV due to advanced age, frail baseline state (patients dependent on basic activities of daily living), and major comorbidities.

Statistical analysis

To eliminate the bias (selection bias) that was committed when selecting which patients would or would not be administered tocilizumab based on certain baseline characteristics (confounding factors), and that, therefore, would significantly interfere with the estimation of the effects of tocilizumab treatment on the outcome variables (death, IMV, clinical failure...), potentially leading to erroneous conclusions, we performed propensity score matching (PSM) at a ratio of 1:1, using the nearest neighbor search algorithm. To obtain the final propensity score (PS), we included the following baseline variables

(covariates) in a multiple binary logistic regression model: PaO₂/FiO₂ ratio, number of days since symptom onset, use of CPAP, value of CRP in blood, and radiological extent of pneumonia. We drew a love plot to examine the balance of the PS and its component covariates between the tocilizumab + SOC group and the SOC group, both before and after matching (Fig. 1).

Qualitative variables were expressed as numbers (n) or fractions (n/N) and percentages (%), along with their estimates using 95% confidence intervals (95% CIs). Quantitative variables were expressed as means ± standard deviation (SD) or medians with interquartile range (Q1-Q3).

For associations between two qualitative variables, we employed the Chi-square test or Fisher's exact test as appropriate, and we measured their magnitudes by odds ratios (ORs) along with their 95% CIs. For comparisons of means and medians (ranges) of quantitative variables between two groups of a qualitative variable (tocilizumab + SOC group vs. SOC group), we employed the Student's t-test (with Levene's test) and Mann-Whitney U-test, respectively.

For the time-to-event analyses (death, IMV, clinical failure, and discharge to home up to 30 days), we used the Kaplan–Meier method for descriptive purposes, the bivariate log-rank method to compare between the tocilizumab + SOC group and the SOC group, and the Cox regression method (proportional hazards model) for the subsequent calculation of the hazard ratio (HR) along with its 95% CI to measure their magnitudes of association taking into account the follow-up time of each patient.

We established a $p \leq 0.05$ as the threshold for statistical significance.

We used software packages R version 4.1.3 and SPSS version 22 for all statistical analyses.

Results

Patients: baseline characteristics

We included 1306 patients: 532 (40.7%) received tocilizumab + SOC and 774 (59.3%) received SOC alone (Fig. 2A). Patients from both groups were then matched at a ratio of 1:1, id est, 321 (50.0%) and 321 (50.0%), respectively, totaling 642 patients (100.0%) (Fig. 2B).

Before matching, we observed statistically significant differences ($p \leq 0.05$) between the tocilizumab + SOC group and the SOC group in many of the baseline characteristics: age, cerebrovascular disease, time of evolution of symptoms, PaO₂/FiO₂ ratio, type of NIRS, CRP, radiological extent of pneumonia, dyspnea, and

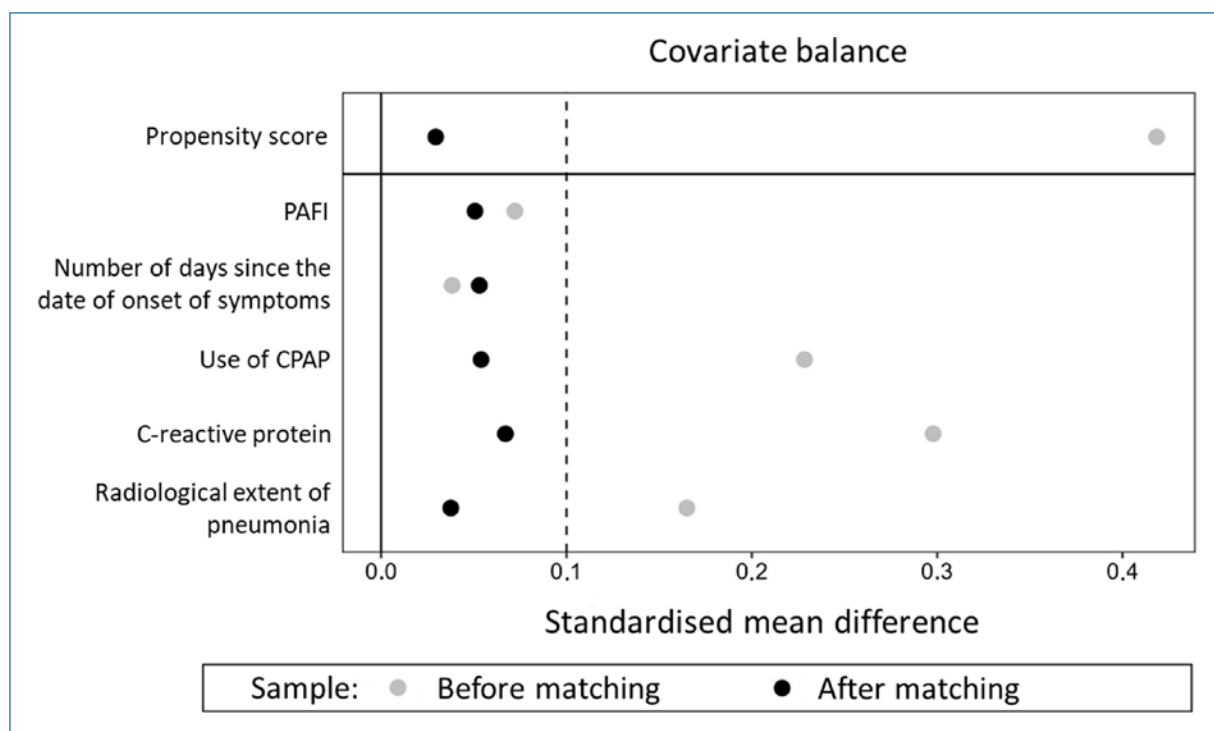


Figure 1. Love plot of the standardised mean differences between the tocilizumab + SOC group and the SOC group in the sample before matching (all patients) and after matching (matched patients) on a series of confounding variables (covariates) and the propensity score integrating these variables. These confounding variables were: PAFI, number of days since symptom onset, use of CPAP, C-reactive protein, and radiological extent of pneumonia. The dashed vertical line represents a standardised mean difference between the two groups of 0.1 for the variable in question. Differences of greater than 0.1 indicated a significant imbalance (distancing, heterogeneity) in the values of these variables between the subjects of both groups (tocilizumab + SOC group vs. SOC group) in the sample, as was the case before matching. In contrast, differences of less than 0.1 indicated an appropriate balance (proximity, homogeneity) in the values of these variables between the subjects of both groups (tocilizumab + SOC group vs. SOC group) in the sample, as was the case after matching. CPAP: continuous positive airway pressure; PAFI: PaO₂/FiO₂ ratio; SOC: standard of care.

chest pain (Table 1). There was a significant imbalance of the covariates between the two groups (Fig. 1).

After matching, we did not observe any statistically significant differences ($p > 0.05$) between the two groups in any of the baseline characteristics, except for lymphocyte count ($p = 0.026$) and dyspnea ($p = 0.002$) (Table 2). We achieved an adequate balance of the covariates between the two groups (Fig. 1).

Death

After matching, we did not detect any statistically significant difference in 30-day mortality between the tocilizumab + SOC group and the SOC group (36/321 vs. 35/321; 11.2% vs. 10.9%; 95% CI = 8.1-15.3% vs. 95% CI = 7.8-15.0%) (HR = 1.03; HR 95% CI = 0.65-1.64; $p = 0.896$) (OR = 1.03; OR 95% CI = 0.63-1.69; $p = 0.900$) (Fig. 3A and Table 3). The median (Q1-Q3) of time until these patients died within 30 days was not

modified by whether or not they had received tocilizumab (15.5 [9.0-20.0] days vs. 14.0 [11.0-20.0] days; $p = 0.913$) (Table 3).

After matching, we did not detect any statistically significant difference in in-hospital mortality between the tocilizumab + SOC group and the SOC group (59/321 vs. 49/321; 18.4% vs. 15.3%; 95% CI = 14.4-23.1% vs. 95% CI = 11.6-19.8%) (OR = 1.25; OR 95% CI = 0.83-1.89; $p = 0.291$) (Table 3). The median [Q1-Q3] of time until these patients died at any time throughout the hospital stay was not modified by whether or not they had received tocilizumab (23.0 [12.0-38.0] days vs. 19.0 [12.5-33.5] days; $p = 0.301$) (Table 3). If we focused on patients who had escalated from NIRS to IMV in the ICU, no statistically significant difference in in-hospital mortality was detected between the two groups (44/89 vs. 36/76; 49.4% vs. 47.4%; 95% CI = 38.8-60.2% vs. 95% CI = 35.9-59.1%) (OR = 1.09; OR 95% CI = 0.59-2.00; $p = 0.791$).

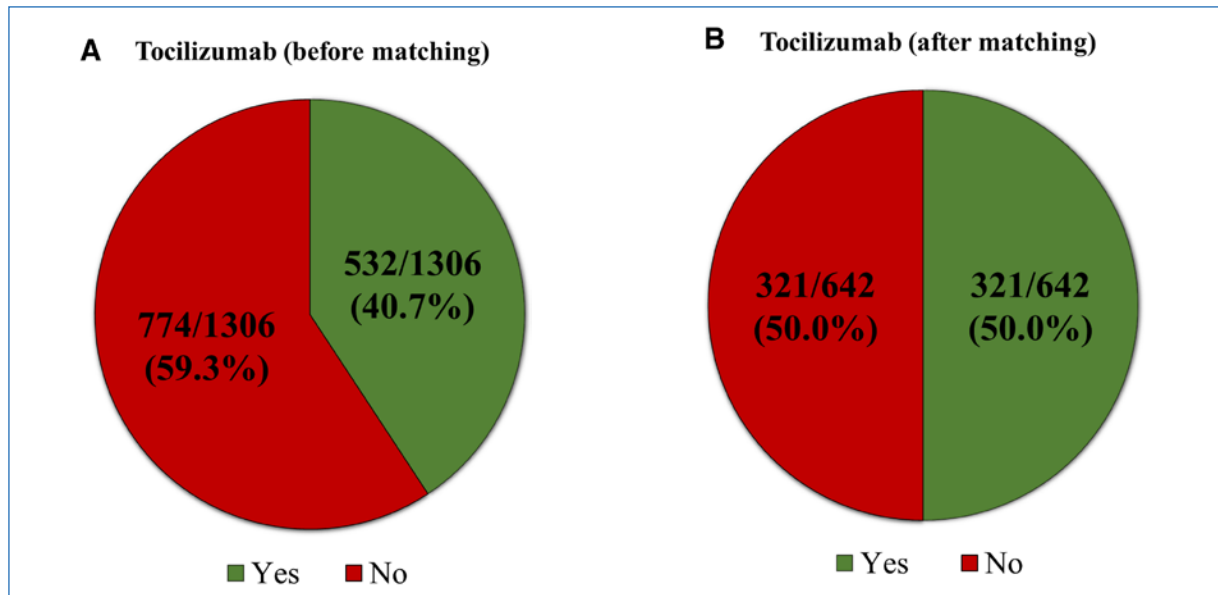


Figure 2. Distribution of patients admitted to the IRCU for severe COVID-19 pneumonia with need for NIRS (HFNC, CPAP, and/or BPAP) according to whether or not they received tocilizumab therapy (tocilizumab + SOC group vs. SOC group), before **(A)** and after **(B)** propensity score matching at a ratio of 1:1. BPAP: bilevel positive airway pressure; COVID-19: coronavirus disease 2019; CPAP: continuous positive airway pressure; HFNC: high-flow nasal cannulas; IRCU: intermediate respiratory care unit; NIRS: non-invasive respiratory support; SOC: standard of care.

Table 1. Baseline characteristics of patients before propensity score matching

Before propensity score matching				
Characteristic	All patients (n = 1306) (100%)	Tocilizumab + SOC group (n = 532) (40.7%)	SOC group (n = 774) (59.3%)	p*
Sex (%)				
Male	844 (64.6)	353 (66.4)	491 (63.4)	0.279
Female	462 (35.4)	179 (33.6)	283 (36.6)	
Age in years				
Mean ± SD	54.7 ± 13.7	53.2 ± 13.6	55.7 ± 13.6	0.001
Median (Q1-Q3)	55.0 (45.0-65.0)	54.0 (44.0-63.0)	56.0 (46.0-66.0)	0.003
Categories (%)				
< 60 years	800 (61.3)	347 (65.2)	453 (58.5)	0.015
≥ 60 years	506 (38.7)	185 (34.8)	321 (41.5)	
Previous diseases (%)				
Obesity	518 (39.7)	220 (41.4)	298 (38.5)	0.301
Diabetes mellitus	190 (14.5)	69 (13.0)	121 (15.6)	0.180
COPD	110 (8.4)	51 (9.6)	59 (7.6)	0.209
Bronchial asthma	145 (11.1)	63 (11.8)	82 (10.6)	0.481
Sleep apnea	98 (7.5)	39 (7.3)	59 (7.6)	0.844
Ischemic heart disease	54 (4.1)	18 (3.4)	36 (4.7)	0.258
Heart failure	40 (3.1)	11 (2.1)	29 (3.7)	0.084
Cerebrovascular disease	27 (2.1)	5 (0.9)	22 (2.8)	0.018
Cognitive impairment	3 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	0.067

(Continues)

Table 1. Baseline characteristics of patients before propensity score matching (*continued*)

