



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Terapia de oxigenación con cánula de alto  
flujo en pacientes con insuficiencia  
respiratoria aguda por COVID-19 atendidos  
en el Hospital Universitario Nacional de  
Colombia durante el periodo pandémico**

**Alba del Pilar Rodríguez Cortés**

**Jorge Alberto Cortes**

**Jairo Antonio Pérez Cely**

**July Vianneth Torres-González**

**Jairo Morantes-Caballero**

Universidad Nacional de Colombia

Facultad, Medicina

Bogotá; D.C, Colombia

2021

# **Terapia de oxigenación con cánula de alto flujo en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia durante el periodo pandémico**

**Alba del Pilar Rodríguez Cortés**

Trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

**Médico Internista.**

Director (a):

Doctor. Jorge Alberto Cortes

Codirector (a):

Doctor. Jairo Antonio Pérez Cely

Grupo de Investigación:

Doctora: July Vianneth Torres-González

Doctor: Jairo Morantes-Caballero

Universidad Nacional de Colombia

Facultad, Medicina

Bogotá. D. C. Colombia

2021

*En memoria de los compañeros del área de la salud fallecidos en la lucha contra el Covid 19.*

# Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Alba del Pilar Rodríguez Cortés

---

Nombre

Fecha: 31/07/2021

# Agradecimientos

Gracias a mi familia.

A la Universidad Nacional de Colombia.

A los doctores.

Director: Doctor. Jorge Alberto Cortes. Médico Internista Infectólogo.

Codirector: Doctor. Jairo Antonio Pérez Cely. Médico Anestesiólogo Intensivista

Coinvestigadores:

Doctora: July Vianneth Torres-González. Médico Internista Neumóloga

Doctor: Jairo Morantes-Caballero. Médico Internista Epidemiólogo.

Quienes me han llevado de la mano en el paso a paso de la elaboración de un trabajo no sólo de grado, si no relevante para el sistema de salud colombiano, así como a los estudiantes; por el apoyo en la recolección de la información.

Doctor: Sergio David Rodríguez Cortes.

Doctor: Andrés Felipe Linares Vaca.

Doctor: Juan Pedro Villamizar.

Doctora: Laura Sánchez Fandiño.

Doctora: Karen Yuliana Ramírez.

Sin ese trabajo en equipo no hubiese sido posible realizar la presente investigación.

## Resumen

### **Terapia de oxigenación con cánula de alto flujo en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia durante el periodo pandémico**

**Descripción:** La infección por SARS CoV-2 se asocia con una mayor mortalidad en pacientes con neumonía grave y los que progresan a falla ventilatoria. Existe controversia sobre el beneficio de diferentes formas de manejo ventilatorio, en este tipo de pacientes.

**Objetivo:**

Determinar el efecto del uso de la Cánula de Alto Flujo-CNAF- en pacientes adultos con infección por SARS-CoV 2 que desarrollaron falla respiratoria hipoxémica sobre la estancia hospitalaria y la mortalidad.

**Metodología:**

Estudio de cohorte retrospectiva entre marzo 2020 a febrero 2021, en el que se identificaron pacientes adultos con neumonía grave por SARS CoV-2, confirmada por la prueba Reacción en Cadena de la Polimerasa- PCR-, con falla ventilatoria definida por  $PaO_2 < a 60$  mmHg, que utilizaron CNAF (exposición), y se aparearon con una relación 1:3 a pacientes con ventilación mecánica por intubación orotraqueal. Para realizar el análisis se realizó el ajuste por covariables y potenciales confusores conocidas con pesos estabilizados por la probabilidad inversa del tratamiento derivados del puntaje de propensión. Se evaluó el efecto del uso de CNAF sobre la estancia hospitalaria y la mortalidad a 30 días, con un modelo *Poisson*. Se evaluaron otros desenlaces con un modelo de regresión logística.

**Resultados:**

De 1.579 pacientes admitidos con COVID-19, fueron descartados 830 pacientes por no cumplir criterios de inclusión, de esta forma 749 pacientes continuaron en la selección de

estudio. 118 pacientes fueron descartados por no usar CNAF ni IOT , quedando así 631 pacientes, que pasan a revisión detallada de su historial clínico, de lo cual resulto que 573 aplicaron para uso exclusivo de IOT y 58 para CNAF, de estos últimos, 18 pacientes fueron finalmente descartados por registros clínicos incompletos, quedando así con 40 pacientes disponibles para la cohorte de CNAF. Una vez realizado el emparejamiento según fecha de ingreso, se descartan de la cohorte de IOT a 18 pacientes que no cumplen criterios de inclusión a cabalidad y se pasan 139 pacientes de la cohorte de IOT a relación de análisis 3:1, lo cual genera la exclusión 19 pacientes por no cumplimiento de criterios de inclusión, pasando así a contar con 120 pacientes definitivos para la cohorte de IOT (ver figura 1). La distribución en general fue de 107(66.9%) hombres, con una edad promedio de 63 años. En total 81 pacientes fallecieron a los 30 días, con una estancia hospitalaria media de 15 días. Después de ajustar por los confusores se encontró una asociación entre la CNAF y un menor tiempo a egreso (IRRa 0.71, IC95%: 0.55-0.91). No se identificó una asociación con la mortalidad (IRRa 1.13, IC95%: 0.93 - 1.37).

**Conclusión:**

El abordaje con cánula nasal de alto flujo-CNAF- podría asociarse con una menor estancia hospitalaria. En este estudio no se identificó una asociación entre el uso de CNAF y la mortalidad.

**Palabras clave:**

Cánula, hipoxia, intubación, máscara nasal, insuficiencia respiratoria, COVID-19.

## Abstract

### **Oxygen Therapy with High Flow Nasal Cannula for Patients with Acute Respiratory Insufficiency due to COVID – 19 at the National University Hospital (HUN)**

Description: The Infection due to SARS CoV-2 is associated with more mortality in patients with severe pneumonia and those that transitions to ventilatory failure. In these patients, controversy exists about the benefits on the diverse forms of ventilatory management.

#### **Objective:**

To determine the effects on High Flow Nasal Cannula (HFNC) usage in adults' patients with infections due to SARS CoV-2 that developed hypoxemia respiratory failure at the hospital stay and, death.

#### **Methodology:**

Cohort retrospective study between March 2020 and February 2021, were adult patients with severe pneumonia where identify due to SARS CoV-2, ratify by the Polymerase Chain Reaction Test (PCR), with ventilatory failure defined by PaO<sub>2</sub> less than 60 mmHg, and that used or were exposed to HFNC, paired with a 1:3 relation patients with mechanical ventilator by orotracheal intubation. To perform the analysis, an adjustment was done by covariables, and potential confounders known, with stabilized pesos by the treatment inverse probability derivative from score propensity. It was evaluated the HFNC usage on hospital stay and mortality at the 30<sup>th</sup> day, with a Poisson model. Other outcomes were evaluated with a logistic regression.

#### **Results:**

The 1.579 patients admitted with COVID-19, 830 patients were discarded for not meeting inclusion criteria, thus 749 patients continued in the study selection. 118 patients were discarded for not using CNAF and IOT, leaving 631 patients, who undergo a detailed review

of their clinical history, as a result of which 573 applied for the exclusive use of IOT and 58 for CNAF, of the latter, 18 patients were finally discarded due to incomplete clinical records, thus leaving 40 patients available for the CNAF cohort. Once the matching according to the date of admission was made, 18 patients who did not fully meet the inclusion criteria were discarded from the IOT cohort and 139 patients from the IOT cohort were transferred to a 3: 1 analysis ratio, which generates the exclusion of 19 patients due to non-compliance with the inclusion criteria, thus having 120 definitive patients for the IOT cohort (see figure 1). The overall distribution was 107 (66.9%), with an average age of 63 years old men. In total, 81 patients died at the 30<sup>th</sup> day, with an average hospital stay of 15 days. After adjusting with confounders, it was found an association between HFNC and less time to outflow (IRRa 0.71; IC95%: 0.55 – 0.91). It was not found an association with mortality (IRRa 1.13; IC 95%: 0.93 – 1.37).

**Conclusions:**

The approach with High Flow Nasal Cannula (HFNC) might be associated with a less hospital stay. In this study, it was not identified an association between the usage of HFNC and mortality.

.

**Keywords:**

Cannula, hypoxia, intubation, nasal mask, respiratory insufficiency, COVID-19

.

# Contenido

	<b>Pág.</b>
Declaración de obra original	4
Agradecimientos	5
Resumen	6
Abstract	8
Contenido	10
Lista de figuras	12
Lista de tablas	13
Lista de abreviaturas	14
Introducción	16
JUSTIFICACIÓN	18
MARCO TEÓRICO	22
Falla respiratoria hipoxémica	22
Ventilación mecánica no invasiva en falla respiratoria hipoxémica	23
Pronación	24
Bases fisiológicas de la lesión pulmonar autoinfligida (P-SILI)	28
Riesgo de aerosolización en pacientes con soporte respiratorio	28
Indicaciones de Cánula Nasal Alto Flujo	30
OBJETIVO	32

Contenido	11
Objetivo general	32
Objetivos específicos	32
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	33
HIPÓTESIS	33
MATERIALES Y MÉTODOS	34
Escenario	34
Control de sesgos	35
Exposición	36
Desenlace	36
Procedimientos	37
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	48
RESULTADOS	50
DISCUSIÓN	58
CONCLUSIONES	61
CONSIDERACIONES ÉTICAS	62
FINANCIACIÓN Y PRESUPUESTO	63
ANEXOS	64
Referencias bibliográficas	66

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
Figura 1: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos	52

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1: Acciones prudentes en pacientes Covid - 19 Parte 1.	25
Tabla 2: Acciones prudentes en pacientes Covid - 19 Parte 2.	26
Tabla 3: Tabla de definición de variables	38
Tabla 4: Características de los pacientes en las fechas de hospitalización descritas por COVID – 19, confirmados	53
Tabla 5: Otros desenlaces de los pacientes en las fechas de hospitalización descritas por COVID – 19, confirmado	55

## Lista de abreviaturas

<b>BORG:</b>	Escala de disnea Borg.
<b>CNAF:</b>	Cánula nasal alto Flujo.
<b>DE:</b>	Desviación estándar.
<b>DME:</b>	Diferencia media estandarizada.
<b>ECA:</b>	Estudios controlados aleatorizados.
<b>EPOC:</b>	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
<b>ERC:</b>	Enfermedad Renal Crónica.
<b>FiO<sub>2</sub>:</b>	Fracción inspirada de oxígeno.
<b>FP:</b>	Ventilación / Perfusión.
<b>FR:</b>	Frecuencia respiratoria.
<b>FRA:</b>	Falla respiratoria aguda.
<b>IMC:</b>	Índice masa corporal.
<b>IRA:</b>	Insuficiencia Respiratoria Aguda.
<b>IOT:</b>	Intubación orotraqueal.
<b>IPTW:</b>	Probabilidad inversa ponderada del tratamiento.
<b>IROX:</b>	Índice de Rox.
<b>ITS:</b>	Infección de torrente sanguíneo.
<b>NAAT:</b>	Ampliación de ácido nucleico.
<b>NAV:</b>	Neumonía asociada a la ventilación.
<b>OR:</b>	Odds ratio.
<b>PAFI:</b>	Índice de oxigenación (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ).
<b>PaO<sub>2</sub>:</b>	Presión arterial de Oxígeno.
<b>PCR:</b>	Proteína C reactiva.
<b>PEEP:</b>	Presión final de espiración positiva.
<b>RLM:</b>	Regresión logística multivariable.
<b>Rtía:</b>	Razones tasa de incidencia ajustadas.
<b>RT-PCR:</b>	Proteína C Reactiva en tiempo real.
<b>SaO<sub>2</sub>:</b>	Saturación de oxígeno.
<b>SDRA:</b>	Síndrome de Distrés Respiratoria Agudo

---

<b>SHAOS:</b>	Síndrome de apneas-hipopnea del sueño
<b>TEP:</b>	Tromboembolismo Pulmonar.
<b>VMNI:</b>	Ventilación mecánica no invasiva.
<b>VPPNI:</b>	Ventilación presión positiva no Invasiva.
<b>UCI:</b>	Unidad de Cuidado Intensivo.