Before propensity score matching				
Characteristic	All patients (n = 1306) (100%)	Tocilizumab + SOC group (n = 532) (40.7%)	SOC group (n = 774) (59.3%)	p*
Connectivopathy	32 (2.5)	9 (1.7)	23 (3.0)	0.142
Gastroduodenal peptic ulcer	36 (2.8)	14 (2.6)	22 (2.8)	0.819
Chronic liver disease	61 (4.7)	27 (5.1)	34 (4.4)	0.566
Chronic kidney disease	27 (2.1)	11 (2.1)	16 (2.1)	1.000
Solid malignant neoplasm	58 (4.4)	21 (3.9)	37 (4.8)	0.473
Leukemia and/or lymphoma	9 (0.7)	3 (0.6)	6 (0.8)	0.745
HIV infection	5 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.6)	0.084
Number of days since the date of onset of symptoms [‡]				
Median (Q1-Q3)	10.0 (8.0-11.0)	9.0 (8.0-11.0)	10.0 (8.0-12.0)	0.007
Mean ± SD	9.7 ± 3.3	9.5 ± 3.1	9.9 ± 3.5	0.013
Categories, n (%)				
≤ 10 days	844/1305 (64.7)	364/532 (68.4)	480/773 (62.1)	0.019
> 10 days	461/1305 (35.3)	168/532 (31.6)	293/773 (37.9)	
Number of days of hospitalization since the date of hospitalization-median (Q1-Q3)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-4.0)	0.354
PAFI-median (Q1-Q3) [‡]	103.1 (80.0-145.0)	108.5 (83.3-149.8)	102.0 (78.2-140.0)	0.009
PAFI-mean ± SD [‡]	119.4 ± 55.1	123.2 ± 54.0	116.7 ± 55.7	0.039
Degrees of ARDS according to PAFI [‡] , n (%)				
Not ARDS (PAFI > 300)	13/1247 (1.0)	3/520 (0.6)	10/727 (1.4)	0.022
Mild ARDS (200 < PAFI ≤ 300)	97/1247 (7.8)	53/520 (10.2)	44/727 (6.1)	
Moderate ARDS (100 < PAFI ≤ 200)	549/1247 (44.0)	231/520 (44.4)	318/727 (43.7)	
Severe ARDS (PAFI ≤ 100)	588/1247 (47.2)	233/520 (44.8)	355/727 (48.8)	
SAFI-median (Q1-Q3)	98.0 (95.0-118.0)	98.0 (96.0-118.0)	98.0 (95.0-118.5)	0.791
SAFI-mean ± SD	108.5 ± 20.9	106.7 ± 17.4	109.7 ± 22.9	0.007
Respiratory rate				
Median (Q1-Q3)	22.0 (19.0-25.0)	22.0 (19.0-26.0)	22.0 (19.0-25.0)	0.282
Mean ± SD	22.5 ± 5.2	22.7 ± 5.3	22.3 ± 5.1	0.156
Categories, n (%)				
RR ≤ 20 breaths/min	518 (39.7)	207 (38.9)	311 (40.2)	0.517
20 < RR < 30 breaths/min	651 (49.8)	263 (49.4)	388 (50.1)	
RR ≥ 30 breaths/min	137 (10.5)	62 (11.7)	75 (9.7)	
Use of accessory respiratory musculature [‡]	651/1278 (50.9)	262/514 (51.0)	389/764 (50.9)	0.984
ROX index-median (Q1-Q3)	4.8 (4.0-5.9)	4.8 (3.9-5.7)	4.8 (4.0-6.0)	0.107
ROX index-mean ± SD	5.1 ± 1.6	5.0 ± 1.5	5.2 ± 1.7	0.017
Type of NIRS required [‡] , n (%)				
HFNC alone	530 (40.6)	178 (33.5)	352 (45.5)	< 0.001
HFNC + CPAP / BPAP	776 (59.4)	354 (66.5)	422 (54.5)	< 0.001
HFNC + CPAP	766 (58.7)	350 (65.8)	416 (53.7)	< 0.001
HFNC + CPAP without BPAP	690 (52.8)	312 (58.6)	378 (48.8)	< 0.001
HFNC + BPAP	86 (6.6)	42 (7.9)	44 (5.7)	0.114
HFNC + BPAP without CPAP	10 (0.8)	4 (0.8)	6 (0.8)	1.000
HFNC + CPAP + BPAP	76 (5.8)	38 (7.1)	38 (4.9)	0.090

(Continues)

Table 1. Baseline characteristics of patients before propensity score matching (*continued*)

Before propensity score matching				
Characteristic	All patients (n = 1306) (100%)	Tocilizumab + SOC group (n = 532) (40.7%)	SOC group (n = 774) (59.3%)	p*
Blood analytical parameters-median (Q1-Q3) [†]				
Lymphocytes in cells/mm ³	670.0 (490.0-940.0)	695.0 (520.0-922.5)	650.0 (470.0-960.0)	0.150
C-reactive protein in mg/L	75.5 (36.0-137.9)	100.9 (47.2-152.5)	63.7 (31.3-118.0)	< 0.001
Ferritin in ng/mL	933.0 (518.5-1400.5)	941.0 (486.5-1385.3)	929.0 (535.0-1403.0)	0.937
Lactate dehydrogenase in IU/L	397.0 (333.8-491.3)	399.0 (338.0-497.0)	394.0 (331.0-483.0)	0.478
Procalcitonin in ng/mL	0.10 (0.06-0.18)	0.12 (0.06-0.19)	0.10 (0.06-0.17)	0.057
D-dimer in ng/mL	610.0 (410.0-950.0)	600.0 (417.5-955.0)	610.0 (400.0-950.0)	0.768
Creatinine in mg/dL	0.70 (0.59-0.84)	0.71 (0.61-0.83)	0.70 (0.59-0.84)	0.365
Total bilirubin in mg/dL	0.43 (0.34-0.57)	0.42 (0.32-0.53)	0.45 (0.34-0.58)	< 0.001
Microbiological detection test (RT-PCR or rapid antigenic test) positive for SARS-CoV-2 in nasopharyngeal exudate, n (%)	1306 (100)	532 (100)	774 (100)	1.000
Radiological extent of pneumonia [‡] , n (%)				
No quadrants	19/952 (2.0)	7/348 (2.0)	12/604 (2.0)	0.007
One quadrant	23/952 (2.4)	4/348 (1.1)	19/604 (3.1)	
Two quadrants	210/952 (22.1)	59/348 (17.0)	151/604 (25.0)	
Three quadrants	231/952 (24.3)	86/348 (24.7)	145/604 (24.0)	
Four quadrants	469/952 (49.3)	192/348 (55.2)	277/604 (45.9)	
Symptomatology [†] , n (%)				
Fever	789/1126 (70.1)	366/515 (71.1)	423/611 (69.2)	0.502
Cough	1111/1296 (85.7)	462/527 (87.7)	649/769 (84.4)	0.098
Dyspnea	768/1232 (62.3)	294/510 (57.6)	474/722 (65.7)	0.004
Chest pain	125/584 (21.4)	65/247 (26.3)	60/337 (17.8)	0.013
Diarrhea	222/1278 (17.4)	100/522 (19.2)	122/756 (16.1)	0.161
Headache	335/1295 (25.9)	146/528 (27.7)	189/767 (24.6)	0.224
Anosmia	97/1276 (7.6)	42/522 (8.0)	55/754 (7.3)	0.618
Candidacy for OTI-IMV if worsening, n (%)	1238 (94.8)	507 (95.3)	731 (94.4)	0.494
Use of glucocorticotherapy (dexamethasone) by systemic route, n (%)				
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Yes, standard dose of 6 mg/24 h	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yes, iv a bolus of 20 mg/24 h	1306 (100)	532 (100)	774 (100)	
Use of remdesivir [†]	57/957 (6.0%)	24/349 (6.9%)	33/608 (5.4%)	0.362

*For the comparison between two qualitative variables, we used the Chi-square test or Fisher's exact test, depending on whether < 20% or > 20% of the cells had an expected frequency < 5, respectively. For the comparison of a quantitative variable between two groups of a dichotomous nominal qualitative variable (tocilizumab yes vs. no), we used the Student's t-test if means were compared and Mann-Whitney U test if medians (ranges) were compared.

[†]Values of patients have been lost in these variables; hence, the denominator is smaller.

[‡]The variable type of NIRS required was divided into several groups, taking into account that all patients used HFNC: (a) HFNC alone (no use of CPAP or BPAP); (b) HFNC + CPAP/BPAP (use of CPAP or BPAP or both); (c) HFNC+CPAP (use of CPAP regardless of whether or not the patient had also used BPAP afterward); (d) HFNC + CPAP without BPAP (use of CPAP excluding cases that had used BPAP afterward); (e) HFNC + BPAP (use of BPAP regardless of whether or not the patient had also used CPAP before); (f) HFNC + BPAP without CPAP (use of BPAP excluding cases that had used CPAP before); (g) HFNC + CPAP + BPAP (use of both devices, CPAP and BPAP, excluding cases that had only used CPAP or BPAP separately). Data are expressed as n (%), n/N (%), mean ± SD, or median (Q1-Q3).

ARDS: adult acute respiratory distress syndrome; BPAP: bilevel positive airway pressure; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CPAP: continuous positive airway pressure; HFNC: high-flow nasal cannulas; HIV: human immunodeficiency virus; IMV: invasive mechanical ventilation; IV or iv: intravenous route; N or n: sample size or number of observations; NIRS: non-invasive respiratory support; OTI: orotracheal intubation; p-value: statistical significance level; PAFI: PaO₂/FiO₂ ratio; Q1: first quartile; Q3: third quartile; ROX index: (SpO₂/FiO₂)/RR ratio; RR: respiratory rate; RT-PCR: reverse transcriptase polymerase chain reaction; SAFI: SpO₂/FiO₂ ratio; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SD: standard deviation; SOC: standard of care.

Table 2. Baseline characteristics of patients after propensity score matching

After propensity score matching				
Characteristic	All patients (n = 642) (100%)	Tocilizumab + SOC group (n = 321) (50%)	SOC group (n = 321) (50%)	p*
Sex, n (%)				
Male	429 (66.8)	208 (64.8)	221 (68.8)	0.276
Female	213 (33.2)	113 (35.2)	100 (31.2)	
Age in years				
Mean $\pm$ SD	58.0 $\pm$ 12.4	57.4 $\pm$ 12.0	58.6 $\pm$ 12.8	0.217
Median (Q1-Q3)	59.0 (49.0-67.0)	58.0 (49.0-66.0)	59.0 (49.0-68.0)	0.196
Categories, n (%)				
< 60 years	342 (53.3)	181 (56.4)	161 (50.2)	0.114
$\geq$ 60 years	300 (46.7)	140 (43.6)	160 (49.8)	
Previous diseases, n (%)				
Obesity	295 (46.0)	146 (45.5)	149 (46.4)	0.812
Diabetes mellitus	95 (14.8)	43 (13.4)	52 (16.2)	0.317
COPD	54 (8.4)	28 (8.7)	26 (8.1)	0.776
Bronchial asthma	86 (13.4)	47 (14.6)	39 (12.1)	0.354
Sleep apnea	66 (10.3)	31 (9.7)	35 (10.9)	0.603
Ischemic heart disease	28 (4.4)	15 (4.7)	13 (4.0)	0.699
Heart failure	17 (2.6)	7 (2.2)	10 (3.1)	0.461
Cerebrovascular disease	16 (2.5)	5 (1.6)	11 (3.4)	0.129
Cognitive impairment	2 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0.499
Connectivopathy	18 (2.8)	9 (2.8)	9 (2.8)	1.000
Gastroduodenal peptic ulcer	25 (3.9)	13 (4.0)	12 (3.7)	0.838
Chronic liver disease	31 (4.8)	15 (4.7)	16 (5.0)	0.854
Chronic kidney disease	16 (2.5)	9 (2.8)	7 (2.2)	0.613
Solid malignant neoplasm	35 (5.5)	18 (5.6)	17 (5.3)	0.862
Leukemia and/or lymphoma	5 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.2)	0.373
HIV infection	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.9)	0.249
Number of days since the date of onset of symptoms				
Median (Q1-Q3)	10.0 (8.0-11.0)	9.0 (8.0-11.0)	10.0 (8.0-12.0)	0.250
Mean $\pm$ SD	9.8 $\pm$ 3.6	9.7 $\pm$ 3.3	10.0 $\pm$ 3.8	0.222
Categories (%)				
$\leq$ 10 days	406 (63.2)	210 (65.4)	196 (61.1)	0.252
> 10 days	236 (36.8)	111 (34.6)	125 (38.9)	
Number of days of hospitalization since the date of hospitalization-median (Q1-Q3)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-3.5)	0.853
PAFI-median (Q1-Q3)	96.0 (76.0-129.0)	98.0 (78.9-130.5)	95.0 (72.0-125.0)	0.103
PAFI-mean $\pm$ SD	110.5 $\pm$ 50.5	111.7 $\pm$ 47.3	109.3 $\pm$ 53.6	0.548
Degrees of ARDS according to PAFI, n (%)				
Not ARDS (PAFI > 300)	5 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.2)	0.521
Mild ARDS (200 < PAFI $\leq$ 300)	39 (6.1)	21 (6.5)	18 (5.6)	
Moderate ARDS (100 < PAFI $\leq$ 200)	242 (37.7)	125 (38.9)	117 (36.4)	
Severe ARDS (PAFI $\leq$ 100)	356 (55.5)	174 (54.2)	182 (56.7)	
SAFI-median (Q1-Q3)	97.0 (95.0-117.0)	98.0 (95.0-117.0)	97.0 (95.0-117.0)	0.320
SAFI-mean $\pm$ SD	106.4 $\pm$ 19.5	105.4 $\pm$ 15.7	107.4 $\pm$ 22.7	0.203

(Continues)

Table 2. Baseline characteristics of patients after propensity score matching (*continued*)