# Introducción

La neumonía grave y la infección respiratoria aguda se asocia con alto riesgo de complicaciones y del requerimiento de apoyo ventilatorio y mortalidad. Con la pandemia por la infección del SARS-CoV2 el manejo de los pacientes con falla respiratoria hipoxémica, se ha convertido en un reto tanto para los médicos de atención primaria en urgencias, como para los hospitalizados y aún más en Unidades Cuidados Intensivos (UCI).

En Colombia, se reporta desde el Sistema Monitoreo en la temática una disponibilidad de 11.319 camas de UCI al 2020 en el territorio nacional para enfrentar la pandemia, la cual ya se ha manifestado en tres picos que le han costado la vida a 4,324,230 personas (casos confirmados) y 108,314 muertes al primer semestre del 2021, con ocupaciones de camas UCI sostenidas por encima del 90% en todas las regiones del país durante varias semanas, lo cual ha puesto al límite la capacidad del sistema de salud.

Las recomendaciones en el manejo se basan en los protocolos y las guías del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) que priorizan la intubación orotraqueal como uno de los manejos oportunos en la hipoxemia severa (1), entre otros manejos que han demostrado mejorar la oxigenación y el pronóstico vital de los pacientes, tales como la ventilación protectora (2-3-4), el uso de relajantes neuromusculares (Cisatracurio) (5), la pronación (6-7) o el uso de esteroides (8-9-10.).

Desde el inicio de la pandemia el plan de manejo se basó en los protocolos conocidos para SDRA, sin embargo, la alta velocidad de contagio y la inflamación prolongada que condiciona largos tiempos de intubación superó la capacidad disponible para el uso de los ventiladores y continuar con el plan de ventilación mecánica invasiva. Antes del inicio de la pandemia, la evidencia relacionada con las alternativas a la ventilación mecánica ofrecía

datos anecdóticos de éxito, con pocos estudios grandes que dieran información sólida y contundente en el uso de medidas menos invasivas.

Una de ellas, la Cánula Nasal de Alto Flujo-CNAF, una medida con amplia evidencia en pediatría y neonatología parecía mostrar ciertos beneficios en casos específicos de hipoxemia, reportes en pacientes inmunosuprimidos con neumonía, como parte del protocolo de extubación programada, en casos de pacientes postquirúrgicos, con indicación de broncoscopia o como alternativa en el plan de manejo paliativo, o en tromboembolismo pulmonar. (11-40).

Como consecuencia del estado de pandemia, la mortalidad en los pacientes con neumonía grave con hipoxemia ha sido elevada, alcanzando cifras hasta del 90 %, con opciones terapéuticas limitadas.(2) Sin embargo, una particularidad de la infección por el SARS CoV2, ha mostrado una pobre correlación entre la hipoxemia y los signos de dificultad respiratoria, este fenómeno conocido como “*happy hypoxemia*” (41) tiene unas condiciones fisiopatológicas que podrían abrir la posibilidad a terapias intermedias que han mostrado beneficios en otros escenarios, esperando desenlaces favorables en la disminución de la mortalidad, tiempos de hospitalización y estancia en UCI.

La CNAF se ha propuesto como una alternativa de manejo en pacientes con hipoxemia severa en este contexto, ya que logra mejorar el aclaramiento mucociliar, aporta presión positiva a la vía aérea y con esto disminuye el espacio muerto en el pulmón, permite mejor interacción del paciente con el medio, la comunicación y el uso de la vía oral, y disminuye las complicaciones relacionadas con la estancia en UCI, el desacondicionamiento físico y facilita la rehabilitación. Las ventajas propuestas son menor tiempo de estancia hospitalaria e indirectamente una optimización del recurso hospitalario. La pandemia de COVID-19 plantea preguntas sobre la eficacia de la CNAF en la insuficiencia respiratoria hipoxémica relacionada con COVID-19 y las preocupaciones con respecto a la aerolización de gotitas respiratorias. Los ensayos clínicos y la atención médica adecuada están en curso, por lo que los profesionales de la salud deben implementar precauciones estrictas, con el fin de mitigar el riesgo de transmisión nosocomial. (16).

# JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con falla respiratoria hipoxémica en época de pandemia, están siendo asistidos tempranamente con ventilación mecánica invasiva en las unidades de cuidado intensivo. Sin embargo, la experiencia de los países que pasaron inicialmente por el pico de la pandemia sugiere que el comportamiento de la falla respiratoria, el compromiso pulmonar, cardíaco y la mecánica ventilatoria está asociada a una respuesta satisfactoria de estos pacientes a terapias no invasivas y hay evidencia de que el aumento del aporte de oxígeno con aumento del flujo y discretos aumentos de PEEP mediante terapias no invasivas, mejoran el pronóstico de estos pacientes, ahorrando las complicaciones de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y de la ventilación mecánica invasiva.

Revisando la literatura actual de pacientes con infección por SARS-CoV2 se ha identificado que no hay evidencia clara de estudios que evalúen el grado de asociación entre el uso de cánula nasal de alto flujo, pronación o su combinación y requerimiento de soporte invasivo y/o mortalidad intrahospitalaria.

Dentro de los cuales se cita algunos estudios:

1. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection.

Andrea Vianello, Giovanna Arcaro, Beatrice Molena, Cristian Turato, Andi Sukthi,<sup>2</sup> Gabriella Guarnieri, Francesca Lugato, Gianenrico Senna, Paolo Navalesi

Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, University of Padova, Italy. Doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214993

\*Objetivo evaluar el resultado y seguridad de O<sub>2</sub> -terapia por cánula nasal de alto flujo en 28 pacientes consecutivos con hipoxémica aguda grave insuficiencia respiratoria como consecuencia de infección SARS-CoV-2.

\*Resultados:

Falla: 32.2%. - Requirió IOT 17. 8%. - Murió 10. 6%.

**2. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure.**

Noémie Zucman, Jimmy Mullaert, Damien Roux, Oriol Roca, Jean-Damien Ricard, © 2020 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature.

Intensive Care Med. Doi.org/10.1007/s00134-020-06177-1

\*Objetivo: Evaluar el índice ROX, definido como relación de SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> a la frecuencia respiratoria, como un marcador de la respuesta de CNAF y un potencial predictor de su falla en el entorno de la UCI.

\*Resultado: Fallo 63%. - (39 pacientes) Requirió VMI. - Mortalidad 17%

**3. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure.**

Xavier Elharrar, Youssef Trigui, Anne-Marie Dols, François Touchon, Stéphanie Martinez, Eloi Prud'homme, and Laurent Papazian.

JAMA 2020 Jun 9; 323(22): 2336–2338. Doi: 10.1001/jama.2020.8255

\*Objetivo: Describir la proporción de pacientes hospitalizados despiertos, no intubados con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica que requirieron suplementación de oxígeno cuya Pao<sub>2</sub> aumentó ≥20% con la posición prona, y su estado respiratorio después de reanudar la posición supina.

25 elegibles, 24 aceptaron participar; de ellos:

\*Resultado: 75% (18 pacientes) fallaron a Posición Prona. - 20%(5 pacientes) requirieron ventilación mecánica invasiva. - 16%(4 pacientes) No sostuvieron Posición Prona durante 1 hora o más y requirieron IOT dentro de las 72 horas. -

Ninguno de los pacientes incluidos experimentó complicación: muerte.

**4. ROX Index Predicts Intubation in Patients with COVID-19 Pneumonia and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure Receiving High Flow Nasal Therapy.**

Maulin Patel, Junad Chowdhury, Nicole Mills, Robert Marron, Andrew Gangemi, Zachariah Dorey-Stein, Ibraheem Yousef, Matthew Zheng, Lauren Tragesser, Julie Giurintano, Rohit Gupta, Parth Rali, Gilbert D'Alonzo, Huaqing Zhao, P hd2 , Nicole Patlakh BSc2 , Nathaniel Marchetti MD1 , Gerard J. Criner MD1 and Matthew Gordon for the Temple University COVID-19.

Department of Thoracic Medicine and Surgery, Temple University Hospital. Doi.: [org/10.1101/2020.06.30.20143867](https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20143867).

\*Objetivo: Evaluar pacientes con historia de neumonía por COVID-19; que presentaban con insuficiencia respiratoria moderada a grave tratados con terapia nasal de alto flujo y cuáles de estos progresó a VMI.

\*Resultado: Fallo 30%. - La mortalidad 11,2% en el grupo CNAF. - Mortalidad 47,5% en el grupo CNAF que progresó a VMI (p, 0,0001)

**5. High Flow Nasal Canula in Critically Ill Severe COVID-19 Patients.**

Alexandre Demoule, Antoine Vieillard Baron, Michael Darmon, Alexandra Beurton, Guillaume Géri, Guillaume Voiriot, Thibault Dupont, Lara Zafrani, Lola Girodias, Vincent Labbé, Martin Dres, Muriel Fartoukh, Elie Azoulay.

This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution

\*Objetivo: Evaluar pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica grave secundaria a infección por Covid 19; su evolución clínica trans el uso de oxígeno por cánula

---

nasal de alto flujo; valorar la hipótesis descrita en estudios previos que indican reduce la tasa de IOT y la mortalidad en pacientes UCI.

\*Resultado: 39% (146 pacientes) recibieron CNAF (todos dentro de las primeras 24 horas después del ingreso a UCI. - Falló 56% Requirieron VMI el día 28. - 21% mortalidad en grupo CNAF. - 30% Presentó mortalidad en grupo NO recibió CNAF

# MARCO TEÓRICO

## Falla respiratoria hipoxémica

La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) se define como un aporte insuficiente de oxígeno o la eliminación inadecuada de dióxido de carbono a nivel tisular. A nivel pulmonar esto representa la incapacidad del sistema respiratorio para hacer frente a las necesidades metabólicas del organismo y eliminar CO<sub>2</sub>.

La insuficiencia respiratoria aguda se puede clasificar funcionalmente como tipo 1 o hipoxémica secundaria a insuficiencia de oxigenación, e insuficiencia respiratoria tipo 2 o hipercápnica secundario a un fracaso en la eliminación de dióxido de carbono. El tratamiento con oxigenoterapia en la falla respiratoria hipoxémica tanto tipo 1 como tipo 2 ha mostrado beneficios; Un Estudio comparó los efectos a corto plazo de la oxigenoterapia a través de cánula nasal de alta flujo (CNAF) sobre parámetros respiratorios funcionales y subjetivos en pacientes con insuficiencia respiratoria hipóxica aguda en comparación con la ventilación no invasiva (VMNI) y el tratamiento estándar a través de una máscara Ventury nasal de alto flujo, en estos pacientes se evidenció que la oxigenoterapia de alto flujo nasal ofrece un buen equilibrio entre la oxigenación y la comodidad; en comparación con la ventilación no invasiva y la máscara Ventury con buena aceptabilidad por lo pacientes. (1)

Otros estudios han afirmado la importancia de la terapia con CNAF la cual cada vez se ha venido introduciendo más en el tratamiento de falla respiratoria aguda, siendo una técnica segura, confortable y eficaz que se ha visto, logra revertir la hipoxemia en estos pacientes. Cabe destacar la importancia de disponer de herramientas que permitan detectar precozmente el fallo de este tipo de tratamiento para evitar el incremento de la mortalidad que puede conllevar. (2)

Otro estudio en Taiwán realizado en el departamento de urgencias buscó evaluar la eficacia de la terapia de CNAF en comparación con la terapia de oxígeno convencional o VMNI para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda demostrando que la administración de terapia con CNAF en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda en servicio de urgencias podrían disminuir la tasa de intubación en comparación con la terapia de oxígeno convencional. (3)

## **Ventilación mecánica no invasiva en falla respiratoria hipoxémica**

El uso de VMNI y CNAF combinada con la posición en decúbito prono podría evitar la intubación de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (4), la posición en prono se asocia con una disminución de la mortalidad en pacientes con SDRA, como lo demostró Guerin en 2013 y la Guía formal para el tratamiento del SDRA recomendó el uso de la pronación durante al menos 16 horas al día cuando la  $PaO_2/FiO_2 < 150$  (moderado-severo) (5). Un estudio con una muestra de 20 pacientes sanos mostró un aumento en el volumen pulmonar al final de la espiración (LVEE) y una disminución en la frecuencia respiratoria usando CNAF demostrada por tomografía de impedancia eléctrica y la posición prona dio como resultado una distribución más homogénea del volumen pulmonar al final de la espiración que la posición supina (6). La mortalidad del SDRA asociada con la etiología infecciosa (neumonía, influenza y sepsis) es considerablemente mayor (35.1% para infección pulmonar y 28.1% para sepsis) que la reportada para causas no infecciosas como neumonitis (6.4%) y trauma (2.5%) (7)]; por lo tanto, una estrategia de posición prona temprana combinada con CNAF podría ser teóricamente efectiva en estos casos, incluso con  $PaO_2/FiO_2 < 100$ .

Presentamos una serie retrospectiva multicéntrica de 6 casos de pacientes con SDRA grave con una etiología no infecciosa compilada en 2017 y 2018 en hospitales del segundo nivel de atención en los que se realizó pronación con cánula nasal a alto flujo o ventilación no invasiva. La posición prona se evaluó durante 2–3 horas cada 12 horas por 2 días, y en 3 casos, fue posible evitar la intubación; Las causas fueron traumatismo torácico con

contusiones pulmonares, neumonía por lupus, trasplante de médula ósea y atelectasia de causa desconocida.

La posición prona con CNAF o VMNI parece ser una estrategia prometedora para evitar la intubación y sus complicaciones en pacientes con SDRA grave de etiología no infecciosa, y se requieren estudios controlados aleatorizados para evaluar su seguridad y eficacia. Se esperan los resultados del estudio OPTIPRONE sobre el uso de posición prona combinado con CNAF en pacientes con SDRA con  $PaO_2/FiO_2 < 200$  (8).

## Pronación

La posición del paciente en pronación se utilizó por primera vez en 1976, en cinco pacientes con SDRA con hipoxemia refractaria, en lo cual se evidenció una mejor oxigenación y un mejor drenaje de las secreciones pulmonares (9). Desde entonces se han publicado varios ensayos entre ellos recientemente la revisión sistemática y el metaanálisis de 8 ECA, incluidos 2129 pacientes, mostraron que la pronación no redujo la mortalidad en todos los pacientes con SDRA (riesgo relativo (RR) 0.84; 95% intervalo de confianza (IC) 0.68 – 0.04, evidencia moderada) pero mejoró en el día 4 la  $PaO_2 / FIO_2$  (diferencia de medias, 23.5; IC 95%, 12.4-34.5). Además, demostró que en pacientes con SDRA de moderado a severo a 12 horas, si redujo la mortalidad (cinco ensayos; 1006 pacientes; RR 0.74; IC 95 %, 0.56-0.99, evidencia alta) (10). Si bien esto fue acompañado por un aumento de la tasa de obstrucción del tubo orotraqueal y úlceras por presión en general el balance de la evidencia favoreció la pronación, dado los beneficios en la mortalidad y lo mejor en las relaciones de FP. En consecuencia, las guías de práctica clínica recomiendan ventilación en decúbito prono en paciente con ventilación mecánica con SDRA moderado a severo (11), incluidos pacientes con COVID-19 y SDRA (12).

El posicionamiento en decúbito prono mejora el drenaje de secreciones y provoca desplazamiento del diafragma dorso-caudal aumentando la ventilación en las bases pulmonares (13). Además, la posición en decúbito prono alivia el peso del corazón y descomprime el lóbulo inferior izquierdo y parte del lóbulo inferior derecho (14).

La ventilación en decúbito prono reduce la presión pleural, homogeneiza la presión pulmonar en las áreas dorsal y ventral, y reduce el estrés de tensión en los alvéolos

reclutados (15). Por último, la ventilación en decúbito prono puede reducir los desórdenes de la ventilación- perfusión (16). La evidencia reciente de pacientes no intubados en posición decúbito prono sugiere seguridad y beneficios potenciales (Tabla 1). Un estudio de cohorte prospectivo informó acerca del uso de la pronación en combinación con VMNI o CNAF en 20 pacientes con SDRA moderado-severo debido principalmente a neumonías virales, encontrando que la posición en decúbito prono durante dos horas en dos ocasiones se asoció con una mejor oxigenación (17). Del mismo modo, un estudio observacional retrospectivo de 15 pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica mostró una mejoría en la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en 60 mmHg después de 3 horas y media en pronación (18). Otra serie de casos retrospectivos en 6 pacientes durante 2-3 horas cada 12 horas durante 2 días se observó que la PAo<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mejoró en al menos 50 mmHg y hasta 80 mmHg (19). Estos estudios no controlados muestran un prometedor efecto fisiológico de la pronación y se realizó mientras los pacientes recibían simultáneamente VPPNI. Esto plantea la posibilidad que aquellos pacientes a los que se les realice pronación con VMNI o CNAF evita la intubación orotraqueal.

Tabla 1: Acciones prudentes en pacientes Covid - 19. *Parte 1.*

	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Ubicación</b>	<b>Pacientes (#)</b>	<b>Pacientes pronados (#)</b>	<b>Protocolo Pronación</b>	<b>Resultados</b>
<b>Valter et al. (2003)</b>	Reporte de caso	Aarhus. Dinamarca	4	4	2-5 horas de pronación	FiO <sub>2</sub> disminuyó en todos los pacientes, fueron dados de alta.
<b>Scaravilli al. (2015)</b>	Retrospectivo Observacional	Monza, Italia	15	15	Pronación hecha entre 3-4 horas y la duración más larga fue de 8 horas.	(12/15, 80%) Trans Oxigenación mejoró y fue dado de alta a casa. (03/15,20%) Murió.

					2 sesiones por 2-3 días	
<b>Ding et al. (2020)</b>	Prospectivo Observacional.	Beijing, China	20	20	Pronación por 30 minutos o la mayor duración tolerado por los pacientes durante 3 días.	(11/20, 55%) Se evitó la intubación (1/20,0.05%) Murió.

Fuente: Elaboración Propia

Algunos estudios han descrito la pronación en pacientes con COVID-19 (Tabla 2). El 50% de los pacientes fueron pronados en un estudio retrospectivo de 21 pacientes que desarrollaron SDRA (20). Sin embargo, no se especificaron los resultados de aquellos que fueron pronados. En otro estudio observacional retrospectivo de 12 pacientes con COVID-19 y SDRA moderado-severo, la posición se asoció con un reclutamiento pulmonar disminuyendo la inflamación (donde las proporciones más altas indican un mejor reclutamiento) a pesar de no existir diferencias estadísticas significativas en la oxigenación en comparación con la posición supina. Este método fue descrito por los autores, sin embargo, no fue válido en un estudio a gran escala. Aunque solo un paciente falleció; tres de cada siete pacientes recibieron apoyo con ECMO en el grupo propenso (21). Un estudio reciente de China evaluó retrospectivamente en 600 pacientes con neumonía por COVID-19, la posición en decúbito prono al despertar temprano, se asoció con una mejor oxigenación, pero no proporcionaron datos sobre el número de pacientes pronados, las horas de pronación y otros resultados clínicos relevantes (22).

Tabla 2: Acciones adicionales en pacientes Covid - 19. *Parte 2.*

	Tipo de estudio	Ubicación	Pacientes (#)	Pacientes pronados (#)	Protocolo Pronación	Resultados
--	-----------------	-----------	---------------	------------------------	---------------------	------------

Arentz et al. (2020)	Series de casos	Kirkland, Estados Unidos	21	8	No descrito	Mortalidad (seguimiento variable arriba): 21/11 (52.4%) Permaneció gravemente enfermo y 8/21 ventilado: (38.1%)
Pan et al. (2020)	Retrospectivo Observacional	Wuhan, China	12	7	Pronación realizada por períodos de 24 horas cuando relación PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> persistente por debajo de 150. Mediciones en reclutamiento hecho en cada mañana.	Mortalidad (7 días): 3/12 (25%) ECMO (7 días): 3/12 (25%)
et al. (2020)	Retrospectivo Observacional	Jiangsu provincia, China	631	No fijado	No descrito	No cuantificado pero declarado que mejoró la "oxigenación pulmonar con heterogeneidad"

Fuente: Elaboración Propia.

En el estudio y manejo de los pacientes con falla respiratoria con trastorno severo de la oxigenación, particularmente en pacientes con SDRA, la pronación ha sido uno de los

pocos mecanismos que ha mostrado beneficios en la mortalidad de los pacientes con SDRA y trastorno severo de la oxigenación.

## **Bases fisiológicas de la lesión pulmonar autoinfligida (P-SILI)**

Recientemente, Gattinoni describió como posible causa asociada al deterioro y la progresión del SDRA, el efecto del esfuerzo inspiratorio y la frecuencia respiratoria bajo la premisa y la evidencia de que las variables del poder mecánico intervienen en la lesión pulmonar.

El departamento de cuidado intensivo, urgencias, anestesia en una ciudad de Italia se plantearon cuál sería el soporte no invasivo óptimo para la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda proponiendo para inicio de manejo de esta condición el uso de cánula nasal a alto flujo Vs ventilación mecánica no invasiva; se realizó estudio que comparó uso de CNAF y VMNI en pacientes hipoxémicos, teniendo en cuenta algunos parámetros de seguimiento como reporte de gasimetría arterial, sintomatología expresada por el paciente, disnea, comodidad y esfuerzo inspiratorio: este estimado por cambios de presión

del esófago sistema PES; (Pectus Excavatum System), y cambios de presión transpulmonar, dando como resultados los beneficios de la cánula nasal de alto flujo en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica; en comparación con VMNI, evidenciando mejoría de la oxigenación, alivio de la disnea, disminuyendo esfuerzo inspiratorio, reducción de la frecuencia respiratoria y de la presión esofágica producto de presión-tiempo simplificado, sin afectar la PaCO<sub>2</sub> y la comodidad. La presión dinámica de conducción transpulmonar no es significativamente diferente entre tratamientos (23).

## **Riesgo de aerosolización en pacientes con soporte respiratorio**

A partir del 17 de febrero de 2020, El mundo tiene 209.066.259 casos confirmados de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), incluidas 4.389.144 muertes. La

propagación del virus de persona a persona a través de gotitas respiratorias se considera actualmente la principal vía de transmisión. Sin embargo, la dispersión del aire exhalado durante el soporte respiratorio no invasivo puede aumentar el riesgo de transmisión del coronavirus y requiere más atención por parte del personal médico y los pacientes.

Según el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades, de 72.314 casos reportados en China continental (44.672 casos confirmados, 16.186 casos sospechosos, 10.567 casos diagnosticados clínicamente y 889 casos infectados asintomáticos) al 11 de febrero, 1716 personal médico fueron infectados. En particular, Wang et al, analizaron las características clínicas de 138 casos hospitalizados con COVID-19 y encontraron que la tasa de infección nosocomial en el estudio fue de aproximadamente 41.3%, con 17 pacientes hospitalizados y 40 del personal médico. Dado el alto uso de soporte respiratorio para tratar la disnea y la insuficiencia respiratoria inducida por COVID-19, se debe considerar la transmisión viral a través del aire exhalado. Además, una proporción significativa de pacientes sospechosos con síntomas leves o sin síntomas que se están manejando en el hogar también pueden requerir tratamiento a largo plazo con oxígeno o VMNI en el hogar (por ejemplo, pacientes con EPOC avanzada por etapas). Estos pacientes pueden aumentar el riesgo de infecciones grupales familiares por la dispersión generalizada de aire exhalado en sus hogares.