After propensity score matching				
Characteristic	All patients (n = 642) (100%)	Tocilizumab + SOC group (n = 321) (50%)	SOC group (n = 321) (50%)	p*
Respiratory rate				
Median (Q1-Q3)	22.0 (19.0-25.0)	22.0 (19.0-25.0)	22.0 (19.0-25.0)	0.403
Mean $\pm$ SD	22.7 $\pm$ 5.2	22.5 $\pm$ 5.1	22.8 $\pm$ 5.4	0.479
Categories, n (%)				
RR $\leq$ 20 breaths/min	244 (38.0)	129 (40.2)	115 (35.8)	0.320
20 < RR < 30 breaths/min	328 (51.1)	162 (50.5)	166 (51.7)	
RR $\geq$ 30 breaths/min	70 (10.9)	30 (9.3)	40 (12.5)	
Use of accessory respiratory musculature [†] , n (%)	368/641 (57.4)	182/320 (56.9)	186/321 (57.9)	0.784
ROX index-median (Q1-Q3)	4.7 (3.9-5.6)	4.8 (3.9-5.6)	4.6 (3.9-5.6)	0.554
ROX index-mean $\pm$ SD	5.0 $\pm$ 1.5	4.9 $\pm$ 1.4	5.0 $\pm$ 1.7	0.662
Type of NIRS required [†] , n (%)				
HFNC alone	185 (28.8)	96 (29.9)	89 (27.7)	0.542
HFNC + CPAP/BPAP	457 (71.2)	225 (70.1)	232 (72.3)	0.542
HFNC + CPAP	452 (70.4)	222 (69.2)	230 (71.7)	0.489
HFNC + CPAP without BPAP	393 (61.2)	189 (58.9)	204 (63.6)	0.224
HFNC + BPAP	64 (10.0%)	36 (11.2)	28 (8.7)	0.292
HFNC + BPAP without CPAP	5 (0.8%)	3 (0.9)	2 (0.6)	1.000
HFNC + CPAP + BPAP	59 (9.2%)	33 (10.3%)	26 (8.1%)	0.339
Blood analytical parameters-median (Q1-Q3)				
Lymphocytes in cells/mm ³ [†]	630.0 (460.0-895.0)	660.0 (500.0-905.0)	590.0 (440.0-880.0)	0.026
C-reactive protein in mg/L	95.4 (44.8-152.5)	103.6 (45.3-155.3)	88.7 (43.9-151.3)	0.469
Ferritin in ng/mL [†]	970.5 (543.0-1396.0)	928.0 (517.3-1349.3)	1015.0 (581.8-1430.3)	0.093
Lactate dehydrogenase in IU/L [†]	407.0 (339.0-499.5)	399.0 (338.0-496.0)	414.0 (342.8-509.3)	0.388
Procalcitonin in ng/mL [†]	0.12 (0.06-0.20)	0.12 (0.06-0.20)	0.11 (0.07-0.21)	0.768
D-dimer in ng/mL [†]	655.0 (440.0-1060.0)	630.0 (440.0-1040.0)	670.0 (440.0-1090.0)	0.737
Creatinine in mg/dL [†]	0.70 (0.60-0.84)	0.70 (0.60-0.83)	0.71 (0.60-0.84)	0.752
Total bilirubin in mg/dL [†]	0.43 (0.33-0.57)	0.42 (0.31-0.54)	0.46 (0.35-0.59)	0.002
Microbiological detection test (RT-PCR or rapid antigenic test) positive for SARS-CoV-2 in nasopharyngeal exudate, n (%)	642 (100)	321 (100)	321 (100)	1.000
Radiological extent of pneumonia, n (%)				
No quadrants	13 (2.0)	6 (1.9)	7 (2.2)	0.841
One quadrant	6 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.9)	
Two quadrants	113 (17.6)	54 (16.8)	59 (18.4)	
Three quadrants	148 (23.1)	80 (24.9)	68 (21.2)	
Four quadrants	362 (56.4)	178 (55.5)	184 (57.3)	
Symptomatology, n (%)				
Fever [†]	367/537 (68.3)	207/309 (67.0)	160/228 (70.2)	0.433
Cough	563 (87.7)	285 (88.8)	278 (86.6)	0.400
Dyspnea [†]	326/600 (54.3)	148/307 (48.2)	178/293 (60.8)	0.002
Chest pain [†]	25/157 (15.9)	12/67 (17.9%)	13/90 (14.4)	0.714
Diarrhea [†]	85/626 (13.6)	47/315 (14.9)	38/311 (12.2)	0.324
Headache	155 (24.1)	82 (25.5)	73 (22.7)	0.407
Anosmia [†]	36/626 (5.8)	20/315 (6.3)	16/311 (5.1)	0.517

(Continues)

Table 2. Baseline characteristics of patients after propensity score matching (*continued*)

After propensity score matching				
Characteristic	All patients (n = 642) (100%)	Tocilizumab + SOC group (n = 321) (50%)	SOC group (n = 321) (50%)	p*
Candidacy for OTI-IMV if worsening	603 (93.9)	301 (93.8)	302 (94.1)	0.869
Use of glucocorticotherapy (dexamethasone) by systemic route, n (%)				
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Yes, standard dose of 6 mg/24 h	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Yes, iv a bolus of 20 mg/24 h	642 (100)	321 (100)	321 (100)	
Use of remdesivir, n (%)	39 (6.1)	22 (6.9)	17 (5.3)	0.409

*For the comparison between two qualitative variables, we used the Chi-square test or Fisher's exact test, depending on whether < 20% or > 20% of the cells had an expected frequency < 5, respectively. For the comparison of a quantitative variable between two groups of a dichotomous nominal qualitative variable (tocilizumab yes vs. no), we used the Student's t-test if means were compared and Mann-Whitney U test if medians (ranges) were compared.

[†]Values of patients have been lost in these variables; hence, the denominator is smaller.

[‡]The variable type of NIRS required was divided into several groups, taking into account that all patients used HFNC: (a) HFNC alone (no use of CPAP or BPAP); (b) HFNC + CPAP/BPAP (use of CPAP or BPAP or both); (c) HFNC + CPAP (use of CPAP regardless of whether or not the patient had also used BPAP afterward); (d) HFNC + CPAP without BPAP (use of CPAP excluding cases that had used BPAP afterward); (e) HFNC + BPAP (use of BPAP regardless of whether or not the patient had also used CPAP before); (f) HFNC + BPAP without CPAP (use of BPAP excluding cases that had used CPAP before); (g) HFNC + CPAP + BPAP (use of both devices, CPAP and BPAP, excluding cases that had only used CPAP or BPAP separately). Data are expressed as n (%), n/N (%), mean $\pm$ SD, or median (Q1-Q3).

ARDS: adult acute respiratory distress syndrome; BPAP: bilevel positive airway pressure; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CPAP: continuous positive airway pressure; HFNC: high-flow nasal cannulas; HIV: human immunodeficiency virus; IMV: invasive mechanical ventilation; IV or iv: intravenous route; N or n: sample size or number of observations; NIRS: non-invasive respiratory support; OTI: orotracheal intubation; P value: statistical significance level; PAFI: PaO₂/FiO₂ ratio; Q1: first quartile; Q3: third quartile; ROX index: (SpO₂/FiO₂)/RR ratio; RR: respiratory rate; RT-PCR: reverse transcriptase polymerase chain reaction; SAFI: SpO₂/FiO₂ ratio; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SD: standard deviation; SOC: standard of care.

Need for invasive mechanical ventilation

After matching, no statistically significant difference was detected in the probability of receiving IMV up to 30 days between the tocilizumab + SOC group and the SOC group (89/301 vs. 76/302; 29.6% vs. 25.2%; 95% CI = 24.5-35.1% vs. 95% CI = 20.5-30.5%) (HR = 1.22; HR 95% CI = 0.90-1.66; p = 0.194) (OR = 1.25; OR 95% CI = 0.87-1.79; p = 0.225) (Fig. 3B and Table 3).

Since no patients were escalated to OTI-IMV after 30 days, the OR was equal for the receipt of IMV throughout the hospital stay (Table 3). The median (Q1-Q3) of time until these patients received IMV was not modified by whether or not they had received tocilizumab (4.0 [2.5-7.0] days vs. 4.5 [2.3-7.8] days; p = 0.937) (Table 3).

Clinical failure

After matching, when analysing the composite probability of receiving IMV or death (clinical failure) up to 30 days, no statistically significant difference was detected between the tocilizumab + SOC group and the SOC group (104/321 vs. 89/321; 32.4% vs. 27.7%; 95% CI = 27.4-37.9% vs. 95% CI = 23.0-33.0%) (HR = 1.22; HR 95% CI = 0.92-1.62; p = 0.167) (OR = 1.25; OR 95% CI = 0.89-1.75; p = 0.197) (Fig. 3C and Table 3).

Since no patients experienced the composite event of IMV or death after 30 days, the OR was equal for the composite of receiving IMV or death (clinical failure) throughout the hospital stay (Table 3). The median (Q1-Q3) of time until these patients as a composite received IMV or died was not modified by whether or not they had received tocilizumab (5.0 [3.0-8.0] days vs. 5.0 [3.0-8.0] days; p = 0.673) (Table 3).

De-escalation to conventional nasal cannulas up to 30 days

After matching, regarding the probability of de-escalation from NIRS (HFNC, CPAP, and/or BPAP) (with patients potentially having escalated to IMV in between if they had required IMV) to NC within 30 days, no statistically significant difference in this was observed between the tocilizumab + SOC group and the SOC group (242/321 vs. 250/321; 75.4% vs. 77.9%; 95% CI = 70.2-79.9% vs. 95% CI = 72.9-82.2%) (OR = 0.87; OR95% CI = 0.60-1.25; p = 0.456) (Table 3). Within the subgroup of patients who neither received IMV nor died, the median (Q1-Q3) of length of stay in the IRCU under NIRS until de-escalation to NC in the conventional hospitalization area was statistically similar between the tocilizumab + SOC group and the SOC group (7.0 [5.0-10.0] days vs. 7.0 [5.0-10.0] days; p = 0.249) (Table 3).

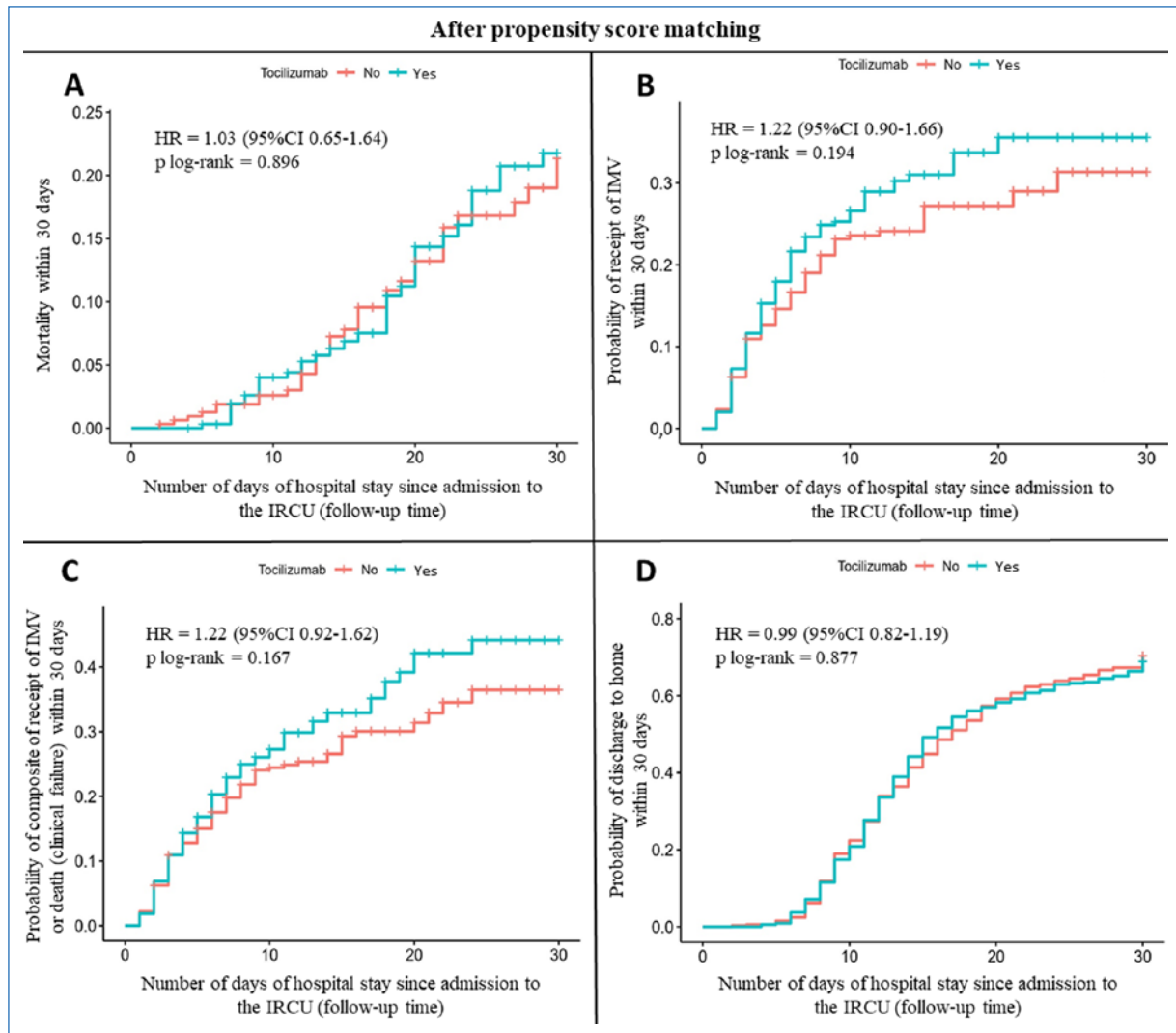


Figure 3. Effect of administration of tocilizumab on mortality up to 30 days (**A**), on the probability of receiving IMV up to 30 days (**B**), on the probability of composite of receiving IMV or death up to 30 days (**C**), and on the probability of discharge to home up to 30 days (**D**), after propensity score matching. To analyse the receipt of IMV in figure 3B, patients (39; 6.1%) deemed non-candidates for OTI-IMV due to advanced age, frail (dependent) baseline life, and major comorbidities were excluded from the total sample of 642 patients. HR: hazard ratio; IMV: invasive mechanical ventilation; IRCU: intermediate respiratory care unit; NC: conventional nasal cannulas; NIRS: non-invasive respiratory support; OTI: orotracheal intubation.

Discharge to home up to 30 days

After matching, regarding the probability of discharge to home up to 30 days, no statistically significant difference in this was observed between the tocilizumab + SOC group and the SOC group (221/321 vs. 226/321; 68.8% vs. 70.4%; 95% CI = 63.4-73.8% vs. 95% CI = 65.0-75.3%) (HR = 0.99; HR 95% CI = 0.82-1.19; p = 0.877) (OR = 0.93; OR 95% CI = 0.66-1.30; p = 0.668) (Fig. 3D and Table 3). Within the subgroup of patients who neither received IMV nor died, the median (Q1-Q3) of length of stay from admission to the IRCU to

discharge to home was statistically similar between the tocilizumab + SOC group and the SOC group (13.0 [9.0-16.0] days vs. 13.0 [9.0-19.0] days; p = 0.308) (Table 3).

Discussion

We presented a 1:1 matched cohort of 642 patients diagnosed with severe COVID-19 pneumonia who required NIRS (HFNC, CPAP, and/or BPAP) in an IRCU, where we observed that tocilizumab treatment was ineffective (showing no significant differences with its

Table 3. Effects of tocilizumab on study outcome variables after propensity score matching

After propensity score matching					
Outcome variable	All patients (n = 642) (100%)	Tocilizumab + SOC group (n = 321) (50.0%)	SOC group (n = 321) (50.0%)	Hazard ratio and/ or odds ratio (95% CI)	p
Death within 30 days (95% CI)*	71/642 11.1% (8.8-13.8%)	36/321 11.2% (8.1-15.3%)	35/321 10.9% (7.8-15.0%)	HR: 1.03 (0.65-1.64) OR: 1.03 (0.63-1.69)	0.896 0.900
Median of time (days) to death within 30 days [Q1-Q3] [§]	15.0 [9.0-20.0]	15.5 [9.0-20.0]	14.0 [11.0-20.0]	HR: Not valued OR: Not valued	0.913
Death during the hospital stay (95% CI) [†]	108/642 16.8% (14.1-20.0%)	59/321 18.4% (14.4-23.1%)	49/321 15.3% (11.6-19.8%)	HR: Not valued OR: 1.25 (0.83-1.89)	Not valued 0.291
Median of time (days) to death during the hospital stay [Q1-Q3] [§]	20.0 (12.3-36.0)	23.0 (12.0-38.0)	19.0 (12.5-33.5)	HR: Not valued OR: Not valued	0.301
Receipt of IMV within 30 days (95% CI) ^{†‡}	165/603 27.4% (23.9-31.1%)	89/301 29.6% (24.5-35.1%)	76/302 25.2% (20.5-30.5%)	HR: 1.22 (0.90-1.66) OR: 1.25 (0.87-1.79)	0.194 0.225
Receipt of IMV during the hospital stay (95% CI) ^{†‡}	165/603 27.4% (23.9-31.1%)	89/301 29.6% (24.5-35.1%)	76/302 25.2% (20.5-30.5%)	HR: Not valued OR: 1.25 (0.87-1.79)	Not valued 0.225
Median of time (days) to receipt of IMV [Q1-Q3] [¶]	4.0 (2.5-7.0)	4.0 (2.5-7.0)	4.5 (2.3-7.8)	HR: Not valued OR: Not valued	0.937
Composite of receipt of IMV or death (clinical failure) within 30 days (95% CI)*	193/642 30.1% (26.6-33.8%)	104/321 32.4% (27.4-37.9%)	89/321 27.7% (23.0-33.0%)	HR: 1.22 (0.92-1.62) OR: 1.25 (0.89-1.75)	0.167 0.197
Composite of receipt of IMV or death (clinical failure) during the hospital stay (95% CI) [†]	193/642 30.1% (26.6-33.8%)	104/321 32.4% (27.4-37.9%)	89/321 27.7% (23.0-33.0%)	HR: Not valued OR: 1.25 (0.89-1.75)	Not valued 0.197
Median of time (days) to composite of receipt of IMV or death (clinical failure) [Q1-Q3]**	5.0 (3.0-8.0)	5.0 (3.0-8.0)	5.0 (3.0-8.0)	HR: Not valued OR: Not valued	0.673
De-escalation to NC within 30 days (95% CI) [†]	492/642 76.6% (73.1-79.8%)	242/321 75.4% (70.2-79.9%)	250/321 77.9% (72.9-82.2%)	HR: Not valued OR: 0.87 (0.60-1.25)	Not valued 0.456
Median of time (days) to de-escalation to NC [Q1-Q3] ^{††}	7.0 (5.0-10.0)	7.0 (5.0-10.0)	7.0 (5.0-10.0)	HR: Not valued OR: Not valued	0.249
Discharge to home within 30 days (95% CI)*	447/642 69.6% (65.9-73.1%)	221/321 68.8% (63.4-73.8%)	226/321 70.4% (65.0-75.3%)	HR: 0.99 (0.82-1.19) OR: 0.93 (0.66-1.30)	0.877 0.668
Median of time (days) to discharge to home [Q1-Q3] ^{††}	13.0 (9.0-17.0)	13.0 (9.0-16.0)	13.0 (9.0-19.0)	HR: Not valued OR: Not valued	0.308

Data are expressed as n/N and % (95% CI) or median (Q1-Q3).

*For these variables, the HR was used as the main measure of association, and the OR was used as the secondary measure of association. The difference lies in the fact that the HR takes into account the follow-up time of the patients (therefore, it provides more information and is more complete), while the OR is independent of the follow-up time of the patients.

**Selecting only the subgroup of patients who, as a composite, received OTI-IMV in the ICU or died due to unfavourable evolution of respiratory failure.

†For these variables, the OR, which is independent of patient follow-up time, was used as the single main measure of association.

††Selecting only the subgroup of patients who neither received OTI-IMV in the ICU nor died due to favourable evolution of their respiratory status, so that they could be de-escalated from NIRS to NC and transferred from IRCU to a conventional hospitalisation area.

‡To analyse the receipt of IMV, patients (39; 6.1%) deemed non-candidates for OTI-IMV due to advanced age, frail (dependent) baseline life, and major comorbidities were excluded from the total sample of 642 patients.

§Selecting only the subgroup of patients who died due to unfavorable evolution of respiratory failure.

¶Selecting only the subgroup of patients who received OTI-IMV in the ICU due to unfavourable evolution of respiratory failure.

95% CI: 95% confidence interval; HR: hazard ratio; ICU: intensive care unit; IMV: invasive mechanical ventilation; IRCU: intermediate respiratory care unit; N or n: sample size or number of observations; NC: conventional nasal cannulas; NIRS: non-invasive respiratory support; OR: odds ratio; OTI: orotracheal intubation; p-value: level of statistical significance; Q1: first quartile; Q3: third quartile; SOC: standard of care.

non-use) in terms of avoidance of death, IMV, and clinical failure, both up to 30 days and during the hospital stay, and in terms of promotion of de-escalation to NC and discharge to home up to 30 days.

Among subjects under IMV in the ICU, tocilizumab treatment was also ineffective in avoiding in-hospital death.

The benefit of tocilizumab therapy in reducing mortality for moderate (need for COT) or severe (need for NIRS or IRS) COVID-19 pneumonia is controversial⁵. We observed a large discrepancy in the scientific literature⁵.

On the one hand, similar to our study, we found studies against the significant decrease in mortality with tocilizumab such as: the retrospective observational studies by Li et al.²⁴ (n = 1428; OR = 2.9; p = 0.0004) (where mortality was even significantly higher among those patients who had received tocilizumab), Okoh et al.²⁵ (n = 60; 10% vs. 8%; p = 0.823), Hill et al.²⁶ (n = 88; HR = 0.57; HR 95% CI = 0.21-1.52; p = 0.26), and Cardona-Pascual et al.²⁷ (n = 542; OR = 1.03; OR 95% CI = 0.63-1.68); the meta-analysis of seven retrospective observational studies by Lan et al.²⁸ (n = 592; 39/240 vs. 85/352; 16.3% vs. 24.1%; risk ratio = 0.62; risk ratio 95% CI = 0.31-1.22; p = 0.16; I² = 68%); and the randomized double-blind clinical trials BACC Bay¹⁴ (n = 243; 9/161 vs. 3/82; 5.6% vs. 3.8%; HR = 1.52; HR 95% CI = 0.41-5.61), EMPACTA¹⁵ (n = 377; 26/249 vs. 11/128; 10.4% vs. 8.6%; weighted difference = +2.0%, with 95% CI from -5.2% to +7.8%), COVACTA¹⁶ (n = 438; 58/294 vs. 28/144; 19.7% vs. 19.4%; weighted difference = +0.3%, with 95% CI from -7.6% to +8.2%; p = 0.94), and REMDACTA¹⁷ (n = 640; 78/430 vs. 41/210; 18.1% vs. 19.5%; HR = 0.95; HR 95% CI = 0.65-1.39; p = 0.79).

On the other hand, in contrast to our study, we found studies with conclusive results in favor of a significant decrease in mortality with tocilizumab such as: the retrospective observational studies by Guaraldi et al.²⁹ (n = 544; 13/179 vs. 73/365; 7% vs. 20%; HR = 0.38; HR 95% CI = 0.17-0.83; p = 0.015), Biran et al.³⁰ (n = 630; 102/210 vs. 256/420; 49% vs. 61%; HR = 0.71; HR 95% CI = 0.56-0.89; p = 0.0027), and Gupta et al.³¹ (n = 3924; 125/433 vs. 1419/3491; 28.9% vs. 40.6%; HR = 0.71; HR 95% CI = 0.56-0.92; p = 0.004); the meta-analysis of 10 retrospective observational studies by Zhao et al.³² (n = 1675; 132/675 vs. 283/1000; 19.5% vs. 28.3%; OR = 0.47; OR 95% CI = 0.36-0.60; p < 0.00001; I² = 74%; fixed-effect model); the randomized open-label clinical trials REMAP-CAP⁸ (n = 755;

99/353 vs. 142/402; 28.0% vs. 35.3%; HR = 0.63; HR 95% CI = 0.49-0.81 [conversely, in survival: HR = 1.59; HR 95% CI = 1.24-2.05]) and RECOVERY⁹ (n = 4116; 621/2022 vs. 729/2094; 30.7% vs. 34.8%; rate ratio = 0.85; rate ratio 95% CI = 0.76-0.94; p = 0.0028); and the meta-analysis of 19 randomized clinical trials by the World Health Organisation (WHO)¹⁰ (n = 8048; 960/4299 vs. 1023/3749; 22.3% vs. 27.3%; OR = 0.83; OR 95% CI = 0.74-0.92; p < 0.001; I² = 3.3%; fixed-effect model).

Regarding the probability of receiving IMV, similar to our study, among all the previously mentioned studies, tocilizumab therapy did not significantly reduce it in the following studies: the retrospective observational studies by Guaraldi et al.²⁹ (n = 544; 33/179 vs. 57/365; 18% vs. 16%; p = 0.41) and Li et al.²⁴ (n = 1428; OR = 6.6; p < 0.0001) (it was even significantly higher in the group that had received tocilizumab); the meta-analysis of seven retrospective observational studies by Lan et al.²⁸ (n = 413; 47/134 vs. 44/279; 35.1% vs. 15.8%; risk ratio = 1.51; risk ratio 95% CI = 0.33-6.78; p = 0.59; I² = 86%); and the randomized double-blind clinical trials BACC Bay¹⁴ (n = 243; 11/161 vs. 8/82; 6.8% vs. 10.0%; HR = 0.65; HR 95% CI = 0.26-1.62) and COVACTA¹⁶ (n = 273; 51/183 vs. 33/90; 27.9% vs. 36.7%; weighted difference = -8.9%, with 95% CI from -20.7% to +3.0%).

However, in contrast to our study, these other studies did show a benefit of tocilizumab in terms of significantly reducing the probability of receiving IMV: the randomized open-label clinical trial RECOVERY⁹ (n = 3554; 265/1754 vs. 343/1800; 15.1% vs. 19.1%; risk ratio = 0.79; risk ratio 95% CI = 0.69-0.92; p = 0.0019).

Regarding the composite probability of receiving IMV or death (clinical failure), similar to our study, among all previously mentioned studies, tocilizumab therapy did not significantly modify it in the following two studies: the randomized double-blind clinical trials BACC Bay¹⁴ (n = 243; 17/161 vs. 10/82; 10.6% vs. 12.5%; HR = 0.83; HR 95% CI = 0.38-1.81; p = 0.64) and REMDACTA¹⁷ (n = 640; 123/430 vs. 61/210; 28.6% vs. 29.0%; HR = 0.98; HR 95% CI = 0.72-1.34; p = 0.90).

However, in contrast to our study, these other studies did show a benefit of tocilizumab in terms of a significant reduction in the composite probability of receiving IMV or death (clinical failure): the retrospective observational study by Guaraldi et al.²⁹ (n = 544; 40/179 vs. 133/365; 22.6% vs. 36.5%; HR = 0.61; HR 95% CI = 0.40-0.92; p = 0.020); the randomized double-blind clinical trials COVACTA¹⁶ (n = 273; 53/183 vs. 38/90;

29.0% vs. 42.2%; HR = 0.61; HR 95% CI = 0.40-0.94) and EMPACTA¹⁵ (n = 377; 30/249 vs. 25/128; 12.0% vs. 19.3%; HR = 0.56; HR 95% CI = 0.33-0.97; p = 0.04); the randomised open-label clinical trial RECOVERY⁹ (n = 3554; 619/1754 vs. 754/1800; 35.3% vs. 41.9%; risk ratio = 0.84; risk ratio 95% CI = 0.77-0.92; p < 0.0001); and the meta-analysis of 19 randomized clinical trials by the WHO¹⁰ (n = 6838; 1009/3657 vs. 1126/3181; 27.6% vs. 35.4%; OR = 0.74; OR 95% CI = 0.66-0.82; I² = 0%).