El soporte respiratorio no invasivo desempeña un papel esencial en el tratamiento de COVID-19, y se necesita más conciencia sobre el mayor riesgo de transmisión viral del aire exhalado. El personal médico debe utilizar equipo de protección personal al proporcionar terapia de soporte respiratorio. Los pacientes deben usar un tapabocas quirúrgico cuando reciben oxigenoterapia convencional o CNAF para reducir la dispersión del aire. Cuando se realiza la terapia VMNI, debido a que los recursos son limitados y no se usan con frecuencia en la práctica clínica habitual, se sugiere evitar las máscaras con orificios de ventilación y agregar un filtro entre la máscara y la válvula de ventilación para reducir la transmisión viral. Las camas de los pacientes deben estar al menos a 1 m una de la otra y la tasa de circulación de aire de la sala debe aumentarse. Para los pacientes con sospecha de infección por COVID-19 que reciben soporte respiratorio a largo plazo en el hogar, se recomienda que permanezcan en una habitación única y bien ventilada para evitar infectar a los miembros de su familia. (24).

## Indicaciones de Cánula Nasal Alto Flujo

Principios generales de aplicación: el oxígeno administrado a través de cánulas nasales de alto flujo se ha utilizado con éxito en varios entornos. Sin embargo, las indicaciones no son absolutas y gran parte del beneficio comprobado es subjetivo y fisiológico. La mayoría de los datos que lo respaldan se derivan de estudios observacionales que utilizan resultados fisiológicos o de ensayos aleatorios que estudian poblaciones heterogéneas. Hay poca evidencia clínica, sin embargo, el oxígeno por cánula nasal de alto flujo que se utiliza con frecuencia en la práctica clínica sería útil en aquellos pacientes que tenga la indicación.

En pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave, el uso principal de la cánula nasal de alto flujo es asegurar una  $FiO_2$  alta a los pacientes en quienes se ha descartado falla respiratoria hipercápnica. La mayoría de los estudios demuestran una mejor oxigenación y comodidad con la cánula nasal de alto flujo mejorando variables de

Saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca. Por ejemplo, en un ensayo aleatorizado de 15 pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave (relación  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg;  $PaO_2/FiO_2$  media 130 mmHg) en comparación con la oxigenación mediante mascarilla facial ajustada a la misma  $FiO_2$ , los pacientes con cánula nasal demostraron una mejoría oxigenación, frecuencia respiratoria inferior y ventilación minuto disminuida. El volumen corriente no se modificó, aunque aumentaron el volumen pulmonar al final de la espiración y una estimación de la distensibilidad dinámica (26).

En un metaanálisis de seis ensayos controlados aleatorios que examinaron la cánula nasal de alto flujo para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda (debido a condiciones médicas [dos ensayos], después de la extubación [tres ensayos] y durante la broncoscopia [1 ensayo]), la cánula nasal de alto flujo se asoció con una tasa más baja de intubación, en comparación con el oxígeno convencional (12 frente al 25 por ciento), pero ninguna diferencia en comparación con la ventilación mecánica no invasiva. (27).

En un análisis post hoc de pacientes con hipoxemia severa ( $PaO_2/FiO_2 \leq 200$  mmHg) del ensayo anterior, la cánula nasal de alta flujo resultó en tasas de intubación más bajas en

comparación con el oxígeno convencional y la VNI (35 vs 53 y 58 %, respectivamente). (28).

Indicaciones Generales:

- Hipoxemia sin hipercapnia, con  $FiO_2 \geq 40\%$ .
- Insuficiencia respiratoria hipoxémica leve o moderada.
- Necesidad progresiva de O<sub>2</sub> en mayores dosis.
- Profiláctica post-extubación
- SAHOS
- Exacerbación de falla cardíaca. (29).

En la guía institucional del Hospital Universitario Nacional se indicó el uso de CNAF si el paciente tenía una  $SpO_2 < 90\%$ , presentaba una  $FR > 25$  respiraciones/min o  $SaO_2/FiO_2 < 180$  y NEWS 2 Score 5- 6. Los pacientes con antecedente de uso de oxígeno suplementario en el domicilio se evaluarán de forma independiente, se requerirá toma de gases arteriales en primera instancia para evaluar la presencia de hipercapnia y falla respiratoria con alteración del pH. en este caso, se comentará en UCI o sala de reanimación para definir necesidad de soporte con ventilación mecánica invasiva. En caso de descartar la falla respiratoria hipercapnica, se continuará terapia con oxígeno suplementario aumentando la  $FiO_2$  progresivamente incluyendo soporte con Venturi hasta un máximo de 50%. Se indicó CNAF si el paciente tenía una  $SpO_2 < 90\%$  y presentaba una  $FR > 25$  respiraciones/min o  $SaO_2/FiO_2 < 180$  NEWS 2 Score. (30)

# OBJETIVO

## Objetivo general

El objetivo de este estudio es el de evaluar la relación entre el uso de CNAF en pacientes adultos con falla ventilatoria secundaria a infección por SARS CoV-2 la estancia hospitalaria y la mortalidad en una cohorte de pacientes hospitalizados en un hospital de referencia en Bogotá.

## Objetivos específicos

- Caracterizar a los pacientes con infección por SARS-CoV2 y falla respiratoria hipoxémica llevados a terapia con cánula nasal de alto flujo, pronación, atendidos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia según variables demográficas y clínicas.
- Evaluar el rendimiento del índice de ROX en uso de terapia con cánula nasal de alto flujo como predictor de éxito en terapia no invasiva a la altura de Bogotá.
- Determinar comorbilidades asociadas en este grupo de pacientes.
- Determinar si existen diferencias estadísticas entre los desenlaces de intubación orotraqueal y mortalidad en las cohortes de estudio.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿En pacientes adultos con infección SARS-CoV2 COVID19 confirmada mediante PCR o Antígeno, existe asociación entre las medidas de soporte ventilatorio no invasivo (CNAF) y la incidencia de progresión a intubación orotraqueal y/o mortalidad intrahospitalaria durante el periodo de marzo 2020 a febrero 2021?

## **HIPÓTESIS**

Nula: No hay asociación entre el manejo con terapia suplementaria con oxígeno a alto flujo y medidas no invasivas como la pronación en fases tempranas (trastorno leve-moderado) de la disfunción respiratoria, progresión a intubación orotraqueal (IOT) y mortalidad.

Alternativa: Hay asociación entre el manejo con terapia suplementaria con oxígeno a alto flujo y medidas no invasivas como la pronación en fases tempranas (trastorno leve-moderado) de la disfunción respiratoria, progresión a intubación orotraqueal (IOT) y mortalidad.

# MATERIALES Y MÉTODOS

## Escenario

El estudio se desarrolló en el Hospital Universitario Nacional de la ciudad de Bogotá, Colombia, que atiende pacientes de alta complejidad remitidos de varias ciudades de Colombia. Se estableció una cohorte retrospectiva, cuya población elegible estuvo constituida por hombres y mujeres mayores de 18 años con infección por SARS-CoV 2, hospitalizados por insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica.

Los criterios de inclusión aplicados fueron:

- Edad mayor a 18 años.
- Confirmación de infección por SARS Cov 2 mediante detección por pruebas de biología molecular con Amplificación de ácido nucleico (NAAT) como RT-PCR, esta prueba detecta secuencias únicas de ARN por NAAT (genes virales N, E, S, RdRP, o Antígeno).
- Saturación al aire ambiente menor a 90%, que no mejora con oxígeno suplementario para  $SaO_2 > 92\%$ .
- Pacientes con  $PaO_2/FiO_2 < 250$  pero  $> 150$  y frecuencia respiratoria  $\geq 25$  por minuto.
- No hay indicación para terapia con ventilación mecánica invasiva.

Los criterios de exclusión incluyeron tener:

- Falla respiratoria hipercapnia o exacerbación de EPOC.
- Edema pulmonar cardiogénico.

- Acidosis metabólica pH <7,30 con CO<sub>2</sub> normal o bajo.
- Embarazo segundo trimestre.
- ERC E5 en hemodiálisis o diálisis peritoneal antes de la admisión.
- Alteración del estado de conciencia y no obediencia de órdenes.
- Vómito o sospecha de hemorragia gastrointestinal.
- Portador de tubo de toracostomía.
- Fractura pélvica.
- Inestabilidad espinal.
- Arritmia que comprometa la vida.
- Soporte hemodinámico con noradrenalina >0.1mcg/kg/min, vasopresina >2UI/24hr (por hora) o dopamina >5mcg/kg/min o requerimiento de 2 vasopresores.
- Ascitis no drenada.
- Trauma facial.
- Trauma de tórax.
- Heridas ventrales en tórax o abdomen que requieran atención o curación.
- Hipertensión abdominal.

## **Control de sesgos**

- Sesgo de selección: Se incluyeron todos los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y reporte de laboratorio (antígeno o PCR) positivo para SARS CoV2 generados por el laboratorio.
- Sesgo de Memoria: Se tomaron los datos de la historia clínica.

- Sesgos de confusión: Para controlar este sesgo se realizó un análisis multivariado.

## Exposición

La exposición fue la utilización de apoyo ventilatorio a través del uso de CNAF (Airvo 2, Fisher & Paykel Healthcare Limited, España). De estas CNAF se disponía de 6 equipos durante la realización del estudio. El uso de la CNAF estaba definido por el médico especialista y por su disponibilidad en el momento de requerimiento de apoyo ventilatorio por parte del paciente. Se consideró como grupo control a los pacientes que recibieron apoyo ventilatorio con intubación orotraqueal como soporte ventilatorio. Para limitar el sesgo por los cambios de manejo en diferentes momentos de la pandemia, en la escogencia de los controles se definieron 3 pacientes por cada paciente con CNAF, que hubieran tenido una admisión en los 10 días antes o después de la fecha de admisión del paciente con CNAF.

## Desenlace

El desenlace principal fue la mortalidad por cualquier causa durante los primeros 30 días desde la admisión. Los objetivos secundarios incluyeron la estancia hospitalaria hasta 30 días o el requerimiento de ventilación mecánica invasiva durante los primeros 30 días. Otros desenlaces secundarios evaluados incluyeron la frecuencia de TEP, identificación de sepsis o choque, insuficiencia renal aguda (IRA), neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), e infección del torrente sanguíneo (ITS).

## Covariables y definiciones

Se incluyó la información de los pacientes hospitalizados en la UCI y en sala general con diagnóstico por SARS CoV-2. Se contemplaron como covariables y confundidores la edad, sexo, estado clínico, escala de disnea de BORG, peor frecuencia respiratoria a la admisión, PaO<sub>2</sub>, saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>), fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>), índice de Rox (IROX), la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus 2, EPOC, insuficiencia renal crónica, cáncer, falla cardíaca, antecedente de tabaquismo, tabaquismo activo, presencia de biomasa y exposición al humo de leña. NAV se definió como neumonía adquirida en el

hospital que se desarrolla después de más de 48 horas de ventilación mecánica, ITS se definió como documentación de uno o más hemocultivos positivos asociados con signos sistémicos de infección como fiebre, escalofríos y/o hipotensión, y IRA se definió según criterios Kdigo, como aumento de la creatinina sérica en  $\geq 0,3$  mg/dL en 48 horas, o aumento de la creatinina sérica a  $\geq 1,5$  veces el valor inicial, que se sabe o se presume que ha ocurrido dentro de los siete días anteriores, o volumen de orina  $< 0,5$  ml / kg / hora durante seis horas.

## Procedimientos

### - **Recolección de datos:**

Una vez fue aprobado el protocolo de estudio por parte del comité de ética institucional, se realizó búsqueda de los pacientes hospitalizados con Diagnóstico o sospecha de Infección por SARS CoV 2. CIE 10: U071 – U072; Una vez esta selección se clasifico los confirmados con infección SARS CoV2 e indicados para uso de CNAF mediante búsqueda en sistema. Una vez identificado se procede a diligenciar el formulario de recolección de datos indicado posteriormente.