Our study had several limitations. First, although analytical, it was an observational design instead of an experimental design, thus providing more restricted evidence (lower validity) for assessing the effectiveness of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia receiving NIRS. Second, this resulted in selection bias, given the absence of randomization, reflected as heterogeneity (p ≤ 0.05) in many of the baseline characteristics between the tocilizumab + SOC group and the SOC group. This was a very important problem that seriously affected the validity of our study (potentially leading to erroneous conclusions), since the results obtained for the outcome variables (death, IMV, clinical failure...) could not be explained by the action of tocilizumab, but by the greater or lesser previous severity of the patients in one group compared to the other, according to the differences in the aforementioned baseline variables. However, we were able to overcome this serious problem using the PSM statistical method at a 1:1 ratio to balance the two groups with each other, thereby greatly reducing selection bias. After matching, both groups were homogeneous (p > 0.05) with each other on almost all baseline characteristics. Nonetheless, this came at the cost of a decrease in the sample size from 1306 to 642 patients, which increased the random error of the study, although not severely, as the sample size was still large. Third, it is possible that in the PSM we did not take into account other confounding baseline variables due to lack of knowledge or availability; for example, the prior COVID-19 vaccination status, although we knew that the vast majority of our patients had not been vaccinated against COVID-19 due to problems of accessibility to the vaccine during the study period or refusal of the vaccine. Fourth, this was an open-label study instead of a masked study, with no use of a placebo as a control group, which could have increased differential classification bias. Moreover, fifth, the administration of dexamethasone in intravenous boluses of 20mg/24h to all our patients could have caused an anti-inflammatory effect

of such intensity that the subsequent addition of tocilizumab did not provide a significant anti-inflammatory synergy, resulting in a lack of effectiveness of tocilizumab. Although no studies have demonstrated a statistically significant superiority (especially in terms of mortality reduction) of the intravenous bolus compared to the standard dose in systemic glucocorticotherapy among patients admitted to the IRCU/ICU under NIRS/IRS for ARDS due to severe COVID-19 pneumonia (see clinical trials by Salton et al.³³, Salvarani et al.³⁴, Maskin et al.³⁵, Bouadma et al.³⁶, and Granholm et al.³⁷), it cannot be entirely ruled out^{38,39}.

We highlight several strengths in our study. First, it had a large sample size (n = 642 after matching), which reduces random error. Second, although observational, it was a prospective longitudinal study, offering greater validity in its conclusions compared to a retrospective longitudinal study or a cross-sectional study. Third, the homogeneity achieved between both groups (tocilizumab + SOC group vs. SOC group) in the baseline characteristics after the matching process, which, as previously explained, eliminated the influence of these characteristics (CRP, time of evolution of symptoms, type of NIRS used, radiological extent of pneumonia, PaO₂/FiO₂ ratio...) on the results obtained for the outcome variables (death, IMV, clinical failure...) of our study; thus ensuring that these results were explained solely by the effect of tocilizumab, without interferences. In this way, we managed to provide our study with robust validity, avoiding erroneous conclusions. Fourth, to compare the results obtained for the outcome variables of death, IMV, clinical failure, and discharge to home within 30 days between the two groups, we performed survival analyses, which not only assessed whether or not the event in question occurred, but also how long it took for the event to occur (that is, they took into account the exact follow-up time of each patient); in this way, they provided more complete information. Moreover, fifth, following the clinical guidelines of our center, based on expert consensus^{18,22,23}, all patients (100%) received dexamethasone in intravenous boluses of 20mg/24h upon admission to the IRCU, thus completely eliminating selection bias related to the use and dosage of systemic glucocorticotherapy, an achievement that had not been attained in such a decisive manner in any of the previous studies.

Scientific literature, both observational (retrospective and prospective) and experimental (randomized clinical trials), including meta-analyses, remains heterogeneous regarding the effectiveness of tocilizumab in

terms of reducing death, IMV, and clinical failure among patients with moderate or severe COVID-19 pneumonia^{5,40}. We consider that our study, despite being observational and non-experimental, contributes to increasing the existing scientific evidence on this issue, specifically in patients receiving NIRS. Although numerous clinical trials addressing this issue have already been published, we believe that the observational design of our study may be closer to the daily clinical practice environment (“real conditions”) when treating this type of patients, a nuance that may be more difficult to achieve in clinical trials, which tend to have a much more controlled environment (“ideal conditions”). In addition, the application of the PSM statistical technique in our observational study has allowed us to correct selection bias to some extent and, therefore, to approach the validity of an open-label clinical trial, in which the randomization technique is used to eliminate selection bias. Taking into account the results of our study and the (very heterogeneous) results of all the aforementioned studies, we cannot yet take a definitive stance on the advisability or not of using tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia receiving NIRS, neither for nor against. If we refer to the highest levels of evidence, it is true that the meta-analysis of randomized clinical trials by the WHO¹⁰, with a very large sample size ($n = 8048$), and represented above all by the open-label trial RECOVERY⁹ ($n = 4116$), demonstrated that tocilizumab was effective in reducing mortality. However, on the other hand, the randomized clinical trials BACC Bay¹⁴ ($n = 243$), EMPACTA ($n = 377$)¹⁵, COVACTA¹⁶ ($n = 438$), and REMDACTA¹⁷ ($n = 649$), although they had much smaller sample sizes (greater randomized error), were double-blinded (greater validity, give the avoidance of classification bias), and demonstrated no effectiveness of tocilizumab in terms of mortality reduction.

Conclusion

In our study, among patients admitted to the IRCU with a diagnosis of severe COVID-19 pneumonia who required NIRS (HFNC, CPAP, and/or BPAP), tocilizumab therapy was not shown to reduce mortality nor the probability of receiving IMV, not even when combining these two variables (clinical failure), neither up to 30 days nor during the hospital stay. Furthermore, tocilizumab therapy did not influence the probability of de-escalation to NC nor the probability of discharge to home up to 30 days.

Supplementary data

Supplementary data are available at DOI: 10.24875/RPR.25000027. These data are provided by the corresponding author and published online for the benefit of the reader. The contents of supplementary data are the sole responsibility of the authors.

Acknowledgments

We would like to express our most sincere thanks to all the physicians (pneumologists, emergency physicians, anesthesiologists, internists, and cardiologists), nurses, nursing assistants and pharmacists who worked commendably as a team with great professionalism and total commitment to society in the fight against the COVID-19 pandemic in the Intermediate Respiratory Care Unit (IRCU) of the Nurse Isabel Zendal Emergency Hospital (HEEIZ) in Madrid from December 2020 to March 2022 (from the third to the sixth wave of the COVID-19 pandemic in Spain), building an IRCU from scratch to consolidate it as the largest in Europe, which had up to 96 patients admitted simultaneously and through which more than 1800 patients have passed.

We would also like to thank the Hospital Admission Service of the HEEIZ for collecting data.

Authors' contributions

All the authors were involved in the annotation of data in the patients' electronic medical records and in the subsequent creation of a database into which they transcribed the annotated data.

All the authors had access to the study data and took responsibility for the integrity of the data.

M. Lorente-González, J.R. Terán-Tinedo, C. Funes-Moreno, and P. Landete were responsible for the overall study design.

F. Neria-Serrano performed all statistical analyses for this study. M. Lorente-González was secondarily involved in many of the statistical analyses.

M. Lorente-González, J.R. Terán-Tinedo, F. Neria-Serrano, and P. Landete took equal responsibility for the accuracy of the data analysis.

M. Lorente-González carried out the complete writing of this manuscript and the preparation of all tables and figures, and performed all the bibliographic review necessary for the preparation of this manuscript.

M. Lorente-González, J.R. Terán-Tinedo, F. Neria-Serrano, and P. Landete performed data interpretation,

and they undertook an exhaustive process of critical review and revision of this manuscript once it was drafted by M. Lorente-González. They approved the final version of this manuscript for publication.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest

All the authors declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

M. Lorente-González, J.R. Terán-Tinedo, A. Zevallos-Villegas, P. Mariscal-Aguilar, M. Suárez-Ortiz, E. Cano-Sanz, M.A. Ortega-Fraile, J. Hernández-Núñez, E.M. Saiz-Lou, and P. Landete were medical researchers in the HEEIZ in an open-label randomized phase 3 clinical trial, NEPTUNO, to determine the efficacy and safety of plitidepsin (an antiviral drug) compared to control in adult patients requiring hospitalization for moderate COVID-19. P. Landete was the primary researcher. The rest of the authors mentioned were secondary researchers. PharmaMar payments were made to all the researchers.

P. Landete and E.M. Saiz-Lou are members of PharmaMar's Advisory Board.

J.R. Terán-Tinedo, C. Funes-Moreno, D. Laorden, and P. Landete were also researchers in the HEEIZ in an open-label phase 3 clinical trial, OSCAR, to evaluate the efficacy and safety of otilimab (an anti-GM-CSF monoclonal antibody) in patients ≥ 70 years requiring admission to the IRCU for severe COVID-19. P. Landete was the primary researcher. The rest of the authors mentioned were secondary researchers. GlaxoSmithKline (GSK) payments were made to all the researchers.

M. Lorente-González also declares receipt of payment from Gilead Sciences for imparting a session in HEEIZ about the use of remdesivir in adult hospitalized patients diagnosed with COVID-19.

P. Landete declares financial and material support for educational activities from Linde Healthcare, Bial, Boehringer Ingelheim, Air Liquide, GSK, FAES Farma, and Novartis. In the same way, J. R. Terán-Tinedo and T. Villén-Villegas also disclose having received financial and material support for educational activities from several pharmaceutical companies and Phillips/Cardiva.

P. Landete declares having received funding from Phillips/Cardiva for medical writing at this institution.

All the authors have received funding from various pharmaceutical companies for registration at medical-scientific congresses in their respective fields.

None of the authors has received payments from pharmaceutical companies working with glucocorticoids, tocilizumab, anakinra, or baricitinib.

Ethical considerations

Protection of humans and animals and ethical approval. All the authors declare that no experiments on humans or animals were performed for this research. It was an observational study. This observational study was approved by the Research Ethics Committee with Medical Products of the La Paz University Hospital, located in Madrid, Spain, under code PI-4865. All the authors were certified in standards of Good Clinical Practice (GCP) by The Global Health Network (TGHN). All the authors adhered to the ethical principles for medical research involving human subjects stated in the Declaration of Helsinki by the World Medical Association (WMA).

Informed consent, confidentiality of data, and right to privacy. Informed consent was obtained from all patients, verbally, since at the time of the study, we were faced with an enormous healthcare burden in the midst of the COVID-19 pandemic situation. This article does not contain any patient data that could compromise their confidentiality, infringe on their privacy, or enable their identification.

Use of artificial intelligence for generating text. All the authors declare that no generative artificial intelligence was used in the production of this manuscript, including its figures and tables.

References

1. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:405-7.
2. Cinesi-Gómez C, Peñuelas-Rodríguez Ó, Luján-Torné M, Egea-Santaoalla C, Masa-Jiménez JF, García-Fernández J, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2 [Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection]. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:11-8.
3. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26:1636-43.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42.
5. Gupta S, Leaf DE. Tocilizumab in COVID-19: some clarity amid controversy. *Lancet*. 2021;397:1599-601.

6. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704.
7. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330-41.
8. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:1491-502.
9. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Campbell M, Staplin N, Spata E, Emberson JR, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637-45.
10. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JP, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2021;326:499-518.
11. Barkas F, Filippos-Ntekouan S, Kosmidou M, Liberopoulos E, Liontos A, Milionis H. Anakinra in hospitalized non-intubated patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:5527-37.
12. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021;27:1752-60.
13. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Emberson JR, Mafham M, Campbell M, Peto L, et al. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022;400:359-68.
14. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2333-44.
15. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384:20-30.
16. Rosas JO, Brau N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384:1503-16.
17. Rosas JO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2021;47:1258-70.
18. Hospital De Emergencias Enfermera Isabel Zendal. Comunidad De Madrid. Available from: <https://www.comunidad.madrid/centros/hospital-emergencias-enfermera-isabel-zendal> [Last accessed on 2024 Dec 27].
19. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto De Salud Carlos III. Ministerio De Sanidad, Gobierno De España. 182 Informes Sobre Situación De COVID-19 En España. Available from: <https://cnecovid.isciii.es/covid19/#evolu%C3%B3n-de-la-pandemia>; <https://repisalud.isciii.es/entities/publication/83f5c9bf-7f49-49fa-a309-7f22585c0521>; <https://www.quironprevencion.com/es/necesitas-saber/datos-oficiales/analisis-epidemiologico-covid-19-informes-situacion-pandemi> [Last accessed on 2023 Jul 05].
20. Sociedad Española De Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Fundamento Del Uso De Tocilizumab En Pacientes Con COVID-19. Beneficio VS Riesgo. Available from: <https://covid19.seimc.org/index.php/fundamento-del-uso-de-tocilizumab-en-pacientes-con-covid-beneficio-vs-riesgo> [Last accessed on 2021 Mar 18].
21. Centro De Informacion De Medicamentos Autorizados (CIMA), Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica De RoActemra (Tocilizumab) 20 mg/ml Para Solución Para Perfusion. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492001/ft_08492001.html [Last accessed on 2025 Jan 14].
22. Vecchie A, Batticciotto A, Tangianu F, Bonaventura A, Pennella B, Abenante A, et al. High-dose dexamethasone treatment for COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective study. *Intern Emerg Med*. 2021;16:1913-9.
23. Malaska J, Stasek J, Duska F, Balik M, Maca J, Hrudá J, et al. Effect of dexamethasone in patients with ARDS and COVID-19 - prospective, multi-centre, open-label, parallel-group, randomised controlled trial (REMED trial): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22:172.
24. Li M, Yoo EJ, Baram M, McArthur M, Skeeahan C, Awsare B, et al. Tocilizumab in the management of COVID-19: a preliminary report. *Am J Med Sci*. 2021;361:208-15.
25. Okoh AK, Bishburg E, Grinberg S, Nagarakanti S. Tocilizumab use in COVID-19-associated pneumonia. *J Med Virol*. 2021;93:1023-8.
26. Hill JA, Menon MP, Dhanireddy S, Wurfl MM, Green M, Jain R, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: clinical outcomes, inflammatory marker kinetics, and safety. *J Med Virol*. 2021;93:2270-80.
27. Cardona-Pascual I, Berlana D, Martínez-Valle F, Campaña-Herrero D, Montoro-Ronsano JB. Effect of tocilizumab versus standard of care in adults hospitalized with moderate-severe COVID-19 pneumonia. [Efecto de tocilizumab frente a cuidado estándar en pacientes adultos hospitalizados con neumonía COVID-19 moderada-grave]. *Med Clin (Barc)*. 2022;158:301-7.
28. Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106103.
29. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e474-84.
30. Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e603-12.
31. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181:41-51.
32. Zhao J, Cui W, Tian BP. Efficacy of tocilizumab treatment in severely ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:524.
33. Salton F, Confalonieri P, Centanni S, Mondoni M, Petrosillo N, Bonfanti P, et al. Prolonged higher dose methylprednisolone versus conventional dexamethasone in COVID-19 pneumonia: a randomised controlled trial (MEDEAS). *Eur Respir J*. 2022;10:2201514.
34. Salvarani C, Massari M, Costantini M, Merio DF, Mariani GL, Viale P, et al. Intravenous methylprednisolone pulses in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2022;60:2200025.
35. Maskin LP, Bonelli I, Olarte GL, Palizas F, Velo AE, Lurbet MF, et al. High- Versus Low-dose dexamethasone for the treatment of COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized open-label clinical trial. *J Intensive Care Med*. 2022;37:491-9.
36. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, Merdjji H, Poissy J, Dupuis C, et al. High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: the COVIDICUS randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182:906-16.
37. Granholm A, Kjaer MB, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BK, Cronhjort M, et al. Long-term outcomes of dexamethasone 12 mg versus 6 mg in patients with COVID-19 and severe hypoxaemia. *Intensive Care Med*. 2022;48:580-9.
38. Granholm A, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BK, Cronhjort M, Wahlin RR, et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive Care Med*. 2022;48:45-55.
39. Perner A, Venkatesh B. Higher-dose dexamethasone for patients with COVID-19 and hypoxaemia? *Lancet*. 2023;401:1474-6.
40. Sancho M, Muniz J, Cardinal-Fernandez P. Tocilizumab in patients infected by SARS-CoV2 [Tocilizumab en el paciente con COVID-19]. *Med Clin*. 2021;156:402-6.

¿Es posible el uso de la inteligencia artificial en las unidades de broncoscopia?

Is the use of artificial intelligence possible in bronchoscopy units?

Esperanza Salcedo-Lobera^{1*}, Pedro Ruiz-Esteban² y Francisco Miralles-Linares³

¹Servicio de Neumología, Hospital Regional Universitario de Málaga; ²Servicio de Nefrología, Hospital Regional Universitario de Málaga; ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Vithas Xanit Internacional, Benalmádena. Málaga, España

Alan Turing, conocido como el padre de la computación moderna, introdujo en 1936 el concepto de algoritmo y sentó las bases de la informática, pero no fue hasta 1950 cuando realizó una prueba de comunicación verbal entre un humano y una máquina para evaluar la capacidad de esta última de imitar la voz humana, lo que se conoce como test de Turing¹.

A raíz de lo anterior, en 1956, el informático John McCarthy acuñó el término «inteligencia artificial» (IA), y en 1957 Frank Rosenblat diseñó la primera red neuronal artificial; aun así, ha sido en la última década cuando se ha producido un desarrollo exponencial de esta tecnología, siendo uno de los hitos más importantes cuando la IA superó al test de Turing en 2014.

La IA se encuentra integrada en nuestro día a día, pero se está desarrollando en diferentes campos, sobre todo en medicina; de hecho, ya existen algunos estudios en los que la combinación de la IA con pruebas de imagen mejora la calidad y la eficiencia del diagnóstico de enfermedades por parte de los clínicos^{2,3}.

El objetivo principal de este estudio fue conocer si la IA nos puede ayudar en la toma de decisiones para seleccionar la técnica diagnóstica broncoscópica más eficaz en un paciente valorando solo las pruebas de imagen.

Realizamos un estudio observacional de corte transversal con una cohorte de seis neumólogos. Se recogieron datos clínicos (edad, sexo, hábitos tóxicos, antecedentes personales) e informes radiológicos (tomografía computarizada de tórax) de 30 pacientes de manera aleatorizada que fueron derivados a la unidad de neumología intervencionista de un hospital de tercer nivel, durante los meses de mayo a julio de 2024, para realización de broncoscopia diagnóstica. Se presentaron estos datos tanto a los neumólogos como a la IA para seleccionar la prueba endoscópica más rentable según la información que se aportaba.

Basándonos en las funcionalidades de los modelos de lenguaje generativos, diseñamos una herramienta específica para este estudio. Empleamos el modelo de OpenAI (<https://openai.com/es-ES/>) Chat-GPT en su versión 4o. Ampliamos su base de conocimiento con documentos e información científica sobre las técnicas diagnósticas existentes en el campo de la neumología, para que le ayudara en la toma de decisiones. Antes de comenzar el análisis final probamos la nueva herramienta con casos clínicos reales con el fin de depurar cómo debería ofrecernos la información y contrastarlo con las decisiones tomadas por los clínicos en esas situaciones.

*Correspondencia:

Esperanza Salcedo-Lobera

E-mail: esalcedolobera@gmail.com

Recibido: 03-08-2024

Aceptado: 21-10-2024

DOI: 10.24875/RPR.24000037

Disponible en internet: 20-03-2025

Rev Pat Resp. 2025;28(3):167-169

www.revistadepatologiarrespiratoria.org

Tabla 1. Datos generales de la cohorte

	Sexo	Edad (años)	Residente/adjunto	Licenciado/doctor	Dedicación técnicas
1	Mujer	35	Adjunto	Licenciado	Sí
2	Varón	54	Adjunto	Doctor	No
3	Varón	59	Adjunto	Doctor	Sí
4	Mujer	28	Residente 3. ^{er} año	Licenciado	No
5	Varón	25	Residente 1. ^{er} año	Licenciado	No
6	Mujer	28	Residente 4. ^o año	Licenciado	No

Para determinar el grado de concordancia de las respuestas de los neumólogos y la IA se realizó un análisis de concordancia simple, sumando el número de veces que las respuestas de los médicos coincidieron con las de la IA. Posteriormente se calculó el porcentaje total de respuestas concordantes y se evaluaron las diferencias de respuestas entre los diferentes grupos mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Las diferencias con un valor $p < 0,05$ se consideraron significativas.

Nuestra cohorte estaba formada por seis neumólogos (tres en periodo de formación y tres facultativos especialistas de área), cuyos datos generales se recogen en la [tabla 1](#). Tras presentar los 30 informes radiológicos con los datos clínicos, tuvieron que elegir la prueba bronoscópica más eficaz entre ecobroncoscopia, broncoaspiración, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial o biopsia bronquial.

El análisis de concordancia simple mostró una concordancia entre residente e IA del $82.6 \pm 14.0\%$, mientras que la concordancia entre especialista e IA fue del $65.3 \pm 6.1\%$. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.127$).

La IA se usa en diferentes ámbitos de la medicina. Existen algunos estudios en los que se ha aplicado a la broncoscopia, como por ejemplo el realizado por Cold et al.⁴, en el que se utilizó la IA para el perfeccionamiento en el uso del broncoscopio y se observó que mejoraba el manejo y la interpretación del árbol bronquial por los neumólogos noveles.

En nuestro estudio, ante la diversidad de técnicas bronoscópicas y los diferentes grados de formación en el área, se ha observado una mayor concordancia de la IA con los residentes en formación respecto a los especialistas, posiblemente porque tanto la IA como los residentes utilicen los mismos algoritmos y guías de práctica clínica para la toma de decisiones; sin embargo, la diferencia no ha llegado a presentar

significación estadística, posiblemente por la pequeña cohorte analizada.

En la literatura existen trabajos similares al nuestro, pero que comparan la IA con los broncoscopistas utilizando imágenes endoscópicas en lugar de datos clínicos e informes radiológicos. Li et al.⁵, con 28.441 imágenes bronoscópicas, observaron que la IA mejoraba la calidad de los procedimientos y que existía una diferencia entre los niveles de dedicación al área de broncoscopia.

Finalmente, la IA puede ser útil en nuestra práctica clínica para mejorar la toma de decisiones no solo antes de la realización del procedimiento, sino también durante este, pero se necesitan más estudios para presentar conclusiones más robustas.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2019;28(2):73–81.
2. Howard J. Artificial intelligence: implications for the future of work. *Am J Ind Med.* 2019;62(11):917–26.
3. Koseoglu FD, Alici IO, Er O. Machine learning approaches in the interpretation of endobronchial ultrasound images: a comparative analysis. *Surg Endosc.* 2023;37(12):9339–46.
4. Cold KM, Xie S, Nielsen AO, Clementsen PF, Konge L. Artificial intelligence improves novices' bronchoscopy performance: a randomized controlled trial in a simulated setting. *Chest.* 2024;165(2):405–13.
5. Li Y, Zheng X, Xie F, Ye L, Bignami E, Tandon YK, et al. Development and validation of the artificial intelligence (AI)-based diagnostic model for bronchial lumen identification. *Transl Lung Cancer Res.* 2022;11(11):2261–74.

Aeromonas hydrophila en un paciente adulto con fibrosis quística

Aeromonas hydrophilia in an adult patient with cystic fibrosis

Ezequiel Baran^{1*}, Elunei Zattera², Sol Gastal², Virginia D'Ascenzo³, Patricia Ruscitti⁴, M.^a Rose Cash⁴, M.^a Eugenia Iribarne⁴, M.^a Florencia Butti⁴, Luis Volta⁵, Paula Niosi⁵, Carla Canonge⁶ y Karina Ardizzoli⁷

¹Área de Neumología, Unidad de Fibrosis Quística de Adultos; ²Área de Kinesiología; ³Área de Gastroenterología; ⁴Área de Nutrición; ⁵Área Psicológica; ⁶Área Farmacéutica; ⁷Servicio de Microbiología, Unidad de Fibrosis Quística de Adultos. Hospital Interzonal General de Agudos R. Rossi, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de fibrosis quística a los 36 años de edad a partir de un estudio de fertilidad, quien presentó en una de sus consultas programadas a la unidad de fibrosis quística de adultos del Hospital R. Rossi, en un cultivo de esputo, el aislamiento de una especie no mucosa de *Aeromonas hydrophila*.

Palabras clave: *Aeromonas*. Fibrosis quística. CFTR.

Abstract

We report a case of a patient who was diagnosed with cystic fibrosis at 36 years old after a fertility study. In one of his scheduled visits to the adult cystic fibrosis unit of the Hospital R. Rossi, a non-mucoid strain of *Aeromonas hydrophila* was isolated from his sputum culture.

Keywords: *Aeromonas*. Cystic fibrosis. CFTR.

***Correspondencia:**

Ezequiel Baran
E-mail: ezebaran@gmail.com

Recibido: 30-04-2024

Aceptado: 24-09-2024

DOI: 10.24875/RPR.24000025

Disponible en internet: 07-10-2025

Rev Pat Resp. 2025;28(3):170-173

www.revistadepatologiarrespiratoria.org

1576-9895 / © 2024 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La fibrosis quística es una enfermedad causada por la alteración de un gen localizado en el cromosoma 7 que codifica para un canal de cloro denominado proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR), que es esencial en la regulación de la sal y el agua a través de las membranas. La reducción o ausencia del CFTR provoca secreciones espesas en las células de origen epitelial. Sin embargo, la mayor afectación ocurre en el pulmón, el aparato digestivo y los conductos deferentes.

Los pacientes que presentan fibrosis quística tienen mayor riesgo de contraer microorganismos del medio ambiente, como *Pseudomonas aeruginosa* y otros¹.

A pesar de que las *Aeromonas* fueron descubiertas hace 100 años, solo durante las últimas tres décadas se les ha identificado un papel en diferentes enfermedades humanas.

Observación clínica

Varón de 38 años, nacido en la ciudad de La Plata, cuyo diagnóstico de fibrosis quística se realizó a los 36 años de edad por un estudio de fertilidad. Previamente había consultado en diferentes servicios de neumología por cuadros de broncoespasmo, y fue medicado con broncodilatadores y corticosteroides inhalatorios.

Se realizó test de sudor en la primera muestra, con los siguientes resultados: cloro 84 mEq/l, sodio 81 mEq/l, peso 179 mg; en la segunda muestra: cloro 93 mEq/l, sodio 94 mEq/l, peso 204 mg. El espermograma presentó como resultado azoospermia y el estudio genético evidenció las mutaciones F508del/D110H. En la ecografía testicular se reconoció en la región cefálica el epidídimo derecho, con un diámetro de 9,2 mm, y no se identificaron el cuerpo ni la cola; solo se reconoció el ligamento escrotal. En cambio, del lado izquierdo, se identificaron la cabeza de 10,7 mm, el cuerpo y la cola. La espirometría mostró una curva de flujo-volumen computarizada dentro de parámetros normales, con los siguientes valores: FEV1 3,82 litros (96%), FVC 4,95 litros (99%) y FEV1/FVC 77 (96%). En cultivos de esputo previos presentó colonización crónica por *P. aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*.

Realizaba tratamiento diario con salbutamol 100 µg cada 6 horas, azitromicina 500 mg día por medio y



Figura 1. Placa de cultivo.

tobramicina nebulizada 300 mg cada 12 horas en meses alternos.

Presentó disminución de peso y del apetito, así como también deterioro de la función pulmonar con respecto a estudios previos, por lo que se interpretó el cuadro como una exacerbación.

Se solicitó un nuevo cultivo de esputo y se aisló una especie no mucosa de *Aeromonas hydrophila* (Figs. 1 y 2).

En la posterior visita de control, se interrogó de nuevo al paciente y refirió haber estado de vacaciones por la Patagonia, cerca de lagos, y que bebió agua de deshielo de los glaciares.

Se realizó un nuevo control de esputo, en el que se aisló *Stenotrophomonas maltophilia*, sin nuevo rescate en cultivos de esputo sucesivos de *Aeromonas* spp.

No se consideró una exacerbación y no se indicó un nuevo esquema terapéutico.