Se consignarán todas las variables sobre cada paciente incluyendo datos demográficos, clínicos y desenlaces en una base de datos en el programa REDCap Hospital Universitario Nacional de Colombia. La recolección de los datos siempre fue retrospectiva.

### - **Fuente del dato**

Historia clínica institucional diligenciada por médico tratante.

La principal fuente de información fue Hosvital® el cual es el software con el que cuenta el HUN para el registro electrónico de historias clínicas y del cual fue posible la extracción de la información necesaria para alimentar el registro. Synapse® (software para la visualización de imágenes diagnósticas) fue de gran utilidad para la descripción radiológica. Enterprise® (software para la visualización de reporte de resultados de laboratorio) fue de gran utilidad para la descripción paraclínicos. Adicionalmente se

empleó la aplicación RedCap®, útil para el registro seguro y confidencial de la información de cada participante.

Una vez seleccionados los pacientes a incluir en el registro, se realizó revisión de la historia clínica electrónica con el fin de obtener las variables. Dicha información fue consignada en un formato de extracción de datos en la aplicación RedCap®.

Se concedió una excepción para el consentimiento informado teniendo en cuenta el carácter retrospectivo de la recolección de datos. Se garantizó la confidencialidad de la información y la base de datos se manejó de forma anónima.

*Tabla 3: Tabla de definición de variables*

<b>Variables</b>	<b>Definición</b>	<b>Carácter</b>	<b>Tabulación</b>
Sexo.	Identificado como el sexo al momento del nacimiento	Cualitativa/Nominal/Dicotómico	1. Hombre
Variable descriptiva			2. Mujer
Fuente Historia clínica			
Edad	Medida en años cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa /Continua/	Años cumplidos
Variable descriptiva		Razón	
Fuente Historia clínica			
índice de masa corporal (IMC)	Cálculo a partir del peso y la talla del paciente al momento de la valoración	Cuantitativa / Discontinua/ Razón/	Kg/m2
Variable de exposición independiente			
Fuente Historia clínica			
Días de evolución	Días que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta el requerimiento de oxígeno por canula de alto flujo, pronación o intubación	Cuantitativo/ Continuo/razón	número de días
Variable descriptiva.			

Fuente Historia clínica			
Manifestaciones clínicas	Síntomas referidos por el paciente a su ingreso al servicio de urgencias	Cualitativo/nominal	1. Diarrea
Variable descriptiva.			2. Fiebre
			3. Tos
			4. Disnea
Fuente Historia clínica			5. Dolor torácico
			6. síncope
			7. cefalea
Disnea	Grado de dificultad respiratoria medido por la escala Borg modificada (1/10). Se evaluará con la escala impresa y el paciente la definirá de acuerdo a su apreciación.	Cuantitativa discreta/intervalo	Ver anexo escala Borg
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Rx_pulmón	Hallazgos pulmonares en radiología convencional de acuerdo al reporte oficial de radiología	Cualitativa/nominal	1. Infiltrado alveolar - consolidación
Variable descriptiva.			2. Infiltrado reticular parahiliar
			3. Infiltrado reticular periférico
Fuente Historia clínica			4. Derrame pleural
TC_pulmón	Hallazgos pulmonares en	Cualitativa//nominal	1. Infiltrado alveolar - consolidación

Variable descriptiva.	tomografía de tórax de acuerdo al reporte oficial de radiología		2. Infiltrado alveolar - vidrio esmerilado
Fuente Historia clínica			3. Atrapamiento aéreo
			4. Bronquiectasias
			5. Infiltrado reticular peribroncovascular
			6. Infiltrado reticular periférico
			7. Derrame pleural
			8. Tromboembolismo pulmonar
SaO2/FiO2_inicial	Relación entre la saturación de oxígeno medida por pulsioxímetro y la fracción inspirada de oxígeno al momento del ingreso.	Cuantitativa/continúa /razón	Índice
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
PaO2/FiO2_inicial	Relación entre la Presión arterial de oxígeno medida por gases arteriales y la fracción inspirada de oxígeno, al momento del ingreso.	Cuantitativa/continua/razón	Índice
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			

IROX_inicial	Cálculo de la relación SaO2/FiO2 respecto a la frecuencia respiratoria (SaO2/FiO2/FR) al momento del ingreso.	Cuantitativa continua/razón	Índice
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Disnea_Intervención	Grado de dificultad respiratoria medido por la escala Borg modificada (1/10) tras las variables de exposición. Se evaluará con la escala impresa y el paciente la definirá de acuerdo a su apreciación.	Cuantitativa /continua/intervalo	Ver anexo de escala Borg
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Delta_SaO2/FiO2	Diferencia de los valores de SaO2/FiO2 a las 12 horas desde el ingreso	Cuantitativa continua/razon	SD
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			

SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> _IOT	Relación entre la saturación de oxígeno medida por pulsioxímetro y la fracción inspirada de oxígeno al momento de la intubación.	Cuantitativa continuo/ /razon	Índice
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> _IOT	Relación entre la Presión arterial de oxígeno medida por gases arteriales y la fracción inspirada de oxígeno, al momento de la intubación.	Cuantitativa discreta/razón	Índice
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
IROX_IOT	Cálculo de la relación SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> respecto a la frecuencia respiratoria (SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> /FR) al momento de la intubación.	Cuantitativa/Discontinuo /razón	Índice
Variable descriptiva.			

Fuente Historia clínica			
Prono	Paciente que requirió prono ubicado en posición decúbito ventral	Cualitativa/Dicotómico/ Nominal	1. Sí
Variable de exposición.			2. No
Fuente Historia clínica			
Tiempo prono	Tiempo que el paciente toleró el estado decúbito ventral, hasta mejorar los valores de SaO <sub>2</sub> , FiO <sub>2</sub> , FR o necesidad de IOT en minutos	Cuantitativa continua/razón	Minutos
Variable descriptiva			
Fuente Historia clínica			
CNAF	Paciente con uso de cánula nasal de alto flujo, dispositivo de suministro de O <sub>2</sub> .	Cualitativa/Dicotómico/ Nominal	1. Sí
Variable de exposición.			2. No
Fuente Historia clínica			
Tiempo_CNAF	Tiempo que el paciente toleró el oxígeno suplementario a alto flujo, hasta mejorar los valores de SaO <sub>2</sub> , FiO <sub>2</sub> , FR o necesidad de IOT en minutos.	Cuantitativa continua/razón	Minutos

Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
VMNI	Paciente con uso de ventilación mecánica no invasiva. Soporte ventilatorio no invasivo	Cualitativa/Dicotómico/Nominal	1. Sí
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			2. No
Tiempo_VMNI	Tiempo que el paciente toleró el oxígeno suplementario a alto flujo, hasta mejorar los valores de SaO <sub>2</sub> , FiO <sub>2</sub> , FR o necesidad de IOT en minutos.	Cuantitativa continua/ Razón	Minutos
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Requerimiento Intubación Orotraqueal.	Pacientes quien a pesar de medidas no invasivas no se evidenció mejoría valores de SaO <sub>2</sub> , FiO <sub>2</sub> , FR. Requirió la IOT	Cualitativa/Dicotómico/Nominal	1. Si
Variable de evento o desenlace.			
Fuente Historia clínica			2. No
Comorbilidad asociada:	El paciente presenta documentado en historia clínica antecedente de Insuficiencia	Cualitativa/Dicotómico/Nominal	Si
Insuficiencia Cardiaca Congestiva			
Variable descriptiva.			No

Fuente Historia clínica	Cardiaca Congestiva		
Comorbilidad asociada:	El paciente presenta documentado en historia clínica antecedente de Hipertensión arterial	Cualitativa/Dicotómico/Nominal	Si
Hipertensión Arterial			No
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Comorbilidad asociada:	El paciente presenta documentado en historia clínica antecedente de Diabetes mellitus	Cualitativa/Dicotómico/Nominal	Si
Diabetes Mellitus			No
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Comorbilidad asociada:	El paciente presenta documentado en historia clínica antecedente de Enfermedad renal Crónica	Cualitativa/Dicotómico/Nominal	Si
Enfermedad Renal Crónica			No
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Comorbilidad asociada:	El paciente presenta documentado en historia clínica antecedente de neoplasia alguna	Cualitativa/Dicotómico/Nominal	Si
Malignidad			No
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Valor de Dímero D	Medida del Dímero D durante estancia hospitalaria.	Cuantitativa/Discontinuo/Razón	Niveles de Dímero D en $\mu\text{g/L}$
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Valor de PCR			Niveles de PCR en $\text{mg / L}$

Variable descriptiva.	Medida de la PCR durante estancia hospitalaria.	Cuantitativa/ Discontinuo/Razón	
Fuente Historia clínica			
Valor de LDH	Medida de la LDH durante estancia hospitalaria.	Cuantitativa /Discontinuo /Razón	Niveles de LDH en U/L
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Valor de Linfocitos	Medida de Linfocitos durante estancia hospitalaria.	Cuantitativa/ Discontinuo/Razón	Número de Linfocitos en /mm <sup>3</sup>
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Valor de Troponina	Medida de la troponina durante estancia hospitalaria.	Cuantitativa /Discontinuo/Razón	Niveles de Troponina en ng/mL.
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Valor de Ferritina	Medida de la Ferritina durante estancia hospitalaria.	Cuantitativa /Discontinuo/Razón	Niveles de Ferritina en mg/L
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Hemoglobina	Medida de Hemoglobina durante estancia hospitalaria.	Cuantitativa/Discontinuo/Razón	Niveles de Hemoglobina en g/dL
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			
Procalcitonina	Medida de Procalcitonina durante estancia hospitalaria.	Cuantitativa/Discontinuo/Razón	Niveles de Procalcitonina ng/MI
Variable descriptiva.			
Fuente Historia clínica			

<p>Muerte</p>	<p>Pacientes quien, a pesar de manejo con cánula nasal, IOT no se observa respuesta clínica favorable y se declara fallecimiento en historia clínica por medio del certificado de defunción.</p>	<p>Cualitativo/Nominal /Dicotómico</p>	<p>1. Si</p>
<p>Variable descriptiva</p>			
<p>Fuente: Historia Clínica</p>			<p>2. No</p>

Fuente: Elaboración Propia.

# ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El tamaño de la muestra se calculó con poder del 80% y confianza del 95%, suponiendo una reducción de riesgo de uso de CNAF del 60% (2), con relación 1:3 en el grupo intervención -CNAF- Vs. el grupo control -Intubación Orotraqueal-, con pérdida estimada del 20%, obteniendo una muestra mínima de 30 pacientes participantes en el grupo intervención y 90 pacientes en el grupo control.

Se realizó un análisis univariado donde las variables cualitativas se describen con frecuencias absolutas y relativas, las variables continuas según su distribución en medidas de tendencia central y de dispersión, expresadas en medias con desviación estándar, o medianas con rangos intercuartílicos, según corresponda. Con el fin de evaluar el efecto de la CNAF sobre los desenlaces se utilizó un análisis de Probabilidad Inversa Ponderada del Tratamiento (IPTW) para controlar el sesgo de selección dado por posible desequilibrio en variables de confusión entre los dos grupos de exposición.

A continuación, basados en la inversa del puntaje de propensión generamos una pseudo población, utilizando pesos estabilizados con el tamaño de muestra. Se calcularon las diferencias estandarizadas para evaluar el balance de las covariables, considerando desbalance significativo con una diferencia del 10%. Para los desenlaces de tiempo a egreso con vida y mortalidad se realizaron modelos de regresión de *Poisson*, con el uso de CNAF como variable independiente. Se utilizaron errores robustos para el cálculo del intervalo de confianza del 95% del estimador. Las medidas de asociación se expresaron como razones de tasa de incidencia ajustadas (IRRa).

Se evaluaron los desenlaces secundarios como TEP, sepsis/choque, NAV, ITS, IRA, utilizando modelos de regresión logística con el uso de CNAF como variable

independiente y con errores robustos para el cálculo del intervalo de confianza. Un valor de  $p$  menor a 0.5 fue considerado significativo. Los análisis se realizaron utilizando software R versión 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

# RESULTADOS

## Pacientes incluidos en la cohorte

De 1.579 pacientes admitidos con sospecha de COVID-19 en el período de estudio, fueron descartados 830 pacientes que no tenían confirmación microbiológica, 118 pacientes fueron descartados por no usar CNAF ni IOT. De los 631 pacientes restantes, se identificaron 573 con uso exclusivo de IOT y 58 con CNAF; de estos últimos, 18 pacientes fueron finalmente descartados por no cumplir con criterios de inclusión y tener criterios de exclusión, quedando así con 40 pacientes disponibles para la cohorte de CNAF. Una vez realizado el emparejamiento según fecha de ingreso, se descartan de la cohorte de IOT a 37 pacientes que no cumplen criterios de inclusión, cumplen criterios de exclusión o tienen datos incompletos y quedaron 120 pacientes con IOT (ver figura 1).

La mayoría de los participantes fueron hombres (107, 67%), con edad promedio de 63.8 años (DE 14.1 años). En la tabla 1 se muestran las principales comorbilidades observadas en la cohorte general. Al ingreso, se observó en los pacientes disnea en 153 (95.6%), tos en 149 (93.1%), fiebre en 113 (70.6%), dolor torácico en 26 (16.2%), diarrea en 24 (15%) y cefalea en 22 (13.7%). El valor de la escala de Glasgow al ingreso tuvo una mediana de 15 (RIQ: 15-15).

El soporte se realizó con adrenalina en 111 (69.3%) pacientes, vasopresina en 53 (33.1%) y dopamina en 7 (4.3%). En 105 (65.6%) pacientes se realizó pronación y en 50 (31.4%) utilizó prono vigil. Los pacientes tuvieron una mediana de 4 ciclos de pronación (RIQ: 2-6). Al ingreso se intubaron 91 pacientes (56.9 %) y 94 (78.1%) pacientes ingresaron directamente a UCI.

Al ingreso se observó una mediana de linfocitos de 755 células/dL (RIQ: 520-1170), una mediana de dímero D en 807 mg/dL (RIQ: 463-1620, n=146), una mediana de PCR en 120mg/dL (RIQ: 68-502, n=149), una mediana de procalcitonina 0.35 mg/dL (RIQ: 0.16-0.83, n=94), una mediana de LDH de 439 mg/dl (RIQ: 339-596, n=151), una mediana de ferritina de 1080 mg/dL (RIQ: 741-1671, n=96), y una mediana de troponina de 0.024mg/dL (RIQ: 0.017 - 0.04, n= 144).

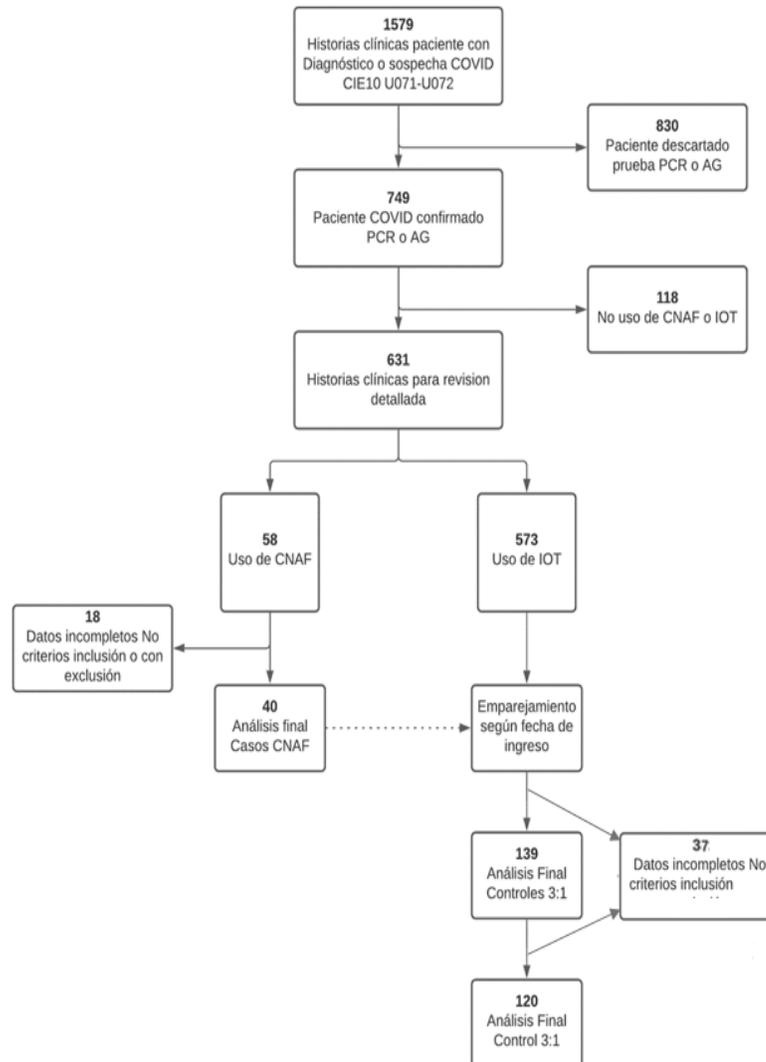
Las características de la población se muestran en la tabla 1. Se observaron diferencias en la proporción de pacientes con peso normal entre aquellos con CNAF vs aquellos con IOT (50.0% vs. 30.8%, p=0.045), la FiO<sub>2</sub> de ingreso (mediana de 0.38 vs. 0.79, p=0.001), y en los valores de la escala de BORG (mediana de 5 vs 6, p=0.004) y del IROX (mediana 8 vs 5, p<0.001). No se observaron diferencias significativas en otras variables. En la tabla 1 también se muestran los valores después del ajuste por IPTW, que disminuyó las diferencias observadas entre los dos grupos.

#### Relación entre CNAF y los desenlaces

Se observó una mortalidad del 36.5% entre los pacientes con CNAF vs. 56.3% en los de IOT en la pseudopoblación ajustada por IPTW. En el modelo de Poisson se encontró una RTIa de 1.13 (IC 95%: 0.93- 1.38) (tabla 2). El egreso con vida se observó en una proporción de 55.2% en los CNAF vs. 27.9% en los de IOT, en la población ajustada por IPTW, con una RTIa de 0.71 (IC 95%: 0.55 - 0.91) en el modelo de Poisson. La mediana de estancia hospitalaria total después del ajuste por IPTW fue de 10 días (RIQ: 4-16) en los pacientes con CNAF y de 16 días (RIQ: 10-23) para los pacientes con IOT (p=0.008)

En los desenlaces secundarios, se observó en la cohorte ajustada por IPTW, una frecuencia de TEP, para la cohorte de CNAF de 19.4% vs. 19.2% en IOT (tabla 2). En los casos de neumonía asociada a ventilación (NAV) se encontró de 2.1% para CNAF vs 18.1% para IOT. En infección del torrente sanguíneo (ITS) para cánula fue de 8.2% vs 19.8% en IOT. Se observó la necesidad de intubación en CNAF del 45.1% (tabla 2). Se observó una diferencia significativa en los pacientes que progresaron a IRA, lo cual sucedió en 33.5% de los pacientes con CNAF vs. 58.5% en los de IOT. En la tabla 2 se muestran la asociación entre la CNAF y los desenlaces mencionados.

Figura 1: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos



**Fuente:** Terapia de oxigenación con cánula de alto flujo en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por covid-19 en el Hospital Universitario Nacional. Alba del Pilar Rodríguez Cortés, Jorge Alberto Cortes, Jairo Antonio Pérez Cely, July Vianneth Torres-González, Jairo Morantes-Caballero. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Tabla 4: Características de los pacientes en las fechas de hospitalización descritas por COVID – 19, confirmados

Característica	Toda la cohorte  n=160	Cohorte original			Después de IPTW		
		IOT  n=120	CNAF  n=40	DME	IOT  n=120.5	CNAF  n=40.0	DME
<b>Mujeres</b>  n (%)	53 (33.1)	43 (35.8)	10(25.0)	0.23	40.2(33.4)	14.1(35.3)	0.041
<b>Edad</b>  promedio (DE)	63.8 (14.1)	63.1(13.3)	65.8(16.0)	0.18	64.0(13.2)	65.4(17.5)	0.09
<b>Falla cardiaca</b>  n (%)	15 (0.09)	10(8.3)	5(12.5)	0.13	11.8(9.8)	4.5(11.4)	0.05
<b>Diabetes</b>  n (%)	40 (0.25)	30(25.0)	10(25.0)	0.00	31.3(26.0)	10.1(25.3)	0.01

<b>IRC</b> <b>n (%)</b>	14(0.08)	7(5.8)	7(17.5)	0.37	12.3(10.2)	4.4(11.0)	0.02
<b>Neoplasia</b> <b>n (%)</b>	11(160)	10(8.3)	1(2.5)	0.26	8.5(7.0)	3.3(8.3)	0.04
<b>Tabaquismo Activo</b> <b>n (%)</b>	36(0,22)	25(20.8)	11(27.5)	0.15	28.1(23.3)	10.2(25.6)	0.05
<b>EPOC</b> <b>n (%)</b>	34(0.21)	22(18.3)	12(30.0)	0.27	25.4(21.1)	9.5(23.7)	0.06
<b>IMC</b> <b>promedio (DE)</b>	28.3 (5.3)	28.5(5.4)	27.7(5.0)	0.15	28.3(5.2)	28.8(5.9)	0.08
<b>BORG Ingreso</b> <b>mediana (RIQ)</b>	6 (4-6)	6(5-6)	5(3.75 - 6)	0.44	6(4-6)	6(4-6)	0.04
<b>SaO2</b> <b>promedio (DE)</b>	90.7(5.8)	90.4(5.7)	91.5(6.05)	0.18	90.7(5.5)	91.0(7.3)	0.03

<b>Irox Ing mediana (RIQ)</b>	5 (3-10.25)	5(3-8.25)	8(5-13)	0.48	5 (3-11)	7 (4-9)	0.01
<b>PAFI promedio (DE)</b>	136.8 (78.7)	127.1(77.4)	165.9(76.03)	0.50	139.3(84.1)	137.3(68.49)	0.02
<b>UCI ingreso n (%)</b>	125 (0.78)	98(81.7)	27(67.5)	0.33	92.0(76.3)	31.5(78.8)	0.05

**Convenciones:** \*DME: Diferencia media estandarizada, \*DE: Desviación estándar \*CNAF: Cánula nasal de alto flujo. \*EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. \*IMC: Índice masa corporal. \*Borg Ing: Escala de disnea Borg ingreso hospitalario. \* SaO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno. \*Irox ing: Índice de Rox ingreso. \*PAFI: Índice de oxigenación (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>). \*UCI: Unidad de Cuidado Intensivo.

**Fuente:** Terapia de oxigenación con cánula de alto flujo en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 en el Hospital Universitario Nacional. Alba del Pilar Rodríguez Cortés, Jorge Alberto Cortes Luna, Jairo Antonio Pérez Cely, July Vianneth Torres-González, Jairo Morantes-Caballero.

Tabla 5: Otros desenlaces de los pacientes en las fechas de hospitalización descritas por COVID – 19, confirmado

Desenlace	Grupos	% Ajustado (después de IPTW)	OR	IC 95%	P
<b>TEP</b>	CNAF	19.4	0.98	0.28-3.53	0.98

	IOT	19.2			
<b>NAV</b>	CNAF	2.1	0.32	0.06-1.55	0.15
	IOT	18.1			
<b>ITS</b>	CNAF	8.2	0.36	0.10 - 1.26	0.23
	IOT	19.8			
<b>IOT</b>	CNAF	45.1	9.4 e <sup>-10</sup>	4.2 e <sup>-10</sup> 2.1 e <sup>°</sup>	<0.001
	IOT	100			
<b>SEPSIS</b>	CNAF	58.2	0.48	0.20-1.19	0.11
	IOT	74.2			
<b>IRA</b>	CNAF	33.5	0.36	0.14-0.91	0.03
	IOT	58.5			

**Convenciones:** \*CNAF: cánula nasal de alto flujo. \*IOT: intubación orotraqueal \* TEP: Tromboembolismo Pulmonar. \*NAV: Neumonía asociada a la ventilación. \* ITS: Infección de torrente sanguíneo.