Sospechamos que el aislamiento transitorio tuvo relación con el agua de los glaciares.

Discusión

Aeromonas es uno de los géneros médicamente más relevantes en la actualidad, debido a su incremento en las consultas². Desde 1965 ha residido taxonómicamente en la familia *Vibrionaceae* junto con otros dos géneros que son patógenos para los seres humanos: *Vibrio* y *Plesiomonas*.

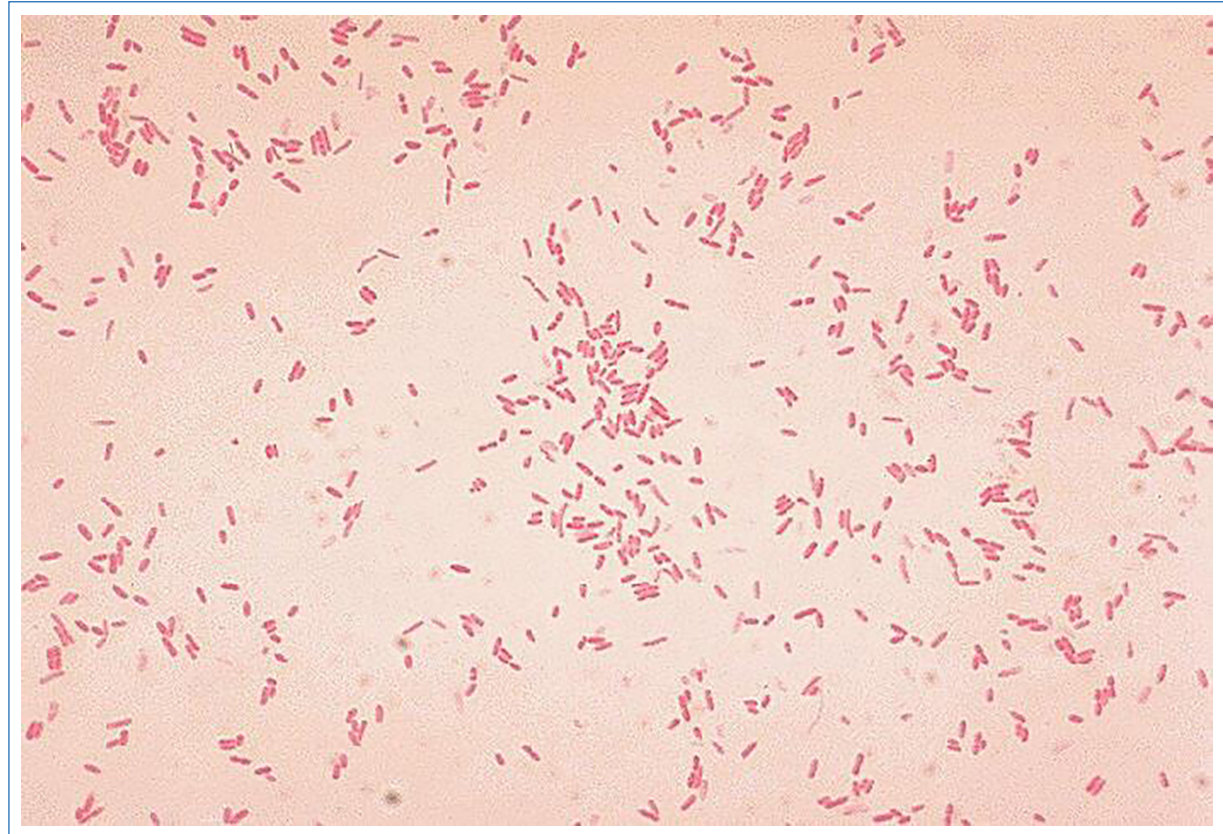


Figura 2. Tinción de gram.

El género *Aeromonas* pertenece a la familia *Aeromonadaceae*, que fue reclasificada de la familia *Vibrionaceae* a la *Aeromonadaceae* a mediados de la década de 1980. Son oxidasas positivas y fermentan glucosa. Crecen en un rango de temperatura de 0 a 42 °C³. Se han descrito más de 21 especies, que se agrupan en tres complejos principales: *A. hydrophila*, *A. caviae* y *A. veronii*. Es un bacilo gramnegativo móvil, ubicuo, que se encuentra en fuentes de agua, suelo, artrópodos, moluscos, mamíferos, aves, peces e insectos⁴.

A. hydrophila es un bacilo anaerobio facultativo. Dado que la mayoría de los cuadros infecciosos se producen en huéspedes inmunocomprometidos, se le reconoce como un patógeno oportunista. Sin embargo, en pacientes aparentemente sanos se han registrado casos de gastroenteritis, heridas en la piel, meningitis y enfermedades del aparato respiratorio⁵.

Es un bacilo miembro de la misma familia que *P. aeruginosa*. Su hábitat natural es el agua estancada y ha sido implicado como agente etiológico en varias enfermedades de peces. Se reconoce que la mayoría de las especies de *Aeromonas* no provocan enfermedad en la especie humana, aunque se desconoce si

otras genomoespecies pueden provocar infecciones en los humanos². En adultos se ha descrito como agente causal de gastroenteritis y de septicemia por infecciones de heridas. También se le ha reconocido como causa de neumonía y de absceso pulmonar en pacientes que han aspirado agua contaminada³.

A. hydrophila no se ha descrito como un patógeno que produzca síntomas en pacientes con fibrosis quística. Sin embargo, *A. salmonicida* se ha aislado en pacientes adultos que presentan fibrosis quística con un riesgo incrementado de infección, que previamente se desconocía⁶.

Asimismo, se han reportado casos de enfermedad con predominio de afectación pulmonar, y los aislamientos en esputo de *Aeromonas* pueden interpretarse como transitorios².

A estos pacientes se les clasifica en dos categorías: un grupo inmunocompetente que desarrolla síntomas luego del contacto con ambientes acuáticos, y otro que incluye a aquellos con enfermedades subyacentes, cuya infección proviene de la diseminación hematológica del tracto gastrointestinal a la vía aérea².

La mortalidad se acerca al 50% en presencia de factores adversos relacionados con las condiciones

subyacentes. Los factores asociados a mal pronóstico son neumonía, hemoptisis, infección de progresión rápida y sepsis².

Las condiciones asociadas a septicemia son enfermedades malignas (40-50%), enfermedades hepatobiliares (15-30%), diabetes (3-5%) y otras como pancreatitis, trauma, anomalías cardíacas, trastornos gastrointestinales, anemia y patologías respiratorias subyacentes².

En los últimos años se han registrado 20 casos de neumonía debidos a este microorganismo, de los cuales 11 presentaban comorbilidad relacionada con inmunosupresión, alcoholismo, insuficiencia renal, cirrosis, bronquiectasias, linfoma y accidentes vasculares cerebrales⁵.

Se desconoce el curso del proceso infeccioso y el mecanismo de secreción de nanovesículas y su interacción con las células del huésped⁷. Los posibles factores de virulencia incluyen toxinas, proteasas, hemolisinas, lipasas, adhesinas, aglutininas, enterotoxinas y enzimas. Otros factores que pueden contribuir a su virulencia son enolasa, vac B y la presencia de secreción de tipo IV³.

Las especies de *Aeromonas* son sensibles a los nitrofuranos, la azitromicina, los aminoglucósidos, las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, los carbapenémicos, las quinolonas y las tetraciclinas, y usualmente son resistente a las penicilinas y a la ticarcilina². En los últimos tiempos ha surgido preocupación por la aparición de cepas productoras de carbapenemasas⁴.

Un estudio multicéntrico realizado en 2022 analizó 93 casos de infecciones por *Aeromonas* en pacientes hospitalizados en diferentes regiones de España entre 2017 y 2020. Se observó una alta tasa de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (44,1%), las fluoroquinolonas (37,6%) y la piperacilina-tazobactam (27,8%). Además, se detectaron cinco aislamientos productores de carbapenemasas. Estos hallazgos indican la importancia de monitorizar la resistencia antimicrobiana de *Aeromonas* y optimizar el tratamiento

empírico inicial en las infecciones graves causadas por este patógeno⁸.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Littlewood J. The environment as a source of *Pseudomonas aeruginosa* and some other potential CF pathogens. London: Cystic Fibrosis Trust; 2007. Available from: www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/Pseudomonas_article_-_Jim__Sept_07_.pdf
2. Janda JM, Abbott SL. Evolving concepts regarding the genus *aeromonas*: an expanding panorama of species, disease presentations, and unanswered questions. *Clin Infect Dis*. 1998 Aug;27(2):332-44.
3. Morris JG, infection HAA. *Aeromonas* infection. uptodate. Waltham, Ma: UpToDate; 2013. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/aeromonas-infections>
4. Silva OF. *Aeromonas* spp. *Rev Chil Infectol*. 2011;28(2):157-8.
5. Nagata K, Takeshima Y, Tomii K, Imai Y. Fulminant fatal bacteremic pneumonia due to *aeromonas hydrophila* in a non-immunocompromised woman. *Intern Med*. 2011;50(1):63-5.
6. Gillow C, Shaw A, Moore JE, Elborn JS, Murphy PG. Antibiotic resistance and identification of uncommon gram-negative bacteria isolated from sputum of adult patients with cystic fibrosis. *Br J Biomed Sci*. 2006;63(1):22-5.
7. Lusta KA, Kozlovskii IE. Outer membrane nanovesicles of Gram-negative bacteria *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas salmonicida*. *Mikrobiologiya*. 2011;80(4):513-8.
8. Navarro-San Francisco C. Epidemiological and microbiological update of infections caused by *Aeromonas* species in Spain: a multicenter study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022;40:121-7.

Estenosis bronquial secundaria a parches de Teflón. A propósito de un caso

Bronchial stenosis secondary to teflon pledgets. A case report

Marta Figuerola-Esteban*, Esperanza Salcedo-Lobera y Francisco Páez-Codeso

Departamento de Enfermedades Respiratorias, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

Resumen

Tras la realización de una resección pulmonar, una de las complicaciones más temidas y graves es la fístula broncopleurale. En ocasiones, se utilizan materiales como los parches de teflón para reforzar la pared bronquial previo a la sutura del bronquio para formar el muñón, de manera que se minimice el riesgo de que el paciente desarrolle una fístula broncopleurale. Son muy pocos los casos descritos en la literatura en los que se haya producido una migración de estos parches de teflón de la superficie bronquial externa a la luz bronquial. Presentamos el caso de un varón al que se le realizó una lobectomía inferior izquierda en 2022 con neumonías de repetición secundarias a la obstrucción bronquial producida por la migración de parches de teflón que se colocaron durante la intervención quirúrgica.

Palabras clave: Estenosis. Bronquial. Broncoscopia. Teflón. Complicación. Cirugía.

Abstract

After pulmonary resection, one of the most dreaded and serious complications is the bronchopleural fistula. Occasionally, materials such as Teflon™ pledgets are used to reinforce the bronchial wall prior to suturing the bronchus to form the stump, in order to minimize the risk of the patient developing a bronchopleural fistula. There are very few cases described in the literature in which the migration of Teflon™ plates from the external bronchial surface to the bronchial lumen has occurred. We present the case of a male patient who underwent a left lower lobectomy in 2022 due to recurrent pneumonias secondary to bronchial obstruction caused by the migration of the Teflon™ plates placed during the surgical procedure.

Keywords: Stenosis. Bronchial. Bronchoscopy. Teflon. Complication. Surgery.

*Correspondencia:

Marta Figuerola-Esteban

E-mail: martafiguerolaesteban@gmail.com

Recibido: 19-03-2025

Aceptado: 03-05-2025

DOI: 10.24875/RPR.25000015

Disponible en internet: 26-06-2025

Rev Pat Resp. 2025;28(3):174-177

www.revistadepatologiarrespiratoria.org

1576-9895 / © 2025 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

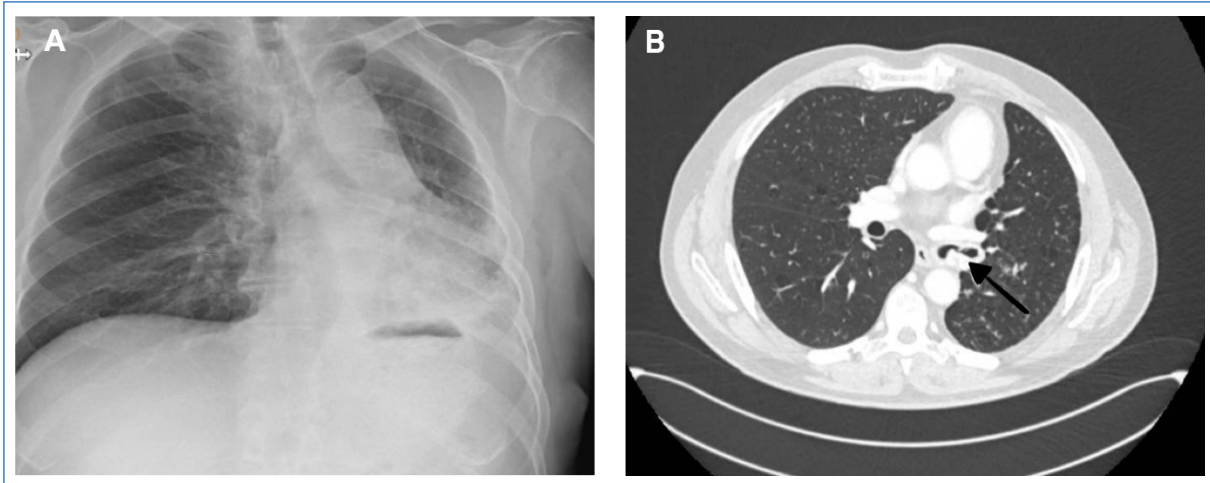


Figure 1. **A:** radiografía de tórax postero-anterior donde se observa pérdida de volumen y aumento de densidad a nivel de hemitórax izquierdo. **B:** corte axial de tomografía computarizada de tórax donde se objetiva engrosamiento endoluminal (flecha).

Varón de 57 años diagnosticado de tumor carcinoide atípico (T2N1M0) en lóbulo inferior izquierdo en 2022 que se interviene mediante una lobectomía inferior izquierda con posterior broncoplastia con puntos de Prolene™ 4/0 apoyados en parches de teflón para reforzar el bronquio y evitar la aparición de una fístula broncopleurale a dicho nivel debido a la fragilidad bronquial intraoperatoria encontrada durante el procedimiento. Durante el seguimiento por parte del servicio de oncología médica, progresión en diferentes regiones con necesidad de modificación de tratamientos quimioterápicos.

Así, a los dos años, el paciente ingresa por neumonía en el lóbulo superior izquierdo. Se realiza tomografía computarizada (TC) de tórax en la cual se observa un engrosamiento en el tercio más distal del bronquio principal izquierdo, sin poder descartar recidiva (Fig. 1). Ante la sospecha de recidiva local, se deriva a la unidad de neumología intervencionista para la realización de broncoscopia diagnóstica y terapéutica, observándose un cuerpo extraño endoluminal con hilo de sutura (parches de teflón con Prolene™) relacionado con cirugía previa que obstruye casi en su totalidad el bronquio lobar superior. Se decide conjuntamente con el servicio de cirugía torácica mantener actitud expectante, conservando el material ante posibles complicaciones por su retirada.

Se deriva al paciente para realizar tratamiento radioterápico paliativo sobre dicha lesión ante posibilidad de recidiva tumoral próxima al cuerpo extraño endoluminal secundario a la cirugía; sin embargo, varios ingresos hospitalarios secundarios a episodios

neumónicos en los meses posteriores obligan a realizar una nueva broncoscopia con el objetivo de mejorar la luz bronquial. Para ello se realiza una broncoplastia con balón de dilatación tipo CRE (compresión radial controlada) hasta 15 mm (8 atm), con la que se consigue luz distal correspondiente al lóbulo superior izquierdo permeable, se retiran con pinzas fórceps y con la misma fuerza radial de los balones de dilatación algunos fragmentos del parche de teflón sin incidencias (Fig. 2). Posteriormente en el seguimiento no se han observado complicaciones tras la retirada de dichos fragmentos ni nuevos episodios infecciosos.

Los parches de teflón no se utilizan con frecuencia en cirugía, pero en ocasiones pueden ser útiles para reforzar la pared bronquial en casos seleccionados. En nuestro paciente por la fragilidad del bronquio, y así poder realizar las suturas con mayor seguridad y evitar la formación de fístulas broncopleurales. Estas fístulas aumentan la morbimortalidad de los pacientes y es importante reconocer a los pacientes con riesgo del desarrollo de estas a nivel de muñón, como es el caso de los pacientes que padecen un cáncer en un estadio avanzado, aquellos que reciben quimioterapia o radioterapia, corticoterapia previa, márgenes quirúrgicos afectados por la enfermedad tumoral, malnutrición, diabetes *mellitus*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o ventilación mecánica posquirúrgica¹⁻³.

Existen escasos casos clínicos en la literatura similares a este. Lisa et al.⁴ describen un caso en el que se produce la migración del material tras 13 años de la intervención quirúrgica; hay que destacar que el paciente había recibido radioquimioterapia adyuvante.

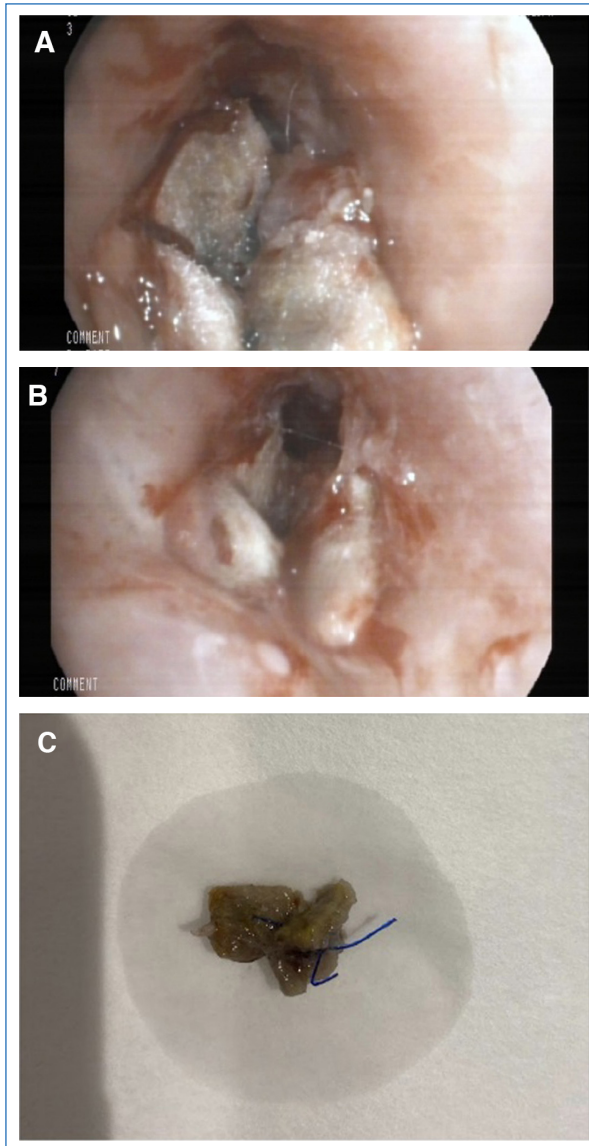


Figure 2. **A:** cuerpo extraño con hilo de sutura (placas de teflón con Prolene™) endobronquial que obstruye el bronquio lobar superior parcialmente. **B:** luz bronquial del bronquio lobar superior tras realización de dilataciones con balón y repermeabilización de la luz bronquial. **C:** material de teflón y sutura tras retirada de este durante procedimiento.

En nuestro caso, el paciente había recibido radioterapia paliativa en los meses previos para intentar reducir la posible recidiva asociada conociendo los riesgos de este tratamiento en el tumor carcinoide, el cual tradicionalmente no es radiosensible. Así, Lisa et al. sugieren la retirada del material y la colocación de un *stent* de silicona que permite la corrección de la estenosis de manera provisional hasta su retirada posterior a los 6 meses.

Watanabe et al.⁵ describen el caso de un paciente que presentó migración del material quirúrgico 8 años más tarde; se realizó una retirada del material realizando hemostasia con plasma argón asumiendo el riesgo de hemoptisis. Posteriormente, se realizó una broncoscopia de revisión donde se objetivó tejido de granulación en la zona sin visualizarse fístula. Tras un año, no hubo recidivas tumorales ni infecciosas.

La migración de parches de teflón a la luz endobronquial es extremadamente rara en cirugía torácica, aunque sí existen algunos casos descritos en otro tipo de cirugías como a nivel urológico, cardiológico o digestivo⁶⁻⁸. Es muy importante conocer el material utilizado en las cirugías, y en caso de utilizar este tipo de parches sospechar su posible migración en pacientes con episodios infecciosos respiratorios de repetición o con engrosamiento a nivel bronquial por tejido de densidad en partes blandas en las pruebas de imagen.

Debido a la escasa bibliografía al respecto, no está clara la actitud que seguir, por lo que se puede optar por procedimientos más invasivos, como la retirada del material quirúrgico, con las posibles complicaciones asociadas (entre las que se encuentra el desarrollo de fístulas) o por procedimientos endoscópicos, como fue nuestro caso, para mejorar la permeabilidad bronquial.

Tal como se propone en los casos encontrados en la literatura, la utilización de material absorbible o material biológico como pericardio, tejido adiposo o fascia muscular podrían evitar las posibles complicaciones secundarias al uso de parches de teflón como la migración o el rechazo local de estos^{4,5}.

Financiamiento

La realización del presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo

con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Sato M, Saito Y, Nagamoto N, Endon C, Usuda K, Takahashi S, et al. An improved method of bronchial stump closure for prevention of bronchopleural fistula in pulmonary resection. *Tohoku J Exp Med.* 1992;168:507-13.
2. Obrer AA, Martín E, Martínez P, Rico GR, Granel MV, García R, et al. Abordaje de la fistula broncopleurale en pacientes intervenidos de cáncer de pulmón. Estudio prospectivo. *Arch Bronconeumol.* 1998;34:17-22.
3. Algar FJ, Alvarez A, Aranda JL, Salvatierra A, Baamonde C, Lopez-Pujol FJ. Prediction of early bronchopleural fistula after pneumonectomy: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg.* 2001;75:1662-7.
4. Lisa M, Pretch MD, Vallières E. Bronchial obstruction due to teflon pledgets migration 13 years after lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:2116-8.
5. Watanabe H, Abe K, Kanauchi N. Obstructive pneumonia owing to migration of a teflon pledget at 8 years after surgery for a pulmonary carcinoid tumor: a case report. *Surg Case Rep.* 2019;5:163.
6. Dally E, Falk GL. Teflon pledget reinforced fundoplication causes symptomatic gastric and esophageal luminal penetration. *Am J Surg.* 2004;187:226-9.
7. Conn KS, Dunning JJ, Pillai R. Extrusion of Teflon aortic pledgets from a sternal wound six years after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12:150-3.
8. Cholhan HJ, Stevenson KR. Sling transaction of urethra: a rare complication. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1996;7:331-4.

Giant infected pulmonary bulla: favorable evolution with antibiotic therapy

Bulla pulmonar gigante sobreinfectada: evolución favorable con antibioterapia

María Conejero-Merchán^{1*}, Beatriz Raboso-Moreno^{1,2} y Araceli Abad-Fernández^{1,2}

¹Department of Pulmonology, University Hospital of Getafe; ²Faculty of Biomedical and Health Sciences, European University of Madrid. Madrid, Spain

A 54-year-old male, active smoker with suspected chronic obstructive pulmonary disease, consulted for back pain, low-grade fever, non-productive cough, and dyspnea for 5 days. A chest radiograph (Fig. 1A) revealed a radiolucent lesion in the right pulmonary apex with an air-fluid level. Computed tomography confirmed a 13 cm cystic lesion in the right upper lobe, consistent with a complicated bulla (Fig. 1B and C). Neoplasia and autoimmune diseases were ruled out by serology and bronchoscopy. Empirical intravenous amoxicillin-clavulanic was initiated, leading to clinical

and laboratory improvement. A 4-week course of oral antibiotics was completed, with follow-up radiography showing bulla size reduction and decreased air-fluid level (Fig. 1D). A giant pulmonary bulla is an air-filled space occupying at least 30% of the hemithorax, often secondary to smoking but also associated with human immunodeficiency virus, alpha-1 antitrypsin deficiency, or intravenous drug use^{1,2}. Malignant and autoimmune causes must be excluded³. Although some cases require surgical drainage^{4,5}, in this patient, prolonged antibiotic therapy resulted in partial bulla reduction,

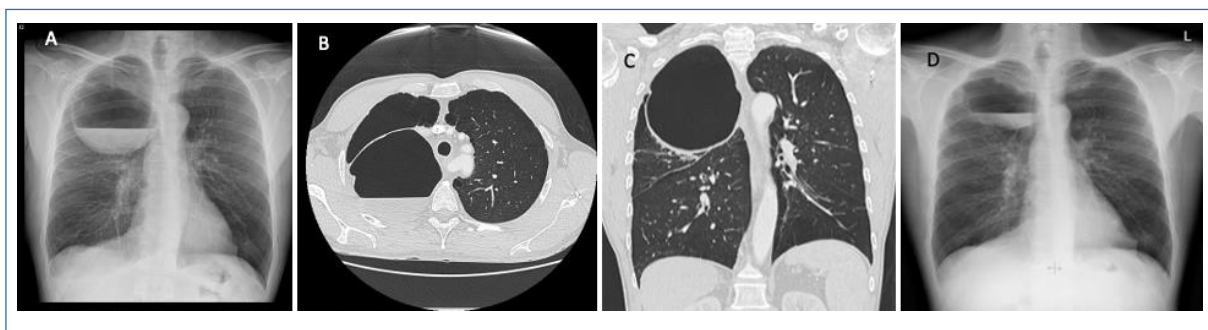


Figure 1. A: chest X-ray shows a radiolucent lesion measuring 15 × 13 × 12.5 cm located in the right pulmonary apex with an air-fluid level inside B and C: computed tomography scan shows a 13 cm cystic lesion in the right upper lobe, consistent with a complicated bulla. D: follow-up chest X-ray demonstrated radiological improvement with a reduction in bulla size and air-fluid level in the right upper lobe after 4 weeks of treatment.

*Correspondence:

María Conejero-Merchán
E-mail: merconejero@gmail.com

Recibido: 15-04-2025

Aceptado: 20-06-2025

DOI: 10.24875/RPR.25000023

Disponible en internet: 07-10-2025

Rev Pat Resp. 2025;28(3):178-179

www.revistadepatologiarespiratoria.org

1576-9895 / © 2025 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

suggesting that infection may contribute to lung parenchymal remodeling.

Funding

None.

Conflicts of interest

None.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution's

confidentiality protocols, obtained informed consent from patients, and received approval from the Ethics Committee. The SAGER guidelines were followed according to the nature of the study.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Wozniak A. Evaluation and medical management of giant bullae. *J Pulm Med.* 2025;34:123-30.
2. Llobregat Poyán N, Simón Adiego C, García Luján R. Enfermedad bullosa. In: XVI Cirugía en Patología Pulmonar No Tumoral. 2010. p. 89-98.
3. Mireles-Cabodevila E, Sahi H, Farver C, Mohammed TL, Culver DA. A Young patient with a minimal smoking history presents with bullous emphysema and recurrent pneumothorax. *Chest* 2007;132:338-43.
4. Córdoba Alonso AI, Arlabán Carpintero M, Olmos Martínez JM. Bulla pulmonar gigante sobreinfectada. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:395.
5. Kirschner LS, Stauffer W, Duane PG, Krenzel C. Treatment of a giant fluid-filled bulla with drainage via closed thoracostomy tube. *Chest.* 1997;111:1772-4.