**Fuente:** Terapia de oxigenación con cánula de alto flujo en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 en el Hospital Universitario Nacional. Alba del Pilar Rodríguez Cortés, Jorge Alberto Cortes Luna, Jairo Antonio Pérez Cely, July Vianneth Torres-González, Jairo Morantes-Caballero

## DISCUSIÓN

Este estudio de cohorte de pacientes adultos con falla ventilatoria asociada a la infección por SARS CoV-2 muestra que después de ajustar por covariables y confusores importantes, el uso de CNAF disminuyó el tiempo al egreso de los pacientes incluidos. También se encontró una diferencia importante en la proporción de pacientes que terminaron con una IOT durante algún momento de la hospitalización. A pesar del ajuste, no se identificaron diferencias en otros desenlaces como mortalidad, neumonía asociada a la ventilación mecánica o intubación orotraqueal. Tampoco se encontraron diferencias en la frecuencia ajustada de TEP. Estos hallazgos contribuyen al cúmulo de información que sugiere que la CNAF es una alternativa que favorece el manejo de los pacientes con COVID-19 grave. Diferentes estudios evidencian las ventajas de implantar el uso de la CNAF durante la pandemia en pacientes con IRA por diferentes causas o por COVID-19. La terapia con cánula nasal de alto flujo (CNAF) se ha introducido recientemente en el tratamiento del fallo respiratorio agudo (FRA), siendo una técnica segura, confortable y eficaz que logra revertir la hipoxemia en estos pacientes, por lo que es necesario disponer de herramientas que nos permitan detectar precozmente el fallo de este tipo de tratamiento para evitar el incremento de la mortalidad que puede conllevar.

Se trae como ejemplo el servicio de cuidados críticos y urgencias, del Hospital de Montilla, en Córdoba, España, realizó un estudio desde enero de 2016 hasta enero de 2018 en el cual se trataron 27 pacientes con FRA, de los cuales 19 (70,37%) presentaban FRA hipoxémico. De estos, 15 (78,95%) respondieron bien al tratamiento y 4 (21,05%) fracasaron. Concluyendo que la FR a la segunda hora de tratamiento y la FiO<sub>2</sub> e IROX a las 8 horas de tratamiento fueron los mejores predictores de éxito del CNAF. Una FR < 29 respiraciones/min (2.a hora), una FiO<sub>2</sub> < 0,59 y un IROX > 5,98 (8.a hora) se asociaron a un menor riesgo de VM. (31).

Así mismo en China se documentó el beneficio potencial de la CNAF. En dos hospitales de Chongqing, China, se analizaron 318 pacientes con IRA por COVID - 19, desde el 1 de enero al 4 de marzo de 2020. De los 27 pacientes que experimentaron insuficiencia respiratoria aguda grave, a 17 pacientes se les realizó manejo con CNAF como terapia de primera línea. 9 pacientes tratados con ventilación no invasiva (VNI) y un paciente tratado con ventilación invasiva. De los 17 pacientes con CNAF, 7 experimentaron falla de CNAF. Junto con otras estrategias de ventilación no invasiva, la CNAF disminuyó la frecuencia de pacientes que finalmente fueron manejados con IOT. (43).

En otro estudio multicéntrico retrospectivo realizado en Japón a 378 pacientes con IRA que recibieron CNAF o VNI se encontró que los riesgos del fracaso del tratamiento y la mortalidad a los 30 días no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. En los análisis de subgrupos, la CNAF se asoció con hipercapnia, pero la mortalidad a los 30 días no fue significativamente diferente. La oxigenoterapia con CNAF se asoció con un menor riesgo de mortalidad a los 30 días en pacientes con neumonía, y podría ser más beneficiosa que la VNI, aunque no para pacientes con edema pulmonar cardiogénico o hipercapnia (44).

Aunque algunos autores han aconsejado evitar el uso de CNAF en pacientes con COVID-19, por temor a la transmisión de la enfermedad a través de los aerosoles. Es definitivo que faltan estudios que respalden este consejo (13). Por el contrario, múltiples publicaciones presentadas durante la epidemia de SARS refieren una mayor transmisión de la enfermedad a los trabajadores de la salud, especialmente a las enfermeras, durante procedimientos particulares como la intubación endotraqueal (OR, 6.6; 95% CI, 2.3 a 18.9), (47, 48, 49) mientras que la CNAF no parece adicionar un mayor riesgo de transmisión de la enfermedad, comparado con los sistemas convencionales de oxigenoterapia (45). En el estudio de Raboud y col. Durante el SARS, los trabajadores de la salud expuestos a CNAF no tenían mayor riesgo de desarrollar enfermedad. Algunos expertos han propuesto que los pacientes usen máscaras faciales mientras reciben terapia con CNAF, aunque no certeza de la eficacia y seguridad de este enfoque, por lo que este cuestionamiento debe abordarse en futuros estudios (50). El impacto de este riesgo estaría limitado por el uso de las medidas de protección adecuadas en el personal que atiende a estos pacientes, especialmente el uso de mascarillas faciales, respiradores y la vacunación.

Para prevenir el sesgo de selección se incluyeron todos los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y reporte de laboratorio (antígeno o PCR) positivo para SARS CoV 2 generados por el laboratorio, y para prevenir el efecto de variables confusoras se planteó la metodología utilizada, controlado por dichos confusores desde el puntaje de propensión. Algunos resultados sugieren que con un mayor tamaño de muestra se podría mejorar la precisión de los resultados, especialmente en lo que refiere a la mortalidad y la frecuencia de complicaciones relacionadas con la ventilación, el manejo invasivo y la estancia en UCI como la NAV y la ITS. Consideramos que los resultados son congruentes con la intervención, ya que aunque se observó un efecto significativo sobre estos desenlaces, se observó exactamente la misma frecuencia de TEP, un desenlace relacionado con COVID-19 y no con la modalidad ventilatoria.

Nuestro estudio tuvo algunas limitaciones que incluyen: la realización de este en un solo hospital, no excluir a las personas que tenían directivas anticipadas de modo que no estuvieran en riesgo del resultado primario, y aquellas relacionadas con la metodología utilizada, específicamente la imposibilidad para evaluar variables confusoras desconocidas y que no hayan podido ser introducidas en el modelo de regresión inicial.

## **CONCLUSIONES**

El presente estudio muestra que el uso temprano de CNAF se asocia con una menor estancia hospitalaria, una menor probabilidad de requerir intubación orotraqueal. Aunque no se observó una disminución en complicaciones asociadas, es posible que se requiera un mayor tamaño de muestra para evaluar el efecto sobre estos otros desenlaces. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados para disminuir la incertidumbre sobre algunos resultados y evaluar el impacto de esta estrategia ventilatoria sobre la mortalidad.

# CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según lineamientos de la resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, el presente estudio quedo enmarcado dentro de “Investigación sin riesgo” para investigación en seres humanos, ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos por ser un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectivo y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, sólo se revisó las historias clínicas digitales, previa autorización del comité institucional, y se mantuvo la confidencialidad de lo allí registrado, el uso de la información fue destinada únicamente para fines científicos y académicos. El estudio no requirió de la firma de consentimiento informado porque los datos fueron recolectados de las historias clínicas sin tener contacto directo con pacientes. Para la protección de datos de pacientes, en ningún momento se registraron documentos o nombres que permitan la identificación de los mismos, fueron reemplazados por un código numérico y la información estuvo custodiada por la Dra Alba del Pilar Rodríguez encargada de la recolección de los datos.

# FINANCIACIÓN Y PRESUPUESTO

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica. Los costos del presente trabajo, fueron asumidos por los autores.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:**

### **Confidencialidad de datos:**

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

### **Derecho a la privacidad y consentimiento informado:**

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

### **Potencial Conflicto de Interés(es):**

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

# ANEXOS

## Escala de disnea Borg Modificada

Tabla 2. Escala de Disnea de Borg

---

	0	Sin disnea
	0,5	Muy, muy leve. Apenas se nota
	1	Muy leve
	2	Leve
	3	Moderada
	4	Algo severa
	5	Severa
	6	
	7	Muy severa
	8	
	9	
	10	Muy, muy severa (casi máximo)
	•	Máxima

---

### Ecuación índice de ROX

$$\text{índice ROX} = [(SpO_2/FiO_2) /FR]$$

Donde SpO<sub>2</sub> es la saturación de oxígeno medido por pulsioximetría

FiO<sub>2</sub> es la fracción inspirada de oxígeno que se administra al paciente

FR es la frecuencia respiratoria

El índice de ROX ha sido empleado como predictor de éxito de la cánula nasal de alto flujo considerando mayor valor como mayor probabilidad de éxito (Punto de corte 4,88).

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Actividad / Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Elaboración del protocolo y revisión de bibliografía												
Comité de ética y divulgación en el Hospital Universitario nacional de Colombia.												
Recolección de datos												
Análisis de datos												
Elaboración de manuscrito												
Informe final												

## Referencias bibliográficas

1. Price AM, Plowright C, Makowski A, Misztal B. Using a high-flow respiratory system (Vapotherm) within a high dependency setting. *Nurs Crit Care* 2008;13(6): 298-304.doi: 10.1111/j.1478-5153.2008.00299.x.
2. Tiruvoipati R, Lewis D, Haji K, Botha J. High flow nasal oxygen vs high flow face mask: a random crossover trial in extubated patients. *J Crit Care* 2010;25(3):463-68.doi: 10.1016/j.jcrc.2009.06.050.
3. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care* 2010;55(4):408-13. <https://doi.org/10.52379/mcs.v3i2.87>
4. Parke RL, McGuinness SP, Eccleston M. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high flow oxygen in intensive care patients. *Respir Care* 2011;56(3):265- 70. doi: 10.4187 / respcare.00801. Epub 2011 21 de enero.
5. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, Ricard JD. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Int Care Med* 2011;37(11):1780-6. doi: 10.1007 / s00134-011-2354-6. Epub 2011 27 de septiembre.
6. Rello J, Perez M, Roca O, Poulako G, Souto J, Laborda C, Balcells J, Serra J, Masclans JR. High flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection. A cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care* 2012;27: 434-9.doi: 10.1016 / j.jcrc.2012.04.006. Epub 2012 2 de julio.

7. Lenglet H, Sztrymf B, Leroy C, Brun P, Dreyfus D, Ricard JD. Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: a feasibility and efficacy study. *Respir Care* 2012;57(11):1873-8. doi: 10.4187 / respcare.01575. Publicación electrónica 13 de marzo de 2012.
8. Lucangelo U, Vassallo FG, Marras E, Ferluga M, Beziza E, Comuzzi L, Berlot G, Zin WA. High flow nasal interface improves oxygenation in patients undergoing bronchoscopy. *Crit Care Res pract* 2012;2012:506382.). doi: 10.1155 / 2012/506382. Epub 2012 20 de mayo.
9. Meduri, G.U., Rochweg, B., Annane, D. et al. Reference. *Crit Care*. 2018 May 24;22(1):135. doi: 10.1186/s13054-018-2007-z
10. Chatila W, Nugent T, Vance G, Gaughan J, Criner GJ. The effects of high flow vs low-flow oxygen in advanced obstructive airways disease. *Chest* 2004;126(4):1108-15. doi: 10.1378 / cofre.126.4.1108.
11. Sebastián Dhont, Eric Derom, Eva Van Braeckel, Pieter Depuydt, Bart N Lambrecht. *Respir Res*. 2020 Jul 28;21(1):198. doi:10.1186/s12931-020-01462-5.
12. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. Andrea Vianello , Giovanna Arcaro, Beatrice Molena, Cristian Turato, Andi Sukthi,2 Gabriella Guarnieri, Francesca Lugato, Gianenrico Senna, Paolo Navalesi Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, University of Padova, Padova, Italy. Doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214993.
13. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. Noémie Zucman, Jimmy Mullaert, Damien Roux, Oriol Roca, Jean-Damien Ricard,© 2020 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature. *Intensive Care Med*. Doi.org/10.1007/s00134-020-06177-1.
14. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. Xavier Elharrar, Youssef Trigui, Anne-Marie Dols, François

Touchon, Stéphanie Martinez, Eloi Prud'homme, and Laurent Papazian. JAMA 2020 Jun 9; 323(22): 2336–2338. Doi: 10.1001/jama.2020.8255.

15. ROX Index Predicts Intubation in Patients with COVID-19 Pneumonia and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure Receiving High Flow Nasal Therapy. Maulin Patel, Junad Chowdhury, Nicole Mills, Robert Marron, Andrew Gangemi, Zachariah Dorey-Stein, Ibraheem Yousef, Matthew Zheng, Lauren Tragesser, Julie Giurintano, Rohit Gupta, Parth Rali, Gilbert D'Alonzo, Huaqing Zhao, PhD, Nicole Patlakh BSc2, Nathaniel Marchetti MD1, Gerard J. Criner MD1 and Matthew Gordon for the Temple University COVID-19. Department of Thoracic Medicine and Surgery, Temple University Hospital. Doi: [org/10.1101/2020.06.30.20143867](https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20143867).

16. High Flow Nasal Canula in Critically Ill Severe COVID-19 Patients. Alexandre Demoule, Antoine Vieillard Baron, Michael Darmon, Alexandra Beurton, Guillaume Géri, Guillaume Voiriot, Thibault Dupont, Lara Zafrani, Lola Girodias, Vincent Labbé, Martin Dres, Muriel Fartoukh, Elie Azoulay. This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution.

17. Papazian L ACBLea. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. Ann Intensive Care. 2019 Octubre. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>.

18. Norbert Schwabbauer, Björn Berg, Gunnar Blumenstock, Michael Haap, Jürgen Hetzel, Reimer Riessen. Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV). BMC Anesthesiology. 2014 Agosto. doi: 10.1186 / 1471-2253-14-66. eCollection 2014.

19. Cheng-Chieh Huang HMLCJLTHLWLCWYL. Use High-Flow Nasal Cannula for Acute Respiratory Failure Patients in the Emergency Department: A Meta-Analysis Study. Hindawi. 2019 Agosto; 14(2019). <https://doi.org/10.1155/2019/2130935>.

20. Ding L MW. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. Crit Care. 2020 January. doi: 10.1186 / s13054-020-2738-5.

21. Papazian L ACBLea. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019 Octubre. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>.
22. Riera J. Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-respiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography. *Respir Care*. 2013. doi: 10.4187 / respcare.02086.
23. Cochi. Mortality trends of acute respiratory distress syndrome in the United States from 1999 to 2013. *Ann Am Thorac*. 2016 Oct; 1742-51(13). doi: 10.1513 / AnnalsATS.201512-841OC.
24. Massimo A. Prone positioning during high flow oxygen therapy in acute hypoxemic respiratory failure. *Clinical Trialsgov*. 2020 Febrero. NCT 03095300.
25. Piehl MA BR. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1976; 13(4). doi: 10.1097 / 00003246-197601000-00003.
26. Munshi L Dea. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; S280-s8(14). <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-343OT> PubMed: 29068269.
27. Eddy Fan , Lorenzo del Sorbo , Ewan C Goligher , Carol L. Hodgson. American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 1253-63(195). doi: 10.1164 / rccm.201703-0548ST.
28. Gattinoni L. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 1701-11(164(9)).doi: 10.1164 / ajrccm.164.9.2103121.
29. Kraye S R KVJDERE. Position and motion of the human diaphragm during anesthesia-paralysis. *Anesthesiology*. 1989; 891-8(70(6)). doi: 10.1097 / 00000542-198906000-00002.

30. RK. Albert 1, RD. Hubmayr. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 1660-5(161(5)). doi: 10.1164 / ajrccm.161.5.9901037.
31. K Rehder , TJ Knopp , AD Sessler. Regional intrapulmonary gas distribution in awake and anesthetized-paralyzed prone man. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978; 45(4)(528-35). doi: 10.1152 / jappl.1978.45.4.528.
32. Lamm WJ SINBPNGRHM. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is heterogeneously distributed in the prone dog. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004; 144(2-3)(281-94).
33. Yasutaka Koga, Kotaro Kaneda, Nao Fujii , Ryo Tanaka , Takashi Miyauchi , Motoki Fujita , Kouko Hidaka , Yasutaka Oda , Ryosuke Tsuruta. Comparison of high-flow nasal cannula oxygen therapy and non-invasive ventilation as first-line therapy in respiratory failure: a multicenter retrospective study Scaravilli V. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. *J Crit Care.* 2015; 30(6)(1390-4). doi: 10.1002 / ams2.461. eCollection enero-diciembre de 2020.
34. Scaravilli V GGCLZAISLAea. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. *J Crit Care.* 2015; 30(6)(1390-4).
35. Orlando R Pérez-Nieto , Manuel A Guerrero-Gutiérrez , Ernesto Deloya-Tomas , Silvio A Ñamendys-Silva. Prone positioning combined with high-flow nasal cannula in severe noninfectious ARDS. *Crit Care.* 2020; 24(1)(114). doi: 10.1186 / s13054-020-2821-y.
36. Matt Arentz, Eric Yim, Lindy Klaff, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001 / jama.2020.4326.
37. Chun Pan, Lu Chen, Cong Lu, Wei Zhang, Jia-An Xia, Michael C Sklar , Bin Du , Laurent Brochard, Haibo Qiu. Lung Recruitability in SARS-CoV-2 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-center, Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. doi: 10.1164 / rccm.202003-0527LE.

38. Sun, Q., Qiu, H., Huang, M. et al. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1)(33). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00650-2>.
39. Domenico Luca Grieco, Luca S Menga, Valeria Raggi, Filippo Bongiovanni, Gian Marco Anzellotti, Eloisa S Tanzarella, Maria Grazia Bocci, Giovanna Mercurio, Antonio M Dell'Anna, Davide Eleuteri, Giuseppe Bello, Riccardo Maviglia, Giorgio Conti, Salvatore Maurizio Maggiore, Massimo Antonelli. 2019 Noviembre. doi: 10.1164 / rccm.201904-0841OC.
40. Protocolo para manejo médico de pacientes hospitalizados con diagnóstico de caso sospechoso/confirmado de neumonía por virus SARS-COV-2.(hun/unal). <https://www.iets.org.co/Archivos/853-2765-1-PB.pdf>.
41. R. Artacho Ruiz A, B. R. Artacho Raizaba, B. Artacho Jurado C., F. Caballero Güetoa,b, A. Cano Yusted, I. Durbán García, F. García Delgado, J.A. Guzmán Pérez, M. López Obispo, I. Quero del Río, F. Rivera Espinara, E. del Campo Molina. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital de Montilla, Montilla, Córdoba, España, doi: 10.1016/j.medin.2019.07.012 Open Accessspana.
42. Lili Guan, Luqian Zhou, Jinnong Zhang, Wei Peng, Rongchang Chen. More awareness is needed for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 transmission through exhaled air during non-invasive respiratory support: experience from China. *Cross Mark*. 2020 Feb. doi: 10.1183 / 13993003.00352-2020. Imprimir 2020 Mar.
43. Thalía Monro-Somerville 1, Malcolm Sim , James Ruddy , Mark Vilas , Michael A Gillies. The Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy on Mortality and Intubation Rate in Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2017; 45(449). doi: 10.1097 / CCM.0000000000002091.
44. Tommaso Mauri, Cecilia Turrini, Nilde Eronia, Giacomo Grasselli, Carlo Alberto Volta, Giacomo Bellani, Antonio Pesenti. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(1207). doi: 10.1164 / rccm.201605-0916OC.

45. Xiaofeng Ou, Yusi Hua, Jin Liu, Cansheng Gong, Wenling Zhao. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2017; 189(E260). doi: 10.1503 / cmaj.160570.
46. Jean-Pierre Frat, Arnaud W. Thille, Alain Mercat, Christophe Girault, Stéphanie Ragot, Sébastien Perbet, Gwénael, Prat Thierry Boulain, Elise Morawiec, Alice Cottereau, Jérôme Devaquet, Saad Nseir. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015 May; 372(2185}). doi: 10.1056 / NEJMoa1503326.
47. Amanda Corley, Claire M Rickard, Leanne M Aitken, Amy Johnston, Adrian Barnett, John F Fraser, Sharon R. Lewis, Andrew F Smith. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5. doi: 10.1002 / 14651858.CD010172.pub2.
48. Chun Pan, Lu Chen, Cong Lu, Wei Zhang, Jia-An Xia, Michael C Sklar , Bin Du , Laurent Brochard, Haibo Qiu. Lung Recruitability in SARS-CoV-2 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-center, Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. doi: 10.1164 / rccm.202003-0527LE.
49. Ke Wang, Wei Zhao, Ji Li, Weiwei Shu, Jun Duan . *Ann. Intensive Care* (2020) 10:37. The experience of high-fow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. Ke Wang1†, Wei Zhao2†, Ji Li3. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00653-z>.
50. Yasutaka Koga, Kotaro Kaneda, Nao Fujii, Ryo Tanaka, Takashi Miyauchi, Motoki Fujita, Kouko Hidaka, Yasutaka Oda, Ryosuke Tsuruta. Comparison of high-flow nasal cannula oxygen therapy and non-invasive ventilation as first-line therapy in respiratory failure: a multicenter retrospective study. doi: 10.1002 / ams2.461. eCollection enero-diciembre de 2020.
51. R. Artacho Ruiz. R. Artacho Ruiz A, B. Artacho Jurado C, F. Caballero Güetoa,b, A. Cano Yuste D,I. Durbán García, F. García Delgado A, J.A. Guzmán Pérez a, M. López Obispo A,I. Quero del Río F. Predictores de éxito del tratamiento con cánula nasal de alto

flujo en el fallo respiratorio agudo hipoxémico. ELSEIVER. 2019 Julio. doi: 10.1016/j.medin.2019.07.012.

52.Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, Simor AE, Stewart TE, (2004) Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 1198–1202. doi: 10.1164 / rccm.200305-715OC. Publicación electrónica 27 de febrero de 2004.

53.Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, Wong WT, Lee A, Ling L, Chan PKS, Lui PCW, Tsoi PCY, Ling CM, Hui M, (2019) Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect* 101: 84–87.doi: 10.1016 / j.jhin.2018.10.007. Epub 2018 15 de octubre.

54.Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J, (2012) Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 7: e35797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035799>.

55. Rebecca F. D'Cruz, Nicholas Hart, Georgios Kaltsakas High-flow therapy: physiological effects and clinical applications. *Breathe* 2020; 16: 200224. doi: 10.1183/20734735.0224-2020.

56. Cheng-Chieh Huang HMLCJLTHLWLCWYL. Use High-Flow Nasal Cannula for Acute Respiratory Failure Patients in the Emergency Department: A Meta-Analysis Study. *Hindawi*. 2019 Agosto; 14(2019). <https://doi.org/10.1155/2019/2130935>.

57. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J, (2012) Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 7: e35797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035799>.

58. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, Bontovics E, Chapman M, Gravel D, Henry B, Lapinsky S, Loeb M, McDonald LC, Ofner M, Paton S, Reynolds D, Scales D, Shen S, Simor A, Stewart T, Vearncombe M, Zoutman D, Green K, (2010) Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One* 5: e10717. doi: 10.1371 / journal. pone.0010717.